

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Vemurafenib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 24. Juli 2012

von 10.10 Uhr bis 11.36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Andre
Herr Dr. Knoerzer
Herr Dr. Mundel
Herr Prof. Dr. Ruof

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Aulitzky
Herr Prof. Dr. Ludwig

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

Herr Dr. Muschaweck
Frau Slawik

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Bahr
Herr Dr. Johannes

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Throm

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie:**

Herr PD. Dr. Uwe Trefzer

Beginn der Anhörung [zu TOP 5.1.1]: 10.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender):

Guten Morgen und herzlich willkommen hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss. Wir sind bei Tagesordnungspunkt 5 unserer heutigen Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel, also bei einer mündlichen Anhörung gemäß dem 5. Kapitel unserer Geschäftsordnung. Es geht um die Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V für Vemurafenib. Dieser Anhörung ist ein schriftliches Stellungnahmeverfahren vorausgegangen, in dem eine ganze Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind. Wir begrüßen heute hier zur Anhörung diejenigen, die sich im schriftlichen Stellungnahmeverfahren geäußert haben.

Zuvörderst begrüße ich die Vertreter von Roche Pharma AG Herrn Dr. Andre, Herrn Dr. Knoerzer, Herrn Dr. Mundel und Herrn Professor Dr. Ruof. Ich begrüße die Vertreter von Bristol-Myers Herrn Dr. Muschaweck und Frau Slawik. Ich begrüße die Vertreter von Medac Pharma GmbH Herrn Bahr und Herrn Dr. Johannes. Ich begrüße den Vertreter der Arbeitsgemeinschaft Dermatologischer Onkologie Herrn Dr. Trefzer. Ich begrüße die Vertreter der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herrn Professor Dr. Ludwig und Herrn Professor Dr. Aulitzky. Ich begrüße den Vertreter der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie Herrn Professor Dr. Wörmann, und ich begrüße als Vertreter des vfa Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Throm. Herzlich willkommen zu dieser Anhörung.

Ich möchte Sie, um hier eine ordnungsgemäße Protokollierung zu ermöglichen, darum bitten, dass Sie, wenn Sie sich zu Wort melden, immer zunächst Ihren Namen nennen und auch das Mikrofon benutzen. Das erleichtert die Anfertigung des stenografischen Berichtes.

Eingangs möchte ich ein, zwei allgemeine Bemerkungen machen. Wir haben im schriftlichen Stellungnahmeverfahren eine Reihe von umfangreichen Stellungnahmen erhalten, und ich möchte ganz herzlich darum bitten, dass jetzt gleich in der Anhörung die Dinge nicht noch einmal einfach von vorn bis hinten vorgelesen werden. Sie können davon ausgehen, dass wir uns in der Vorbereitung schon sehr intensiv mit Ihren Stellungnahmen und mit deren Auswertung beschäftigt haben, sodass wir, glaube ich, im gemeinsamen Interesse und aus Gründen der Verfahrensökonomie am besten so verfahren, dass wir die Diskussionsbeiträge und die Vorträge jeweils auf die wesentlichen Punkte beschränken. Wir haben dann anschließend die Möglichkeit, in einen offenen und hoffentlich konstruktiv-

kritischen Diskurs zu treten, in dem dann die für die einzelnen Bänke von Belang seienden Punkte teilweise hinterfragt oder diskutiert werden.

Um die Anhörung zu beginnen, würde ich vorschlagen, dass der Hauptstellignehmer, nämlich die Firma Roche Pharma, beginnt und die wesentlichen Punkte der Stellungnahme hier kurz vorträgt. Dann würde ich den anderen Stellignehmern Gelegenheit zur Ergänzung geben. Ich schlage vor, dass wir uns konzentriert mit den Punkten „Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens“ und „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ befassen sollten, weil hier, glaube ich, die meisten Fragestellungen sind, die einer intensiveren Diskussion bedürfen.

Ich gebe zuerst das Wort an Roche Pharma. Ich weiß nicht, wer hier beginnen würde. – Ja, Herr Ruof, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):

Vielen Dank, Herr Hecken, für diese Einführung. Sehr verehrte Damen und Herren, wir freuen uns, dass wir bei Ihnen sein können und ein Produkt aus unserer onkologischen Forschungspipeline vorstellen und gemeinsam mit Ihnen darüber diskutieren können. Es ist das Produkt Vemurafenib, mit Handelsname Zelboraf®, das bei metastasiertem oder lokal fortgeschrittenem malignem Melanom zum Einsatz kommt.

Bevor wir auf das Produkt eingehen, erlauben Sie mir vielleicht kurz, dass ich meine Kollegen und mich vorstelle, sodass Sie wissen, wer Ihnen gegenüber sitzt. Zu meiner Rechten ist Dr. Niko Andre. Er ist Hämatologe und Onkologe und vertritt bei uns im Haus als medizinischer Direktor die Medizin und ist somit für das gesamte Onkologieportfolio zuständig. Zu meiner Linken sitzt Dr. Mundel. Auch er ist von Hause aus Arzt und hat sich über viele Jahre forschungsmäßig intensiv mit der Onkologie in den USA befasst. Er vertritt im Haus die Medizin im Bereich Dermato-Onkologie. Zu meiner Rechten sitzt Dr. Knoerzer. Er ist von Haus aus Statistiker und vertritt im Haus Statistik/Epidemiologie. Er hat die diesbezüglichen Anteile im Dossier zu verantworten und wesentlich mitgestaltet. Mein Name ist Ruof. Auch ich bin von Hause aus Arzt und habe mich forschersich über längere Zeit in Hannover mit Gesundheitsökonomie und Outcomes Research befasst. Ich leite jetzt bei Roche die Abteilung für Market Access.

Zu unserem Produkt. Vemurafenib ist ein BRAF-Inhibitor - ein Proteinkinase-Inhibitor, der wesentliche Signalwege beim Tumorwachstum des malignen Melanoms blockiert und beeinflusst. Es ist bei BRAF-Mutationen einzusetzen; das Produkt ist entsprechend mit einem diagnostischen Marker verbunden. Es sollte nur eingesetzt werden, wenn vor-

her die entsprechende Diagnose durchgeführt wurde. Etwa 50 Prozent der infrage kommenden Patienten weisen die entsprechenden Mutationen von BRAF auf.

Die wesentlichen klinischen Daten des Produktes sind in der Publikation im *New England Journal* 2011 von Chapman et al., auch unter Beteiligung mehrerer deutscher Autoren, dargestellt. Die Daten beziehen sich letztendlich auf die Interimsanalyse, die bereits nach relativ kurzer Studiendauer durchgeführt wurde. Danach wurde, wie Sie wissen, seitens des unabhängigen Data Safety Monitoring Boards, des DSMB, eine Öffnung des Studiendesigns dahin gehend empfohlen, dass die Patienten in der Placebogruppe auch auf Verum überswitchen konnten, also diejenigen, die auf dem Dacarbazinarm waren auch auf Vemurafenib überwechseln konnten. Die wesentlichen Daten sind im *New England Journal* beschrieben. Die überwiegende Zahl der Patienten zeigt ein Ansprechen auf die Therapie. Die sogenannte Response gemäß RECIST-Kriterien haben etwa die Hälfte der Patienten erreicht. Die beiden Endpunkte in dieser sogenannten BRIM-3-Studie sind das Gesamtüberleben, Overall Survival, und das progressionsfreie Überleben, gemessen durch das relative Risiko, die Hazard Ratio. Für das Gesamtüberleben wurde in der Studie eine Verbesserung von 63 Prozent gefunden und für das progressionsfreie Überleben etwa drei Viertel Verbesserung, 74 Prozent.

Wir freuen uns, dass das IQWiG der positiven Einschätzung des Produktes hinsichtlich des therapeutischen Nutzens im Wesentlichen folgt und einen erheblichen Nutzen für das Produkt ausgesprochen hat. Aus unserer Sicht würden wir die Diskussion heute gern auf das Schadenspotenzial des Produktes fokussieren. Da stimmen wir aus zwei Punkten, die mein Kollege gleich gerne noch ausführen würde, nicht mit der Stellungnahme des IQWiG überein. Zum einen geht es um die Frage der Einstufung des Schadens. Dem Produkt wurde ein erheblicher Schaden zugeordnet. Das ist aus unserer Sicht zu hinterfragen. Ist das eine rein quantitative Bewertung? Sind da nicht auch qualitative Aspekte zu berücksichtigen, zum Beispiel: Ist die Nebenwirkung zu managen? Wie schwerwiegend ist die Nebenwirkung im Vergleich zur Schwere der Grunderkrankung? Das ist der eine Punkt. Der andere Punkt ist letztendlich die Saldierung, die Aufrechnung von Nutzen und Schaden, etwas locker gesprochen: der Punktabzug, den man aufgrund der Schadensbeurteilung bekommen hat. Das ist aus unserer Sicht so nicht gerechtfertigt und entbehrt einer Grundlage.

Uns sind daneben einige weitere Punkte wichtig, die, wie Sie, Herr Hecken, schon gesagt haben, im Wesentlichen in unserer Stellungnahme geschildert sind. Das alles sind für uns wichtige Punkte. Jedoch würden wir die aktive Diskussion im Gespräch heute

primär auf die Schadenssituation fokussieren. Die anderen Punkte kann man am Schluss noch einmal kurz erwähnen, und sie sind in unserer Stellungnahme dargestellt. – Wenn ich dürfte, Herr Hecken, würde ich das Wort an den Kollegen weitergeben, der noch auf die Schadenssituation eingeht.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Ja, gerne. Bitte schön.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Vielen Dank, Herr Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren, auch ich freue mich, dass wir hier heute zusammen sind, um uns über den erheblichen Zusatznutzen von Zelboraf® in der Behandlung des fortgeschrittenen malignen Melanoms zu unterhalten. Was bedeutet das eigentlich für den Patienten, fortgeschrittenes metastasiertes Melanom, also schwarzer Hautkrebs? In der Regel ist das maligne Melanom, der schwarze Hautkrebs, in frühen Stadien ganz gut behandelbar. Er kann operativ behandelt und auch geheilt werden. Aber in den Patientenfällen, die eben ein fortgeschrittenes Stadium aufweisen, also eine Metastasierung erfahren, bedeutet es, dass hier in den letzten 30 Jahren letztlich kein Fortschritt in der Behandlung stattgefunden hat und die Patienten, ob sie nun behandelt wurden oder nicht, im Mittel nach einem halben Jahr – nach sechs bis acht Monaten – versterben.

Warum ist das so? Die bislang als Standardtherapie angesehene Behandlung mit Dacarbazin, DTIC, hat zwar Ansprechraten, die sich im niedrigen Prozentbereich bewegen, aber hat letzten Endes nicht dazu geführt, dass eine Überlebensverlängerung für die Patienten erreicht werden konnte. Es ist nicht so, dass in den letzten 30 Jahren hierzu keine Studien durchgeführt wurden oder dass nichts versucht wurde, nein, im Verlauf der letzten 30 Jahre wurden über 3 000 Studien durchgeführt, aber keine davon hat letzten Endes zu einem Überleben bei den Patienten geführt, und das ist ja das Entscheidende.

Deshalb freuen wir uns ganz besonders, dass wir mit Zelboraf® diese Ära unterbrechen konnten, dass wir hier in eine Phase eingetreten sind, wo wir dem Patienten tatsächlich etwas anbieten können. Die Details haben wir ja im entsprechenden Dossier aufgeführt. Aus unserer Sicht und aus medizinischer Sicht ist allerdings die Einschätzung des Schadens als erheblich für den Patienten in Anbetracht dieser doch fatalen, also tödlichen, Erkrankung für die Patienten nicht gerechtfertigt. Warum ist das so? Aus medizinischer Sicht können diese Nebenwirkungen, die erwartet sind, die in der Behandlung, im Rahmen der routinemäßigen Überwachungen des Therapieverlaufs bei den Patienten identifizierbar sind und auch behandelt werden können, letztlich als mittel-

schwere Nebenwirkungen betrachtet und eingestuft werden.

Die Nebenwirkungen sind durch eine adäquate Behandlung reversibel, sprich: Je nach ihrer Art können die Nebenwirkungen behandelt werden. Die Patienten können – auch das ist wichtig – vor der Behandlung identifiziert werden, also diejenigen Patienten, die von der Behandlung profitieren werden, können durch den entsprechenden Mutationstest im Vorfeld identifiziert werden, sodass im Umkehrschluss die Patienten, die von der Behandlung nicht profitieren werden, gar nicht erst dem Medikament gegenüber exponiert werden müssen und so dort die entsprechenden Nebenwirkungen praktisch vermieden werden können.

Insgesamt ist aus unserer und insbesondere aus medizinischer Sicht die Einstufung der Nebenwirkungen daher als mittelschwer einzuschätzen, da jede der Nebenwirkungen eben auch behandelbar ist, ohne dass die Patienten weiteren Schaden davon tragen werden. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Mundel. – Wir haben jetzt, glaube ich, das Problem auf den Punkt gebracht. Es geht um die Frage: Haben wir es mit Nebenwirkungen zu tun, die in ihren Wirkungen einen – in Anführungszeichen – „erheblichen Schaden“, so wurde es eben untechnisch genannt, darstellen oder haben wir es mit mittelschweren Geschehnissen zu tun, so wie Sie es definieren, die a) erwartbar sind, die b) in ihren Wirkungen reversibel sind und bei denen eben c) auch die entsprechenden möglicherweise betroffenen Gruppen im Vorfeld identifizierbar sind? Das sind die Vorfragen, über die diskutiert werden muss, bevor man zu der Fragestellung kommt: In welcher Form, auf welcher Grundlage, nach welchem Algorithmus kann eine Saldierung, wenn denn überhaupt, von möglicherweise positiven Wirkungen mit negativen Wirkungen stattfinden? Sie halten die Nebenwirkungen, so wie Sie es vortragen, für beherrschbar, und vor diesem Hintergrund kommen Sie zu einer Sichtweise, die hier vorgetragen worden ist.

Bevor ich jetzt allgemein frage, wer von den weiteren Stellungnehmern hierzu das Wort wünscht, würde ich sehr gerne Herrn Professor Ludwig fragen, ob es aus Sicht der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft hier jetzt gerade auch bezogen auf den Vortrag des pharmazeutischen Unternehmers noch etwas gibt, das zu dieser Fragestellung, die hier im Mittelpunkt steht, anmerkwürdig erscheint. – Herr Professor Ludwig, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):

Herzlichen Dank, Herr Hecken. Mein Name ist Wolf-Dieter Ludwig, auch ich bin Hämatologe, Onkologe,

allerdings in meiner klinischen Praxis nur am Rande mit der Behandlung von fortgeschrittenen malignen Melanomen betraut. Die AkdÄ – vielleicht kann ich das ganz kurz zusammenfassen – hält die zweckmäßige Vergleichstherapie Dacarbazin, die ausgewählt wurde, für die richtige zweckmäßige Vergleichstherapie. Es gibt eine Vielzahl unterschiedlicher Zytostatika, die eingesetzt werden. Dacarbazin ist sicherlich der Wirkstoff, der in klinischen Studien mit Abstand am besten untersucht wurde. Es fällt mir in diesem Zusammenhang allerdings schwer, den Begriff Standard zu gebrauchen, weil die Wirksamkeit doch sehr unbefriedigend ist.

Zum Zweiten hält die AkdÄ – das haben wir in unserem Gutachten ausgeführt – Vemurafenib eindeutig für einen therapeutischen Fortschritt aufgrund der Situation, dass wir es mit Patienten zu tun haben, die im fortgeschrittenen Stadium des malignen Melanoms, im Stadium IV, eine sehr begrenzte Lebenserwartung haben und wir derzeit keine vernünftigen therapeutischen Alternativen haben. Auch die AkdÄ hat sich in ihrer Stellungnahme intensiv mit der Frage beschäftigt, wie man die unerwünschten Wirkungen, die in der Phase-III-Studie beobachtet wurden, wertet.

Wir sind zu folgender Einschätzung gekommen. Der Mechanismus dieser unerwünschten Wirkungen – das müsste ich vielleicht ergänzen, Herr Mundel – wurde ja eigentlich erst langsam aufgeklärt. Zu dem Zeitpunkt, als dieser Wirkstoff in der Phase-III-Studie war, hatten wir wenig Vorstellung davon, was eigentlich molekulare Ursachen für diese malignen epithelialen Tumore, die auftreten, sind. Inzwischen denken wir ja durchaus schon darüber nach, ob man sie durch andere Wirkstoffe verhindern kann. Also, wir halten diese unerwünschten Wirkungen für durchaus relevant, auch für den Patienten belastend, allerdings unter einer konsequenten dermatologischen Überwachung auch für therapierbar, sodass auch uns die Entscheidung, wie man damit umgeht, schwergefallen ist. Auf der einen Seite gibt es einen eindeutigen Wirksamkeitsnachweis in einer – ich betone: in *einer* – Phase-III-Studie, auf der anderen Seite gibt es durchaus unerwünschte Wirkungen, die für den Patienten beeinträchtigend, aber durch gute Kontrollen therapierbar sind.

Wir haben ja hier in dem Workshop vor einigen Wochen darüber diskutiert. Es ist eine sehr schwierige Situation, wenn Sie auf der einen Seite in einer vorzeitig abgebrochenen Studie einen Beleg für einen Überlebensvorteil und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens haben, allerdings keine vernünftigen Aussagen zu den Patient Reported Outcomes und zur Lebensqualität, und auf der anderen Seite unerwünschte Wirkungen haben, die in einer Situation bei einem Patienten mit be-

grenzter Lebenserwartung therapierbar sind. Wie soll man das werten?

Wir haben uns am Ende der Einschätzung des IQWiG angeschlossen und haben gesagt, dass wir dieser Herabstufung zustimmen. Ich denke aber, dass das ein grundsätzliches Problem ist, bei dem derzeit eigentlich nur Bauchentscheidungen getroffen werden. Ich sehe auch in der internationalen Literatur keinen Hinweis auf ein Instrument, wie man am Ende diese beiden unterschiedlichen Wertungen, also auf der einen Seite nachgewiesene Wirksamkeit, auf der anderen Seite durchaus schwerwiegende unerwünschte Wirkungen, die aber – ich wiederhole mich – kontrollierbar und therapierbar sind, in eine gemeinsame Bewertung führt, in dem Fall Herabstufung von „erheblich“ auf „beträchtlich“.

Ich glaube, dass man diese Frage auch in den zukünftigen Verfahren zu den onkologischen Wirkstoffen immer wieder antreffen wird, und ich denke, dass die Diskussion hier nicht abgeschlossen ist. Wir halten – ich wiederhole das – die Einstufung des IQWiG auch deswegen für berechtigt, weil auf der Nutzenseite die Daten natürlich vorläufig sind. Wir wissen, dass die Resistenzen relativ frühzeitig auftreten, das heißt, dass die Patienten nach einem Zeitraum von Monaten wahrscheinlich nicht mehr profitieren. Wir haben in der Onkologie sicherlich wenige, aber doch einige Beispiele, wo der Nutzen eindeutiger belegt ist als für Vemurafenib. Die unerwünschten Wirkungen sind derzeit auch nicht endgültig abschätzbar.

Hier nur noch einmal zur Erinnerung: Es gibt sehr gute Analysen, die zeigen, dass bei fast 80 Prozent der neu zugelassenen Wirkstoffe in der Onkologie nach der Marktzulassung weitere schwerwiegende unerwünschte Wirkungen registriert werden, die eine Änderung der Einschätzung oder Bewertung dieses Arzneimittels erforderlich machen.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. Ich frage die Stellungnehmer: Gibt es Bedarf, jetzt noch Ausführungen zu machen? Ansonsten würde ich in die erste Diskussionsrunde gehen. – Ich sehe keine Wortmeldungen, dann sage ich jetzt „Feuer frei“ für Fragen der Bänke. Die erste Wortmeldung ist von Herrn Lack.

Herr Lack:

Herr Professor Ludwig, Sie sprachen gerade von den diversen Nebenwirkungen, die Vemurafenib hat. Es gibt ja auch einen Vorteil – das ist meines Wissens jetzt von keinem Stellungnehmer aufgegriffen worden –: Es werden deutlich weniger Neutropenien gesehen. Wie relevant ist das aus Ihrer Sicht? Wie gewichten Sie das im Zusammenhang mit den häufigen Nebenwirkungen an der Haut?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):

Ich würde die Frage gerne an Professor Aulitzky weitergeben.

Herr Prof. Dr. Aulitzky (AkdÄ):

Ich glaube, bei allen Nebenwirkungen ist das gleiche Problem zu erkennen. Es ist eine Mischung von Surrogatendpunkten und realen Endpunkten. Also, die Graduierung bei Hämatotoxizitäten ist zum Teil sehr willkürlich und nur sehr oberflächlich mit wirklich für Patienten spürbaren Outcomes verbunden. Üblicherweise gehören Neutropenien, die mittelgradig bis höhergradig sind, in die Gruppe der Nebenwirkungen, die Patienten kaum spüren oder nur ein kleiner Prozentsatz der Patienten spürt. Daher würde ich diesen Vorteil als begrenzt sehen. Ähnliches gilt natürlich auch für einen Teil der gegenteiligen Nebenwirkungen, das heißt, Hautausschläge gegen Mortalität zu rechnen, ist einfach hoch problematisch.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Wir haben eine Wortmeldung von Herrn Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Vielleicht kann man das mit einem Hinweis auf die Geschichte der onkologischen Nutzenbewertung kurz ergänzen. Das erste Mal haben wir beim Cabazitaxel, beim hormonrefraktären Prostatakarzinom, sehr intensiv darüber diskutiert. Hier wurde darüber diskutiert, dass es durch das Medikament eine 5-prozentige Mortalität gibt, vor allem aufgrund von Neutropenien. Das wurde als „erheblich“ eingestuft. Es ist schwierig, das jetzt zu vergleichen und dieselben Kriterien anzusetzen, wenn es um eine reversible Hautveränderung, die durch Exzision heilbar ist, geht.

Ich glaube, das macht noch einmal sehr deutlich, wie die Gewichtung der Nebenwirkungen in ein System gebracht werden muss. Eine Kategorisierung ist schwierig, wenn zum Beispiel Cabazitaxel mit 5 Prozent Mortalität und Vemurafenib mit nicht vorhandener Mortalität beide als „erheblich“ bewertet werden; evtl. muss ein Algorithmus hinein. Die Gewichtung der Nebenwirkungen läuft nach dem NCI-Katalog, in dem über 1 000 Nebenwirkungen klassifiziert sind und jede Nebenwirkung von 1 bis 4 eingeteilt wird. Aber in dieser Nomenklatur des NCI gibt es ganz bewusst keine Gewichtung der Nebenwirkungen gegeneinander; die Stichworte sind genannt worden. Wichtig ist: Sind es Nebenwirkungen, die symptomatisch, also relevant sind? Sind sie managebar, behandelbar, und sind sie reversibel? Neutropenie, die zur Mortalität führt, ist nicht managebar und nicht reversibel. Das ist anders als das, über das wir hier diskutieren. Eine Hautveränderung ist zwar symptomatisch, aber reversibel und behan-

delbar. Das kann, glaube ich, nicht in derselben Kategorie landen.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. Ich stimme Ihnen zu, dass die Suche nach einem belastbaren, verlässlichen, am besten noch mathematisch nachvollziehbaren System zur Gewichtung von unerwünschten Arzneimittelinteraktionen sicherlich eine Aufgabe ist, die uns alle umtreibt. Nur, Herr Professor Ludwig hat gesagt – und Sie haben es ja auch gesagt –, es gibt zwar die Klassifizierung 1 bis 4, aber die Interaktionen und die Kumulation verschiedener Nebenwirkungen zu gewichten, ist eben eine Aufgabe, die faktisch unlösbar ist, jedenfalls beim augenblicklichen Stand der wissenschaftlichen Diskussion. Eben ist einmal das Wort von Bauchentscheidungen gefallen. Herr Professor Ludwig, wir entscheiden natürlich nicht nach dem Bauch, aber man wird, natürlich anhand der Kriterien, versuchen müssen, abzuwägen: Ist der Verlauf beherrschbar? Gibt es dann auch Möglichkeiten, zu intervenieren? Sind die Folgen reversibel, und ist möglicherweise – wie in diesem konkreten Fall – der Kreis der Betroffenen identifizierbar? Das sind Faktoren, die in diese wägende Entscheidung einfließen müssen. Unsere Suche nach einem Rechenmodell, bei dem man die Kriterien eingibt und dann zu einer klaren Klassifizierung kommt, ist bislang leider ergebnislos geblieben. – Herr Professor Ruof, Sie hatten sich noch einmal gemeldet, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):

Wenn ich noch eine Frage zurück an Herrn Ludwig stellen dürfte. Wie Sie, Herr Hecken, gesagt haben, sind es zwei Punkte. Das eine ist die Frage: Wie schwer ist die Nebenwirkung, erheblich oder nicht erheblich, und wie ist es dann aufzurechnen? Im Moment sind wir ja noch beim ersten Punkt: Wie schwer ist die Nebenwirkung? Herr Ludwig, Sie haben gesagt, dass Sie der Aufrechnung zustimmen. Mich würde noch interessieren: Wie schwer würden Sie die Nebenwirkung selbst beurteilen?

Wenn ich aus meiner Sicht noch zwei, drei Kommentare ergänzend, einbringen darf. Wir hatten in unserer Stellungnahme das Zitat der Zulassungsbehörde erwähnt. Ich zitiere:

The Committee considered that although there was a risk of secondary neoplasms, ... the magnitude of the risk was likely to be low.

Also, das ist die Stellungnahme der Zulassungsbehörden. Wir haben kein Black Box Warning, wir haben zum gegenwärtigen Stand keinen Todesfall unter Zelboraf®. Wir haben bei den unerwünschten Wirkungen Grad 4 einen Vorteil zu unserer Seite, allerdings Grad 3 und Grad ≥ 3 anders gewichtet, das

heißt, bei den wirklich schweren haben wir statistisch signifikant – bei kleinen Zahlen natürlich – einen Trend zu unseren Gunsten, bei Einschluss von 3 verändert sich das, aber Grad 3 sind natürlich weniger schwer. Die überwiegende Zahl – das hatten wir in unserer Stellungnahme dargelegt – sind eben diejenigen, die resolved sind.

Wenn ich Herrn Professor Wörmann aus der I-pilimumab-Anhörung zitieren darf. Sie, Herr Wörmann, haben damals dafür votiert, die Nebenwirkungen zu unterscheiden – ich zitiere –, und zwar in Nebenwirkungen, die „unvermeidbar, schicksalhaft, langfristig sind“ – Sie hatten damals die Polyneuropathie genannt – und Nebenwirkungen, die „fassbar, erkennbar und behandelbar sind“. Aus unserer Sicht – es gibt einen Risk-Management-Plan für das Produkt – fallen wir unter die Letzteren. Deswegen meine Frage zurück an Sie, Herr Ludwig: Beurteilen Sie – einmal abgesehen von der Frage des Punktabzuges – den Schweregrad der Nebenwirkungen als erheblich oder als weniger schwer?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):

Gut, ich würde gerne noch einmal wiederholen. Wir beziehen uns jetzt auf eine Phase-III-Studie mit einer überschaubaren Nachbeobachtungszeit. Wir wissen aufgrund der Erfahrung mit vielen anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren, dass im weiteren Verlauf der Nachbeobachtung neue Probleme auftauchen, die wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht kennen. Es gibt sehr gute Analysen der Daten zu den im Zeitraum zwischen 2005 und 2011 zugelassenen Tyrosinkinase-Inhibitoren, die zeigen, dass viele der schwerwiegenden unerwünschten Wirkungen zum Zeitpunkt der Zulassung weder in der Summary of Product Characteristics noch in der Fachinformation aufgetaucht sind, sondern erst im weiteren Verlauf. Deswegen auch am Anfang meine klare Aussage. Wir haben eine sehr vorläufige Bewertung, was die Sicherheit angeht, und jeder, der sich intensiv mit Phase-III-Studien beschäftigt, weiß, dass diese Phase-III-Studien auf Wirksamkeit abzielen, aber nicht darauf, das gesamte Spektrum der unerwünschten Wirkungen zu zeigen. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt – das ist von Ihnen bisher noch nicht erwähnt worden, Herr Ruof – ist, dass durchaus auch erneut maligne Melanome im Rahmen der Studie aufgetreten sind; die genaue Zahl kenne ich nicht, aber die wird der pharmazeutische Hersteller sicherlich kennen. Das würde ich als eine gravierende unerwünschte Arzneimittelwirkung ansehen, und wenn wir uns jetzt die molekularbiologischen Grundlagen anschauen, sehen wir, dass es durchaus eine plausible Erklärung dafür gibt, warum so etwas passiert. Also auch da ist derzeit eine abschließende Beurteilung nicht möglich.

Zum konkreten Punkt würde ich mich nicht so gerne äußern. Unsere Stellungnahme basiert auf der Einschätzung eines sehr erfahrenen Dermato-Onkologen, Ordinarius an einer deutschen Universität, der uns genau das gesagt hat, was in unserer Stellungnahme steht. Wenn man selber die Patienten nicht sieht und nicht behandelt, sollte man sich auf die Kollegen beziehen, die da eine größere Erfahrung haben, und er sagte uns, dass durch eine konsequente Überwachung und durch entsprechende Vorsichtsmaßnahmen diese malignen epithelialen Tumore – ich rede jetzt nicht über Exantheme; wir wissen, dass diese nicht entscheidend sind – behandelbar sind, dass sie bisher – ich betone: bisher – keine Metastasierungstendenzen zeigen, sodass man sie gut therapieren kann.

Trotzdem: Das sind Daten aus einer Phase-III-Studie mit allen Einschränkungen, die ich versucht habe, zu erläutern, und die wir aufgrund unserer Erfahrung mit anderen Tyrosinkinase-Inhibitoren in dieser Situation berücksichtigen müssen. Ich glaube, die AkdÄ, die über diesen Punkt sehr intensiv diskutiert hat – Herabstufung ja oder nein –, hat sich am Ende des Konsensprozesses auch deswegen so entschieden, weil uns der Nutzen aufgrund der derzeit vorliegenden Daten nicht so überragend groß schien; daher haben wir eine Abwägung vorgenommen. Es gibt auch noch viele offene Fragen zur langfristigen Wirksamkeit. Deswegen haben wir dann dem Votum des IQWiG zugestimmt.

Herr. Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Frau Dr. Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler:

Ich habe eine Anmerkung und eine Frage. Zunächst die Anmerkung. Herr Mundel, Sie haben gesagt: In der Diskussion über die unerwünschten Ereignisse, über die Schäden ist zu berücksichtigen, dass man die Patienten, die gegebenenfalls profitieren, ja sehr gut identifizieren kann. Ich nehme an, Sie beziehen sich da auf die Feststellung der Mutation, auf die Vorbehandlung. Dazu möchte ich nur sagen, dass in der Studie natürlich ausschließlich Patienten mit dieser Mutation enthalten sind. Also, Sie haben im Grunde genommen in der Studie schon die Einschränkung auf die Patienten, die potenziell profitieren, und in dieser Gruppe treten dann die unerwünschten Ereignisse auf, die Sie hier auch aus der Studie beschrieben haben.

Eine Frage vielleicht insgesamt für die Diskussion. Wir reden hier immer davon, dass die unerwünschten Ereignisse behandelbar sind, und stufen sie damit in ihrer Relevanz herunter. Das möchte ich zur Diskussion stellen. Also, wir sind hier in einer palliativen Situation für den Patienten, in der der Patient eine begrenzte Lebenserwartung hat, die durch

dieses Präparat verlängert wird. Nichtsdestotrotz, denke ich, wird der Patient durch Nebenwirkungen, die unter dem Präparat auftreten, in dieser letzten Lebensphase belastet, auch wenn diese Nebenwirkungen behandelbar sind. Mir leuchtet nicht so ganz ein, dass die Tatsache, dass eine Nebenwirkung behandelbar ist, ihre Relevanz einschränkt. Also, wir sollten darüber nachdenken, welche Belastungen diese Nebenwirkungen für die Patienten in dieser letzten Lebensphase bedeuten. Das können wir nicht abschätzen, weil wir keine Daten zum Beispiel zur Lebensqualität oder auch zur Symptomatik der Erkrankung haben. Das wollte ich einfach zur Diskussion stellen. Ist die Tatsache, dass etwas behandelbar ist, Grund dafür, zu sagen, dass es für die Bewertung nicht relevant ist?

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Andre und dann Herr Professor Wörmann.

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Ich glaube, Sie sprechen einen ganz zentralen Punkt an. Natürlich muss man sich das im Einzelfall immer überlegen. Eine Behandlung einer Nebenwirkung kann im Individualfall für den Patienten sehr belastend, sehr langfristig und sehr schwerwiegend sein. Ich denke, in diesem Zusammenhang ist es aber ganz wichtig, sich klarzumachen, dass wir hier über das Auftreten von Nebenwirkungen an dem Organ der Haut reden, das bei diesen Patienten ohnehin im Mittelpunkt der ärztlichen Aufmerksamkeit steht, und dass das Auftreten dieser Hautläsion eben durch Herausschneiden und relativ rasche Abheilung für den Patienten im Verlauf der Behandlung eigentlich relativ problemlos ist.

Ein ganz wichtiger Punkt in diesem Zusammenhang ist: Sie können diese Patienten sogar während dieser Behandlung, die in der Regel ambulant erfolgt, voll dosiert weiterbehandeln. Das heißt, diese Patienten erhalten, während sie aufgrund der Nebenwirkung behandelt werden, weiterhin eine hochwirksame Antitumorthérapie in voller Dosierung. Das ist ein ganz wichtiger Punkt, auf den wir in diesem Zusammenhang noch einmal hinweisen wollen.

Wichtig ist auch: Es gibt jetzt eine zur Publikation eingereichte Studie, in der die Exzisionen, also das Gewebe, was man diesen Patienten bei Auftreten der kutanen Nebenwirkungen entnommen hat, nochmals pathohistologisch, also feingeweblich, untersucht wurden. Wir haben dort festgestellt – dies sage ich auch in Bezug auf die Aussage von Professor Ludwig –, dass die Malignitätsgrade dieser Läsionen deutlich niedriger sind, als initial angenommen. Das ist auch ein wichtiger Punkt hinsichtlich der Einordnung des Schweregrades. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Eine Frage, Herr Dr. Andre. Sie sprachen davon, dass sich das ausschließlich auf dem Organ Haut abspielt. Sie sprachen von Hautläsionen. Ich habe aber den Unterlagen entnommen, dass es eben auch zu krankhaften Bildungen oder Fehlbildungen im Bereich der Schleimhäute, insbesondere im Vaginalbereich und Speiseröhrenbereich, kommen kann. Wie würden Sie das denn klassifizieren? Wie groß ist die Wahrscheinlichkeit, dass so etwas passiert? Der Argumentation, Haut wird ohnehin beobachtet, vermag ich zu folgen, Speiseröhre- oder Vaginaltumore haben aber natürlich eine andere Qualität.

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Das ist ein sehr wichtiger Punkt; herzlichen Dank für diesen Hinweis. In der Fachinformation wird ja entsprechend darauf hingewiesen, dass zum Zeitpunkt des Behandlungsstartes und im Verlauf entsprechende Inspektionen auch der gynäkologischen Organe erfolgen sollen, hier insbesondere der Schleimhäute. Im Bereich des tieferen Ösophagus ist dies natürlich sehr aufwendig. Hier muss man aber aufgrund der Gesamtlebenserwartung dieser Patienten ganz klar sagen, dass es sicherlich unwahrscheinlich ist, dass eine eventuell in der Speiseröhre passierende Läsion die krankheitsführende und terminierende Läsion sein wird. Abgesehen davon sind die Gesamtzahlen dieser Lokalisation in den Patientenfällen, die wir haben, sehr gering.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann und dann Frau Dr. Haas.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ganz kurz. Wir versuchen ja, glaube ich, jetzt gemeinsam hier in diesem unklaren Terrain, wo es keine wissenschaftlichen Publikationen gibt, einen Weg zu finden, wie wir uns einigermaßen auch standardisiert orientieren können; diesen Weg will man gehen. Wir hatten als Kriterium vorgeschlagen, zu sagen: Ist es symptomatisch, also relevant?

Das Zweite, was Sie vorhin angesprochen hatten, war die Frage, ob es behandelbar ist, und das dritte Kriterium war die Irreversibilität. Also, als Beispiel Neutropenie: Wenn sie zum Tode führt, ist das nicht reversibel, während ein Akanthom, das entfernt ist, reversibel ist. Deswegen hätte ich in dieser Stufenform die dritte Stufe noch dazu genommen. Ich sehe es genauso. Behandelbarkeit ist in jedem Fall ein wichtiges Kriterium. Behandlungspflichtigkeit ist eine gravierende Nebenwirkung, die den Patienten belastet. Trotzdem unterscheidet die dritte Kategorie, glaube ich, sehr wesentlich zwischen beispielsweise einer irreversiblen Neuropathie, durch die jemand im Rollstuhl landet, und Hautveränderungen, die man exzidieren kann.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Dann haben wir als Nächstes Frau Dr. Haas und dann Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Haas:

Ich habe drei Fragen. Einmal ist mir aufgefallen, dass Sie relativ wenig angeboten haben, um die Morbidität darzustellen. Da phantasie ich jetzt einmal, dass es den Hintergrund gibt, sich da im Sinne von Surrogatparametern vielleicht nicht zu verlaufen. Aber man kann ja auch patientenrelevante Parameter, so wie Sie das mit dem Schmerz versucht haben, wählen. Eine etwas konkretere Frage zum Schmerz: Haben Sie differenziert bei dem Kriterium Morbidität, ob es ein krankheitsbedingter Schmerz ist, der hier in Regredienz parallel zur Wirkung beurteilt wurde, oder ob es Schmerzen im Rahmen der Nebenwirkungen waren? Denn Sie haben ja Athralgien, Myalgien in der Kategorie „sehr häufig“. Wenn das alles sozusagen ohne Differenzierung in die Bewertung eingeflossen ist, dann würde ich auch besser verstehen, weshalb dabei dann „nicht signifikant“ herausgekommen ist.

Die Frage weitergeführt könnte so lauten: Warum haben Sie sich nicht zum Beispiel dem Barthel-Index, Luftnot oder andere Kriterien, die eindeutig patientenrelevant sind, zum Beispiel in den Gruppen mit pulmonalen Metastasen, gewidmet, oder haben Sie sich dem vielleicht gewidmet? Das würde mich interessieren. Denn das Kriterium Morbidität kommt in der Betrachtung ein bisschen kurz. Zur Mortalität gibt es ganz klare Daten.

Noch eine ergänzende Frage zum BRAF-Mutationsstatus: Können Sie uns noch etwas zur Differenzierung zwischen E und K sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender):

Wer antwortet? Herr Professor Ruof, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):

Ich würde gerne anfangen und die ersten Fragen beantworten, bezüglich genauer Lebensqualitätsmessung und BRAF dann an meinen Kollegen weitergeben. Gemäß Sozialgesetzbuch gibt es drei Dimensionen des Benefits: Mortalität, Morbidität, Lebensqualität. Herr Ludwig hat schon auf die fehlende Beurteilung der Lebensqualität hingewiesen. Wir hatten ein Questionnaire; darauf wird der Kollege gleich noch eingehen. Ich möchte an dieser Stelle – das ist eines der grundlegenden Themen – darauf hinweisen, dass gemäß unserer Information keine der bisherigen Nutzenbewertungen einen Benefit, einen Nutzen, in der Dimension Lebensqualität ausgesprochen hat. Das zeigt schon, was für eine Herausforderung das ist. Jeder möchte das, das ist patientenrelevant, selbstverständlich, aber das zeigt, wie schwer wir uns alle damit tun. Das zunächst zu dieser Dimension und auch der Fassbarkeit dieser

Dimension. Man ist hier halt mit der Realität konfrontiert.

Zu den anderen beiden Dimensionen. Die überwiegende Zahl der onkologischen Präparate, Abirateron, Cabazitaxel, Eribulin, Ipi und wir, haben bei der Mortalität gescort; das entspricht ja im Wesentlichen dem Rapid Report. Aus unserer Sicht besteht ein sehr großer Diskussionsbedarf hinsichtlich Morbiditätsassessment in der Onkologie. Wie ist das zu erfassen? Ich sage manchmal etwas plastisch: der Herzinfarkt der Onkologie. Was ist das? Wie ist er fassbar? Ich weiß, die Onkologen, die Hämatologen schütteln da immer den Kopf. Aber die Frage ist: Wie ist die Morbidität in der Onkologie erfassbar, zum Beispiel auch die nichtsymptomatische Morbidität? In unserer Studie spiegelt sich die Dualität in der Kombination der Co-Primary-Endpoints OS und PFS wider. Da sind wir genau an dem Punkt, den Sie erwähnt haben, also in dieser Surrogatdiskussion, die in meinen Augen aber den Rahmen dieses Forums sprengt. Das ist das Thema. Hinsichtlich konkreter Fragen zu Zelboraf® würde ich jetzt an meinen Kollegen weitergeben.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Die Lebensqualität ist im FACT-M Lebensqualitätsbogen erfasst worden. Hier hat sich in der Gesamtbetrachtung kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen ergeben. Im Rahmen der Erfassung wurde auf eine Kategorie verzichtet, und zwar auf die Resektabilität oder die chirurgische Behandlung. Das war so geplant, weil im Rahmen der Studie natürlich keine Operation stattgefunden hat und es deshalb natürlich nicht sinnvoll wäre, das zu erheben. Hier hat das IQWiG dann argumentiert, dass die Gesamtauswertung, der Gesamtfragebogen nicht validiert wäre, weil eine der Subkategorien nicht abgefragt worden wäre. Nach unseren Informationen – dazu kann Herr Knoerzer noch ein Wort sagen – sind die einzelnen Subkategorien sehr wohl validiert und der Gesamtbogen damit auch.

Wir haben in einer Kategorie einen Vorteil zugunsten von Vemurafenib, was das Functional Assessment anbelangt. Wir haben auch noch eine weitere Untersuchung des Physical Symptoms-Improvement Outcomes Questionnaire mit aufgeführt. Hier ist bei der Beurteilung des Performance-Status der Patienten durch den Investigator ein Vorteil zugunsten von Zelboraf® im Bereich von circa zwei Dritteln versus 20 Prozent bei DTIC zu vermerken, sodass wir denken, dass die Patienten auch hinsichtlich der Lebensqualität profitieren.

In die Betrachtung nicht eingeflossen ist die Beobachtung der Patienten, also dass der Patient selbst tatsächlich merkt, ob die Behandlung bei ihm in diesem fortgeschrittenen Stadium anschlägt. Die Patienten sind überhäufig mit Hautmetastasen über-

sät, und sie merken tatsächlich, dass die Metastasen innerhalb kürzester Zeit, also innerhalb von wenigen Tagen, quasi wegschmelzen. Das ist für den Patienten durchaus erfahrbar; dies ist eine wichtige Information.

Bezüglich der BRAF-Mutation muss man sagen, dass ein explorativer Endpunkt der Studie war, auch diese sogenannten Nicht-E-Mutationen zu untersuchen. Man muss dazu vielleicht ein bisschen ausholen: Es war Pflicht, den Mutationsstatus mit dem Cobas-BRAF-V600-Mutationstest nachzuweisen, der eine 100-prozentige Sensitivität hat, die E-Mutation nachzuweisen. Aber wir bzw. die Kollegen des Studienteams wussten bereits im Vorfeld, dass dieser Test auch eine relevante Zahl an Non-E-Mutationen erfassen kann, und zwar im Bereich von 10 Prozent der nachgewiesenen Mutationen, sodass es ein Endpunkt war, hier zu untersuchen: Wie viele Non-E-Mutationen kann ich tatsächlich detektieren, und wie ist das Ansprechen oder das Verhalten der Tumore, die eben diese Non-E-Mutation haben?

Was ist dabei herausgekommen? Letzten Endes der Benefit auch der Non-E-Mutation, also der Gesamtpopulation. Wir hatten 19 K-Mutationen, die auch im Range der Gesamtpopulation angesprochen haben. Dass diese Non-E-Mutationen, zu denen die K-Mutation gehört, ähnlich reagieren wie die E-Mutation, sind weitere Hinweise auf die Biologie der Erkrankung. Letzten Endes sind alle Mutationen, die wir bislang kennen, aktivierende Mutationen. Aus präklinischen Untersuchungen wissen wir auch, dass die entsprechende Hemmstoffkonzentration, also der IC-50-Wert, im Bereich der verschiedenen Mutationen ähnlich ist. Von daher hatten wir einen präklinischen Hinweis im Zellkulturmodell darauf, dass auch Non-E-Mutationen ansprechen werden. Dies war ein explorativer Endpunkt. Die Annahme wurde Rahmen der BRIM-3-Studie bestätigt.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Herr Dr. Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):

Frau Haas, noch einmal ganz kurz zu dem ersten Teil, der sich ja mehr auf die Morbidität bezogen hat. Barthel-Index und die anderen genannten Dinge haben wir nicht erfasst. Im Studienreport und in unserem Dossier finden Sie alles, was erfasst wurde. Mehr ist es nicht. Bei Schmerz haben wir meines Wissens nicht zwischen nebenwirkungsbedingtem Schmerz und krankheitsbedingtem Schmerz unterschieden.

Ich würde gern noch sagen, dass für uns das PFS ein wichtiger Morbiditätsparameter ist. Wir haben es aus studienbedingten Gründen nicht hervorgehoben, weil es kein Adjudication-Board gab und wir deswegen ein gewisses Verzerrungspotenzial

gesehen haben. Das wäre unser großer Morbiditätsparameter, und wir haben hierfür auch ein Gutachten beigelegt. Aber – wie Herr Ruof schon sagte – das ist ein Thema, das für dieses Gremium vermutlich ein wenig zu groß ist oder zu breit ausgewalzt werden müsste.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Frau Dr. Wieseler noch einmal.

Frau Dr. Wieseler:

Ich würde zunächst noch einmal gerne auf Herrn Wörmann und die Diskussion der Relevanz der Nebenwirkungen zurückkommen. Sie hatten ausgeführt, dass für Sie eine Nebenwirkung dann relevant wird, wenn sie behandelt werden muss, und dass Sie eine Nebenwirkung gleichzeitig aber auch in ihrer Relevanz zurückstufen, wenn sie reversibel ist. Das möchte ich infrage stellen. Denn zwischendurch, bevor die Reversibilität gegeben ist, wird der Patient durch diese Nebenwirkungen belastet. Ich denke, das dürfen wir insbesondere in der palliativen Situation nicht vernachlässigen. Das wollte ich einfach noch in die Diskussion einspeisen.

Bezüglich der Lebensqualität war das Gesagte, glaube ich, nicht ganz vollständig. Sie haben darauf hingewiesen, dass Sie auf einer Subskala einen Vorteil für das Präparat sehen. Sie sehen auf einer anderen Subskala einen Nachteil für das Präparat; das ist jetzt unter den Tisch gefallen. Wenn wir beide Effektgrößen anschauen, ist fraglich, ob wir relevante Effektgrößen erreichen.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank, Frau Dr. Wieseler. – Frau Dr. Haas und Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Haas:

Sie haben in Ihren einleitenden Worten betont, dass ja die Haut sowieso im Fokus des Behandlers steht und da sozusagen keine Gefahr droht. Das kann ich verstehen. Aber es gibt ja auch Nebenwirkungen ganz anderer Art, zum Beispiel kardiologische Nebenwirkungen und leberbezogene Nebenwirkungen. Da stellt sich mir die Frage: In wessen Händen sehen Sie dieses Präparat? Eher in den Händen des internistischen Onkologen, auch wegen der Vielfalt der Nebenwirkungen, Myopathien usw., oder sehen Sie es in den Händen des Dermatologen?

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Ich glaube, das ist ein ganz wichtiger Punkt, den Sie da ansprechen. Natürlich steht bei einer tödlichen Tumorerkrankung der ganze Patient immer im Mittelpunkt und nicht nur die Haut. Insofern habe ich mich da vielleicht nicht klar genug ausgedrückt. Ganz wichtig ist, dass wir aufgrund der guten Kategorisierung der Nebenwirkungen die Handlungsan-

weisungen für den behandelnden Therapeuten im Rahmen der Vemurafenib-Therapie relativ gut definieren können. Das heißt, es gibt hinsichtlich der möglichen Nebenwirkungen relativ klare Untersuchungsintervalle und Untersuchungsmethoden, die, wenn sie durchgeführt werden, dazu führen sollen, dass diese Nebenwirkungen detektiert werden.

Hinsichtlich der kardialen Nebenwirkungen muss man sagen, dass die Schwere, insbesondere der QT-Verlängerung, die in der Zulassungsstudie beobachtet wurde, nicht größer Grad 3 war und dass diese auch im Dacarbazinarm auftraten. Das ist ein allgemeines pharmakodynamisches und pharmakokinetisches Phänomen, dem man durch engmaschige Untersuchungen mit Elektrokardiogrammen sicherlich Rechnung tragen muss.

In wessen Händen sollte die Behandlung liegen? Ich glaube, wir sind dank unseres Gesundheitssystems inzwischen in den überwiegenden Fällen in der Lage, in der Onkologie interdisziplinär zu arbeiten. Ich glaube nicht, dass es hier isolierte Behandlungsansätze geben sollte, sondern dass es immer eine Behandlung sein sollte, die sowohl den Allgemeinmediziner als Hausarzt, den Dermato-Onkologen als auch den Onkologen mit einbezieht. Die Therapieentscheidung sollte dementsprechend interdisziplinär fallen. Wenn das in der Realität hier und da nicht gegeben ist, sollte natürlich ein erfahrener Dermato-Onkologe oder auch Onkologe diese Therapie durchführen.

Noch eine Ergänzung zu Ihrer sehr wichtigen Frage hinsichtlich der V600K-Mutation. Wir haben aktuell in den USA eine Studie initiiert, wo wir uns noch einmal ganz spezifisch die Patienten mit einer V600K-Mutation anschauen. Wir wissen aber, wie Herr Mundel schon gesagt hat, ganz klar aus den präklinischen und auch aus den uns zur Verfügung stehenden klinischen Daten, dass die biologische Wirksamkeit bei diesen Patienten klar gegeben ist.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Jetzt hat Frau Dr. Grell das Wort. Bitte schön.

Frau Dr. Grell:

Herr Andre, mich erstaunt Ihre Aussage, denn die Studie war ja eingeschränkt auf den E-Typ. Die FDA hat ja auch sehr viel härter und eigentlich vernünftiger für Ärzte formuliert, dass es nur für diese Patienten ist, während, wie ich finde, die deutsche Fachinformation das ja völlig offen lässt. Wenn ich mir dann in der Fachinformation die Tabelle 4 angucke, finde ich auch das wenig überzeugend. Wo ist denn eine Phase-III-Studie zu anderen Mutationstypen?

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Da haben Sie völlig recht. Eine Phase-III-Studie für die V600K-Mutation gibt es definitiv nicht. Das ist völlig richtig. Es ist natürlich aufgrund der niedrigen Inzidenz dieser Mutation auch schwierig, das zu realisieren.

Frau Dr. Grell:

Aber dann helfen Sie mir bitte noch einmal, und erklären Sie mir, wo Ihre euphemistischen Äußerungen zum klinischen Ansprechen herrühren. Wie viele Patienten waren das? Wie wurden die untersucht? Ist das eine Post-hoc-Analyse? Welcher Test wurde angewendet? Ich frage, damit wir das besser verstehen.

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Alle Patienten sind in einem relativ aufwendigen Untersuchungsverfahren diagnostiziert worden, sowohl mit dem Cobas-Test als auch mit einer zusätzlichen Sequenzierung, um genau diese Differenzierungsparameter der Mutation im Nachhinein feststellen zu können. Das ist Teil des Standardprotokolls gewesen. Im Vemurafenibarm waren zehn Patienten, die eine V600K-Mutation haben. Diese konnten wir uns für die Evaluation der klinischen Wirksamkeit anschauen. Wir haben auch in dieser Gruppe eine Ansprechrate von 40 Prozent gesehen; Herr Mundel hat dies vorhin schon ausgeführt. Es gibt umfangreiche präklinische Untersuchungen an mutierten Zellreihen mit unterschiedlichen V600-Mutationen, die zeigen, dass bei Blockade mit Vemurafenib eine entsprechende Phosphorylierung des Zielmoleküls in der Signalkaskade ausbleibt.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Habe ich das richtig verstanden? Zehn Patienten mit dieser Mutation waren in dem Vergleichsarm?

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

In der Publikation im *New England Journal* werden insgesamt 19 Patienten mit einer V600K-Mutation genannt, zehn davon waren in dem Vemurafenibarm in der Studienpopulation.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Okay. Frau Dr. Grell, Frage beantwortet? – Herr Professor Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):

Mir liegt am Herzen, noch einmal auf das Thema Morbidität und auch auf die Frage von Frau Dr. Haas zurückzukommen. Ich glaube, zunächst einmal sollten wir klar betonen, Health Related Lebensqualität und Patient Reported Outcomes sind absolut nicht synonym. Wenn Sie eine Studie wie hier die BRIM-3-Studie haben, wo Patienten eingeschlossen werden, die einen sehr guten Allgemeinzustand haben – ECOG 0 und 1 –, ist die Lebensqualität zum

Zeitpunkt des Studienbeginns primär erst einmal nicht wesentlich eingeschränkt. Viele der Veränderungen der Lebensqualität, die Sie in der Studie erfassen, sind nicht unbedingt mit der Krankheit assoziiert, sondern können auch andere Ursachen haben.

Ganz anders verhält es sich bei den Patient Reported Outcomes. Ein klassisches Beispiel ist Schmerz. Wenn Sie Schmerz haben, und Sie können diesen durch die Behandlung in irgendeiner Form reduzieren, ist der Schmerz eindeutig mit der Krankheit oder ihrer Ausbreitung assoziiert und für den Patienten extrem relevant. Ich glaube, bei diesem Wirkstoff, einer Substanz, die eindeutig palliative Zielsetzung hat und das Leben der Patienten möglicherweise um wenige Monate verlängert, wobei aber die Krankheit letztlich definitiv zum Tod führen wird, stellt sich die Frage – wir werden in Zukunft bei anderen onkologischen Wirkstoffen immer wieder diese Frage stellen –, ob diese Zeit durch eine Verbesserung der Patient Reported Outcomes eindrucksvoll verbessert werden kann. Das halte ich für extrem wichtig.

Ich muss hier und später sicherlich noch einmal die klare Kritik äußern, dass diese Daten einfach nicht vernünftig vorgelegt werden, obwohl es bereits 2005 und auch in dem Entwurf der EMA 2011 gefordert wird. Die FDA hat das 2007 ganz klar postuliert. Die Daten liegen bei den Substanzen in der Onkologie, die derzeit zugelassen werden sollen, in der Regel nicht so auf dem Tisch, wie es notwendig wäre, und man kann nur hoffen, dass ein Verfahren wie das AMNOG dazu beiträgt, dass da ein Umdenken einsetzt.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Gibt es zu diesem Themenkomplex Fragen? Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell:

Hier wurde ja immer gesagt, die sind behandelbar. Wenn ich das richtig zusammenzähle, sind es ja knapp 100 Patienten, die entweder ein SCC oder ein Keratoakanthom oder ein Melanom haben, die man dann operativ zuführen müsste. Ich habe nur Daten gefunden, die zeigen, wo die Melanome saßen. Ein Akanthom beispielsweise am Lid ist ja etwas sehr Unangenehmes. Sind die alle operiert worden? Wo saßen die Akanthome, die entfernt wurden? Ich frage, damit man ungefähr eine Vorstellung davon hat, wie beeinträchtigend das für Patienten ist.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Mundel, bitte.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Die Keratoakanthome sitzen in der Regel in sonnenlichtexponierten Hautarealen im oberen Bereich, im Kopf-, Halsbereich, und wurden mit einfachen Maßnahmen entfernt. Es wird auch immer betont, dass es einfache Maßnahmen sind, eine einfache lokale Exzision. Es ist keine großartige Operation, sondern das sind kleine chirurgische Eingriffe, die letzten Endes keinen großen Impact auf den Patienten haben.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Gilt das auch – ich frage noch einmal – für mögliche Probleme im Vaginalbereich und für mögliche Speiseröhrenprobleme? Denn das scheint mir dann doch nicht mehr mit so einfachen Maßnahmen behandelbar zu sein.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Dazu muss man sagen, dass die Hinweise darauf, hier die entsprechenden Überwachungsmaßnahmen durchzuführen, wie sie in der Fachinformation dargestellt sind, dazu dienen, Sicherheit für den Patienten zu generieren, das heißt nicht, dass diese Veränderungen in der Regel auftreten. Aber weil potenziell auch in den Bereichen eine Veränderung auftreten könnte, wird empfohlen, hier die entsprechenden Überwachungsmaßnahmen durchzuführen.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell:

Wir haben ja nur Angaben, wie viele Patienten betroffen waren. Aber wir wissen aus den Melanomangaben, dass Patienten auch mehrfach betroffen waren. Deswegen würde ich Sie noch einmal bitten, zu sagen, wie viele zu exzidierende oder auch mit Kryotherapie zu behandelnde Läsionen jeweils auftraten.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Mundel.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Für die Einzelpatienten kann ich das natürlich nicht berichten. Es ist allerdings so, dass diese Hautveränderungen relativ früh in der Behandlung auftreten, median nach circa sieben, acht Wochen, und sie auch bei einzelnen Patienten mehrfach auftreten können. Wir wissen, dass ein bis acht derartige Keratoakanthome auftreten können. Aber – um es noch einmal zu wiederholen –: Diese Exzisionen sind keine großen Operationen. Das sind kleine Eingriffe unter Lokalanästhesie, einer lokalen Betäubung. Der Patient kann ambulant behandelt werden. Die Patienten kennen die Operationen ja auch schon durch ihre Grunderkrankung. Es ist ja nicht

so, dass sie praktisch noch nie vorher operiert worden wären. Die Operation der Grunderkrankung ist eine viel größere Maßnahme. Um es noch einmal zu sagen: Es sind kleine lokale Eingriffe mit Lokalbetäubung.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. Ohne das jetzt werten zu wollen – Wertungen gerade zum jetzigen Zeitpunkt stehen mir natürlich nicht an –, aber gleichwohl: Frau Dr. Wieseler hatte eben mehrfach auf den ohnehin relativ fragilen Zustand der Patienten zum Zeitpunkt der Behandlung hingewiesen. Ich kann mir vorstellen, dass acht aus Ihrer Sicht nur marginale, kleine Eingriffe, die in relativ kurzer Zeit aufeinander folgen müssen, natürlich durchaus in erheblicher Weise beeinträchtigend für die Patienten sind, auch wenn sie daran gewöhnt sind. Aber das ist halt die Frage, bei der es am Ende zu einem abwägenden Prozess kommen muss. – Jetzt fragt Herr Lindner, und dann fragen Frau Dr. Haas und Frau Dr. Nahnauer.

Herr Lindner:

Ich möchte das durchaus noch einmal zuspitzen. Es wurde ja vorhin dargestellt, dass an und für sich die Anforderungen an die Herstellung der Datenlage bis hin zu Patient Reported Outcomes eigentlich schon jahrelang bestehen. Warum – das ist die Frage – werden diese dann nicht entsprechend in diese Studien eingebaut? Geht man davon aus, dass die zu erwartenden Studienergebnisse so negativ sind, dass sie besser draußen bleiben, oder sehe ich das falsch?

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Knoerzer, bitte schön.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):

So ist es nicht. Wir haben für diese Studie den Standardfragebogen in seiner Standardausprägung verwendet, ihn standardmäßig erhoben und die Ergebnisse analysiert. Insofern bin ich etwas weniger pessimistisch bei der Frage, ob wir das mit den Patient Reported Outcomes richtig gemacht haben, so wie es Herr Ludwig formuliert hat. Man kann über das Instrument Patient Reported Outcomes streiten. Wenn man es akzeptiert, dann wurde mit FACT-M, also dem Fragebogen für Patienten mit Melanom, ein gutes validiertes Instrument verwendet, und zwar in einer Form, wie es gemäß der Vorgaben des Instituts, das ihn entwickelt hat, verwendet werden soll.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Dann würde ich jetzt noch Frau Dr. Haas und Frau Dr. Nahnauer das Wort geben. Dann sollten wir versuchen, zu einem vorläufigen Fazit zu kommen. – Bitte schön, Frau Dr. Haas.

Frau Dr. Haas:

Ich will noch einmal auf meine Frage zur Streuung der Nebenwirkungen zurückkommen. Ich möchte gar nicht diese Basalzellkarzinome als großes Problem nennen – von Ihnen wurde ja von vornherein andiskutiert, dass es hier vielleicht eine gewisse Überbetonung gibt –, sondern ich stelle mir angesichts der Vielzahl der häufigen, sehr häufigen Nebenwirkungen, die ja über mehrere Organsysteme streuen, eine Frage. Sie sagen, dass es Patienten gibt, die Ausschläge, Durchfall, Facialislähmungen und kardiologische Nebenwirkungen haben. Sind das dann immer dieselben Patienten, die sozusagen dieses Gesamtbild der gestreuten Nebenwirkungen haben, oder ist die Streuung, sind die Mechanismen der Nebenwirkungen völlig unabhängig? Beides ist ja vorstellbar, entweder dass es über gemeinsame Wirkmechanismen auf der Nebenwirkungsseite ausgelöst wird und man dann sozusagen immer gleich von mehreren Nebenwirkungen betroffen wird oder auch nicht. Das wäre für die Beurteilung vielleicht wichtig. Sie haben so ein bisschen angedeutet – und wir kenne das ja auch von anderen onkologischen Therapeutika –, dass wer Nebenwirkungen hat, auch Wirkung hat. Gibt es so einen Aspekt auch hier?

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Mundel, bitte.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Dazu sind verschiedene Sachen anzumerken. Zum einen sind die Hautnebenwirkungen natürlich auf dem Vemurafenib-Effekt begründet, und auch da ist es durchaus so, dass im einzelnen Patienten mehrere verschiedene Nebenwirkungen zusammenkommen, dass ein Patient nicht nur eine Nebenwirkungen, sondern verschiedene Arten von Nebenwirkungen erfährt. Aber letzten Endes sind es, um noch einmal darauf zurückzukommen, identifizierbare Nebenwirkungen, die erwartet werden und die behandelt werden können.

Hinsichtlich der kardialen Nebenwirkungen – Herr Andre hat es vorhin schon ausgeführt – war die große Anzahl der Fälle, die in der Studie dokumentiert wurden, Grad-1-Nebenwirkungen, eine geringe Anzahl waren Grad-3-Nebenwirkungen, und es gab keine darüber hinausgehenden Nebenwirkungen, die zu dem schlimmsten Ereignis, dem Tod, geführt hätten. Ist damit die Frage beantwortet?

Frau Dr. Haas:

Der eine Teil ja. Also wenn, dann mehrere. Aber verspricht Nebenwirkung nicht auch Wirkung?

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Nein. Die Korrelation kann man nicht ziehen. Dafür gibt es keinen Hinweis. Allerdings muss man in dem

Zusammenhang vielleicht sagen, dass man natürlich kein super wirksames Medikament entwickeln kann, das keinerlei Nebenwirkung hat. Das ist Wunschdenken; ich kenne dafür kein Beispiel.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Als Nächstes fragt Frau Dr. Nahnauer, und dann gibt es noch eine Wortmeldung von Frau Dr. Steiner. Danach würde ich die Fragerunde abschließen wollen.

Frau Dr. Nahnauer:

Vielen Dank. Sie hatten ja die Verpflichtung, eine aktualisierte Analyse der Daten der Studie NO 25026 zum Überleben bei der EMA vorzulegen. Sind diese Daten, zumindest ein Teil, schon in dem Dossier, oder, wenn nicht, könnten Sie etwas zum Stand sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):

Im Dossier sind die Daten nicht enthalten, weil der Datenschnitt erst im Februar erfolgt ist und wir die Daten überhaupt erst Ende April zur Verfügung hatten. Wie sieht es jetzt aus, wenn ich die Daten ohne die Zensierung verwende? Dann ist die Hazard Ratio bei 0,76 und das Konfidenzintervall geht von 0,63 bis 0,93.

Vielleicht gestatten Sie mir, noch ganz kurz eine Interpretationshilfe aus statistischer Sicht nachzuschieben: So eine Studie wird natürlich geplant, und wenn man eine Interimsanalyse dazwischen schiebt, die eine frühzeitige Beendigung erlaubt, dann kann das passieren, weil der Wirkstoff entweder besonders wirksam ist oder eben nicht wirksam. Wenn es inkonklusiv ist, dann wird es weitergehen. Wir haben die Studie wegen Compelling Efficacy, also wegen überzeugender Wirksamkeit, beendet. Das setzt für die Analyse voraus, dass der Effekt riesengroß sein muss, wenn man wenige Patienten hat. Alle Datenschnitte, die danach erfolgen, haben nicht den gleichen Evidenzgrad, wenn man es von der Statistik her betrachtet. Noch etwas ist an dieser Stelle passiert. Die Patientenströme durch Crossover und Wechsel nach Progress beeinflussen so sehr das Ergebnis, dass Sie zwingend irgendwann eine Hazard Ratio, also einen Vergleich über den Quotienten zwischen den Therapien, bekommen, die sukzessive in Richtung 1 geht. Das ist aber etwas ganz Normales, das man in jeder dieser Studien bei langer Nachbeobachtung zwingend erwarten würde.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Professor Ruof, Sie wollten dazu noch ergänzen.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):

Wenn ich das noch einmal kurz ergänzen darf, auch in Bezug auf das IQWiG. Das IQWiG hat uns ja für die drei Datenschnitte, die im Dossier präsentiert wurden, ein hohes Verzerrungspotenzial hinsichtlich Overall Survival bescheinigt. Dem – das ist einer der Punkte in unserer Stellungnahme – können wir nicht zustimmen. Wir sagen: Insbesondere der erste Datenschnitt, nach dem dann eben das Crossover erfolgt ist, ist aus unserer Sicht nicht verzerrt. Das noch in Ergänzung als methodischer Hintergrund.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Ganz herzlichen Dank. – Frau Dr. Steiner, bitte.

Frau Dr. Steiner:

Ich habe noch eine Frage zu den Hautläsionen. Sie hatten berichtet, dass bei einzelnen Patienten bis zu acht Läsionen auftraten. Wurde bei diesen Patienten eine Dosisanpassung vorgenommen, und können Sie etwas zum Effekt einer Dosisanpassung, vielleicht bei Patienten, die hier ein besonderes Risiko haben, sagen?

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Mundel, bitte.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Ich möchte zunächst noch einmal kurz Stellung nehmen. Es gab einzelne Patienten, bei denen dies der Fall war. Es ist nicht die Regel, dass jeder Patient, der eine kutane Hautläsion erfährt, acht dieser Läsionen hat; das war letzten Endes der Range. Die meisten Patienten hatten einzelne Läsionen oder eine größere Anzahl, zwei oder drei. Die Anzahl acht ist das Maximum an Hautläsionen, die ein einzelner Patient erfahren hat.

Um Ihre Frage zu beantworten: Dosisanpassungen sind im Rahmen der Behandlung dieser Hautläsionen nicht erforderlich und haben auch nicht stattgefunden; sie hätten auch keine Auswirkungen auf die Entwicklung der Hautläsion gehabt.

In diesem Zusammenhang möchte ich kurz darauf eingehen, was Herr Andre vorhin schon ausgeführt hat. Es gab eine entsprechende retrospektive Analyse aller dieser Hautläsionen, die man einsammeln konnte, also die noch verfügbar waren, um nachzusehen, wie der Malignitäts- bzw. Benignitätsgrad ist. Hier hat man durch unabhängige Spezialisten herausgefunden, dass nur eine ganz geringe Anzahl dieser ursprünglich per Protokoll für die Studie definierten Grad-3-Nebenwirkung Plattenepithelkarzinome der Haut waren und – das muss man noch ergänzen – dass es laut Literatur in der Behandlung dieser Art von Erkrankung quasi in keinem Fall zu einer Metastasierung, zu einer Streuung kommt und die Behandlung in jedem Einzelfall durch

die operative Entfernung, durch die operative Sanierung beendet ist.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Frau Dr. Wieseler noch einmal.

Frau Dr. Wieseler:

Nur noch eine kurze Ergänzung zu der letzten Anmerkung von Herrn Ruof bezüglich des Verzerrungspotenzials des Overall Survival. Es ist richtig, dass das Crossover erst nach dem ersten Datenschnitt möglich war. Aber auch für die Auswertung zum ersten Datenschnitt gab es schon eine ganze Reihe von Therapiewechslern, dann nicht Crossover, sondern auf andere Therapien, das Ganze ungleich verteilt zwischen den Armen. Also, wir würden da unseren Hinweis auf hohes Verzerrungspotenzial aufrechterhalten

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):

Ich würde dem gerne widersprechen. Ich bin bloß nicht sicher, ob das jetzt die Diskussionsrichtung ist, in die wir gehen wollen. Also, wenn Sie, Frau Wieseler, den Punkt aufrechterhalten – das kann man tun; zugegeben, ich hätte es nicht so gesehen –, dann würde das sicher für alle Endpunkte gelten, sprich: auch für die AEs.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Frau Wieseler, möchten Sie darauf antworten, oder nehmen Sie das einfach so zur Kenntnis?

Frau Dr. Wieseler:

Das nehmen wir gern zur Kenntnis.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Auch noch gern.

(Heiterkeit)

Wir sind immer hocheifrig, wenn Dinge gern zur Kenntnis genommen werden. – Gibt es weitere Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer oder an die Arzneimittelkommission? Ja, Frau Günther, bitte.

Frau Günther:

Ihr zugelassenes Anwendungsgebiet beschränkt die Anwendung ja nicht ausschließlich auf die Firstline, wie Ihre BRIM-3-Studie gelaufen ist. Haben Sie denn Daten, oder haben Sie vor, noch Studien durchzuführen, die die Wirksamkeit von Vemurafenib auch in einer späteren Therapielinie untersuchen?

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):

Zum einen: Es laufen Studienprogramme, die letztendlich Vemurafenib auch bei früherem Einsatz vor-

sehen. Dazu können die Kollegen gleich noch einmal Stellung beziehen. Zum anderen – im Kontext Ihrer Frage geht es vielleicht auch um einen dieser generellen Punkte –: Das ist ja eine Diskussion über die Epidemiologie dieser Erkrankung. Da haben wir auch bei Ipilimumab mit dem IQWiG nicht ganz übereingestimmt. Dazu möchte ich auf das Schreiben von uns an das Robert-Koch-Institut hinweisen, das wir auch beigelegt haben. Wir sind an das Robert-Koch-Institut herantreten und haben gebeten, dort für uns die Epidemiologie zu machen, weil wir sagen: Wir wissen es nicht. Am 23. September bekamen wir die Antwort, dass das RKI als Institut mit öffentlichem Auftrag grundsätzlich nicht im Auftrag privater Firmen tätig werden kann, und zwar unabhängig von der Zahlung von Geldern. Wenn das IQWiG oder das BMG dies beauftragen würden, wäre das möglich. Das sage ich ein bisschen in Richtung BMG, weil Sie die Beweislast auf der einen Seite mit dem AMNOG-Verfahren umdrehen und wir auf der anderen Seite ja in so einem Fall dann nicht auf die öffentlichen Quellen zur – ich nenne es einmal so – Best Practice Epidemiologie zugreifen können. Das ist für uns auch noch eine Schwierigkeit im Hintergrund; das wollte ich nur am Rande erwähnen.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Erläuterungswünsche? Herr Müller, bitte.

Herr Müller:

Ich habe eine Frage zu diesem Test. Können Sie sagen, wie viele Institute den zurzeit anbieten und wie weit da der Validierungsstatus ist? Gibt es Ringversuche? Wie sicher ist sozusagen in der Versorgung der Test für diese Mutation? Die Frage richtet sich möglicherweise auch an die Kliniker.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Wer antwortet? – Herr Dr. Mundel.

Herr Dr. Mundel (Roche Pharma):

Zunächst muss man sagen, dass bereits circa 80 bis 90 Prozent der behandelnden Zentren und Pathologien die BRAF-Analyse durchführen. Allerdings ist es so, dass dies in den meisten Fällen nicht mit dem Cobas-Test, der im Rahmen der Zulassungsstudie verwendet wurde, durchgeführt wird. Hier gibt es einen Ringversuch zur Qualitätssicherung in der Pathologie. Das war eine Kooperation der Deutschen Gesellschaft für Pathologie mit der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Die genaue Zahl weiß ich jetzt momentan nicht, aber es waren sicherlich um die 50 oder über 50 Institute, die diese qualitätssichernde Maßnahme durchgeführt und auch bestanden haben.

Zur Frage, wie viele Institute den Cobas-Test verwenden: Es gibt in Deutschland eine Anzahl im einstelligen oder im niedrigen zweistelligen Bereich – zehn bis fünfzehn Institute; aber auch da möchte ich mich nicht festlegen –, die so eine Cobas-Maschine installiert haben. Dazu, ob sie den Test damit durchführen, habe ich keine Informationen.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Andre zur Ergänzung.

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Ich glaube, Sie stellen da eine ganz wichtige Frage. Hier geht es ja um die Therapieentscheidung für den Patienten. Da sollte man sicher sein, dass der Test valide Daten liefert. Es gibt verschiedene Testmethoden. Cobas ist eine davon. Alle Methoden sind basierend auf einer Technologie, die eine hohe Sensitivität und Spezifität hat, alle basieren auf Sequenzierung oder Polymerase-Chain-Reaction. Insofern geht es hier um einen Mutationsnachweis, der in der Diagnostik sehr, sehr sicher zu führen ist. Das heißt, Sie können auch andere Methoden nutzen und haben auch damit eine sehr gute Sicherheit bezüglich des Testergebnisses.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Frau Dr. Haas, dann noch einmal Herr Professor Ruof und noch ein Patientenvertreter. Danach würde ich wirklich Schluss machen wollen.

Frau Dr. Haas:

Sie animieren mich doch noch einmal zu einer Nachfrage zu dem letzten Punkt. Es ist aber ein erheblicher Unterschied, was für Methoden Sie da in die Fläche bringen wollen, ob Sie zum Beispiel von der Sequenzierung oder von FISH reden. Wie ist da die Perspektive, wenn Sie an die Fläche denken?

(Herr Prof. Dr. Wörmann: FISH geht nicht!)

– FISH geht nicht?

Herr Dr. Andre (Roche Pharma):

Eine Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung wird in diesem Fall nicht eingesetzt. Das sind wirklich Sequenzierungs- bzw. PCR-Technologien, die die Mutation direkt über Anwendung von entsprechenden Sequenzierungsprimern nachweisen. Der Test selber ist in der Methodik wirklich sehr klar und sehr sicher. Es ist in der Medizindiagnostik mit einer der am besten validierten Methodiken, die Sie nehmen können.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):

Ein ganz kleiner Punkt. Diese Mutation ist nicht spezifisch für Melanome. Es gibt sie bei anderen Malignitäten, ganz konkret bei der Haarzell-Leukämie, und sie wird in zwei verschiedene Formen differenziert. Dies ist potenziell auch das Anwendungsgebiet für das Medikament. Also, das ist inzwischen relativ weit verbreitet.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Professor Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):

Ein ganz kleiner Punkt nur am Rande. Eine Kuriosität – so nenne ich es einmal – des Systems ist, dass der Antrag unser Diagnostikkollegen auf das Reimbursement, auf die Erstattung der Kosten des Cobas-Testes, bislang abgelehnt wurde. Das nur am Rande. Das sind Herausforderungen im System, mit denen man umgehen muss. Selbstverständlich gibt es andere Verfahren, die im Moment eingesetzt werden. Aber dieser Umstand ist es vielleicht wert, erwähnt zu werden.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herr Dr. Dintsios, bitte.

Herr Dr. Dintsios (vfa):

Ich möchte auf das Bezug nehmen, was Herr Ludwig von der AkdÄ gesagt hatte. Es geht um eine Art Antizipierung über Analogieschluss aus der Erfahrung, die die Onkologen oft machen, dass nach den Studien in der praktischen Anwendung oft mehrere Nebenwirkungen erscheinen, die vorher nicht dokumentiert waren. Das ist aber ein Analogieschluss aus der Erfahrung. Ich möchte gerne darauf hinweisen, dass wir hier im Rahmen der frühen Nutzenbewertung aufgrund § 35 a SGB V genau die Evidenz bewerten, die uns gerade vorliegt. Natürlich gibt es da auch oft Unsicherheit. Aber wenn Zulassungsbehörden über einen Analogieschluss etwas zulassen, kommt immer Kritik auf. Deswegen wundere ich mich ein bisschen über den Konsensprozess, so wie ihn Herr Ludwig am Anfang dieser Veranstaltung dokumentiert hat. Er sagte, dass sozusagen antizipatorisch aufgrund der Erfahrung mit anderen Mitteln – er hat, glaube ich, die Zahl 80 Prozent genannt –, dass mehrere Nebenwirkungen später in der praktischen Anwendung erkennbar werden, der Konsens für dieses Produkt so erfolgt ist und man daher der IQWiG-Herabstufung gefolgt ist. Das ist ein Analogieschluss, und zum jetzigen Zeitpunkt liegt dafür keine Evidenz vor.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Bevor sich Herr Professor Ludwig verteidigt – das Recht muss man ihm, glaube ich, geben, weil seine Äußerungen, jedenfalls aus meiner Sicht, überinterpretiert worden sind –, möchte ich sagen, dass jetzt

das Wort Herr Ludwig hat, und dann fragt noch Herr Schaaber. Danach würde ich die Rednerliste gerne schließen. – Herr Professor Ludwig, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):

Ich mache es ganz kurz. Ich glaube, Herr Dintsios hat das etwas falsch verstanden. Ich habe darauf hingewiesen, dass man in einem solchen Verfahren zu dem Zeitpunkt natürlich grundsätzlich die Evidenz berücksichtigt, die vorliegt, und vor allen Dingen die Unsicherheit, die substanziell ist, berücksichtigt. Herr Dintsios hat die Möglichkeit, unsere Stellungnahme nachzulesen. Dann wird er eindeutig sehen, dass wir keineswegs irgendetwas antizipiert haben, sondern dass wir uns ausgehend von den Daten im Dossier, von der Bewertung des IQWiG verhalten haben und gesagt haben: Vor diesem Hintergrund fällt es uns schwer, Nutzen, Wirksamkeit gegen vorhandene Schäden aufzurechnen. Daher sind wir der Einstufung des IQWiG gefolgt. Dies geschah basierend auf den Daten, die jetzt vorliegen.

Ich glaube, der andere Aspekt ist für dieses Gremium nicht ganz unwichtig: Wir haben jetzt, gerade in der Onkologie, eine Momentaufnahme, und in Zukunft werden wir sehen, dass in Real-Life-Situationen eine Vielzahl anderer Nebenwirkungen auftreten, die für die Patienten – und darum geht es ja letztlich – sehr unangenehm sind und mittelfristig eine neue Bewertung erfordern. Das war mein Hintergedanke.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Nur so hatte ich Sie verstanden, Herr Professor Ludwig, dass Sie eben ganz klar zum Ausdruck gebracht haben, dass wir die augenblickliche Momentaufnahme auf der Basis der jetzt vorliegenden Fakten zu bewerten haben. Der Rest war von mir nur als Addendum mit Blick auf mögliche Entwicklungen in der Zukunft, die aber sicherlich keine harten Fakten für die Bewertung sind, verstanden worden. – Dann haben wir als Letzten Herrn Schaaber, bitte.

Herr Schaaber:

Im Grunde genommen hat Herr Ludwig meine Frage schon beantwortet. Deswegen ziehe ich sie zurück.

Herr Hecken (Vorsitzender):

Herzlichen Dank. – Wenn es keine weiteren Fragen mehr gibt, dann möchte ich mich ganz, ganz herzlich bei unseren Gästen für diesen aus meiner Sicht sehr aufschlussreichen und sehr hilfreichen konstruktiven Dialog in den letzten anderthalb Stunden bedanken. Ich habe für mich einige neue wichtige Erkenntnisse gewonnen. Ich glaube, wir alle haben vielleicht durch die Fragestellungen den einen oder anderen neuen Blickwinkel über die schriftlichen Stellungnahmen hinaus gewonnen. Wir werden

selbstverständlich auch die Dinge, über die heute nicht diskutiert worden ist, in die von uns zu treffende Entscheidung einbeziehen. Das ist ganz selbstverständlich.

Ich möchte Ihnen ganz herzlichen Dank sagen für das Engagement, mit dem Sie hier verständlicherweise Ihre Belange vertreten haben. Aus meiner Sicht befinden wir uns hier in einem Bereich – und das ist, glaube ich, der absolute Dreh- und Angelpunkt –, in dem wir – ich verwende das Wort „Saldierung“ – vor der Grundsatzfrage stehen: Wie kann ein unzweifelhaft vorhandener Nutzen, ein Zusatznutzen, in irgendeiner Form gewogen, abgewogen werden gegen Nebenwirkungen, die nach meinem Eindruck fassbar, erkennbar, behandelbar sind, von denen man aber gleichwohl in letzter Konsequenz abprüfen muss, inwieweit sie den Patienten jeweils in seinem konkreten Krankheitszustand beeinträchtigen? Das ist, glaube ich, eine ganz schwere Entscheidung, über die wir sicherlich auch länger diskutieren werden und diskutieren müssen. Vor diesem Hintergrund sage ich für mich – ich glaube, das aber auch für die Bänke sagen zu können –, dass die vergangenen anderthalb Stunden wertvolle Erkenntnisse gebracht haben. – Ganz herzlichen Dank und gute Heimfahrt.

(Schluss der Anhörung: 11.36 Uhr)