

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoffe Dabrafenib und Trametinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Februar 2019  
von 14:26 Uhr bis 15:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Hartmann

Herr Nouvertné

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

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dörfer

Herr Wiefarn

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

Frau Dr. Fuchs

Frau Dr. Quiering

Frau Dr. Schäfer

Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Frau Dr. Edlich

Herr Dr. Thüringen

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

Frau Hofmann

Herr Marquardt

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie e. V. (ADO):**

Herr Prof. Dr. Gutzmer

Herr Prof. Dr. Hauschild

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

Herr Prof. Dr. Keilholz

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:26 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren Dabrafenib und Trametinib, beides keine neuen Wirkstoffe. Es geht aber hier um ein neues Anwendungsgebiet, nämlich in Kombinationstherapie zur adjuvanten Behandlung des BRAF-V600-Mutations-positiven Melanoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember 2018, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis Pharma GmbH und zum anderen die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, die DGHO, Bristol-Myers Squibb, MSD, Roche, Pierre Fabre GmbH, medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Wir führen Wortprotokoll. Deshalb der übliche Hinweis, bevor ich eben auch für das Protokoll die Anwesenheit feststelle: Wenn Sie gleich das Wort ergreifen, dann benutzen Sie bitte das Mikrofon und nennen Sie Ihren Namen sowie entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft.

Für Novartis Pharma sind Frau Dr. Fuchs, Frau Dr. Quiring, Frau Dr. Schäfer und Herr Dr. Stemmer anwesend. Für die DGHO sind Herr Wörmann immer noch und Herr Professor Keilholz neu anwesend, für die ADO Herr Professor Gutzmer und Herr Professor Hauschild. Für Bristol sind Frau Dr. Hartmann und Herr Nouvertné anwesend, für medac immer noch Herr Erdmann, dann für MSD Herr Dörfer und Herr Wiefarn, für Pierre Fabre Frau Dr. Edlich und Herr Dr. Thüringen, für Roche Frau Hofmann und Herr Marquardt sowie die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Dies ist erkennbar nicht der Fall.

Dann möchte ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen, für diese Anhörung relevanten Punkte im Nachgang zu der Dossierbewertung des IQWiG hier vorzutragen. Wir werden uns dann auf alle Fälle – vielleicht können Sie auch schon in der Einleitung darauf eingehen – über Art, Schwere, Häufigkeit und insbesondere die Reversibilität der Nebenwirkungen der hier in Rede stehenden Kombination vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes zu unterhalten haben, außerdem über die Frage, dass die Zulassung alle Patienten im Krankheitsstadium III umfasst, die pivotale Studie jedoch Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen  $\leq 1$  mm ausgeschlossen hat. Deshalb stellt sich die Frage: Gibt es hier die Möglichkeit einer Übertragbarkeit, yes or no? Das sind aber nur zwei Fragestellungen, auf die wir auf alle Fälle zurückkommen werden.

Wer möchte einführen? – Bitte schön, Herr Stemmer. Wir sitzen jetzt mittlerweile so weit weg, dass keine Brille mehr hilft. Ich brauche mittlerweile ein Fernglas.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit für eine kurze Einführung. Die Kombination von Dabrafenib plus Trametinib ist neu zugelassen für die adjuvante Behandlung von Patienten mit BRAF-positivem Melanom im Stadium III. Im diesem Stadium hat das Melanom bereits lokale Metastasen gebildet. Die operative Entfernung des Tumors kann diese Patienten heilen. Allerdings tritt bei mehr als der Hälfte der Patienten der Tumor erneut auf. Dieses Rezidiv bedeutet meist das Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Wie begrenzt die bisherigen Möglichkeiten für eine adjuvante Therapie nach der Operation waren, zeigt sich auch in der Festlegung von beobachtetem Abwarten als Vergleichstherapie für die vorliegende Nutzenbewertung.

In der Studie COMBI-AD zu Dabrafenib plus Trametinib wurde gegenüber dieser zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Senkung des kombinierten Rezidiv- und Mortalitätsrisikos um über 50 Prozent gezeigt. Die Rezidivrate wurde absolut um 20 Prozentpunkte gesenkt. Besonders hervorzuheben ist die Senkung der Sterblichkeit um über 40 Prozent. Damit erhöht die Kombinationstherapie auch nach Ansicht der EMA die Heilungsraten beim Melanom. Das IQWiG leitet für das Gesamtüberleben einen erheblichen Zusatznutzen ab. Insgesamt stellt das IQWiG jedoch nur einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Diese Herabstufung begründet es mit negativen Effekten bei den Nebenwirkungen und nicht erhobenen Daten zur Lebensqualität. Dem widerspricht Novartis in seiner Stellungnahme.

Zu Punkt 1, Herabstufung aufgrund von negativen Effekten: Für die Endpunkte zur Verträglichkeit zeigt sich ein Unterschied zuungunsten von Dabrafenib und Trametinib. Diese Nebenwirkungen sind bedeutsam, aber gut behandelbar, und sie treten nur zeitlich befristet auf. Im Gegensatz dazu profitieren die Patienten langfristig von der reduzierten Morbidität und Mortalität. Eine Herabstufung des Zusatznutzens ist daher nicht gerechtfertigt. Dies entspricht auch der Bewertungspraxis des G-BA. Ein Beispiel dafür ist die Nutzenbewertung von Vemurafenib beim Melanom. Dem Zusatznutzen von Vemurafenib standen bedeutende Nebenwirkungen entgegen, insbesondere die Neubildung bösartiger Hauttumore. Diese Nebenwirkungen wurden vom G-BA zwar als bedeutend, aber auch als behandelbar eingestuft. Unter Berücksichtigung der Krankheitsschwere und der gezeigten positiven Effekte beim Gesamtüberleben führten die Nebenwirkungen daher nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens.

Zu Punkt 2, Herabstufung aufgrund fehlender Daten zur Lebensqualität. Grundsätzlich ist festzuhalten, dass alleine das Fehlen von Daten den Zusatznutzen nicht mindert. Selbst wenn keinerlei Daten zur Lebensqualität erhoben worden wären, würden die Patienten nicht weniger von den bedeutenden Vorteilen bei der Morbidität und Mortalität profitieren. Auch ist festzuhalten, dass die Patienten nach der vollständigen Entfernung des Tumors in der Regel frei von krankheitsspezifischen Symptomen sind. Krankheitsspezifische Fragebogen sind daher nicht anwendbar. Deshalb wurde die Lebensqualität in der Studie mittels des European Quality of Life-5 Dimensions EQ-5D-Fragebogens erhoben. Die vom IQWiG registrierte fehlende Erhebung für Lebensqualität resultiert allein aus der Zuordnung des Fragebogens zur Kategorie Morbidität statt zur Lebensqualität durch das IQWiG. Unabhängig von der Zuordnung zeigen die Ergebnisse des EQ-5D, dass die Behandlung gegenüber der Vergleichstherapie nicht zu einer Beeinträchtigung der Patienten durch Nebenwirkungen führt. Eine Herabstufung ist somit weder aufgrund fehlender Daten noch aufgrund von Nebenwirkungen gerechtfertigt.

Uns ist natürlich bewusst, dass die Vergabe eines erheblichen Zusatznutzens an strenge Bedingungen geknüpft ist. Dabrafenib plus Trametinib reduziert die Rezidivraten und bewirkt eine erhebliche Verbesserung des Überlebens. Wir haben die Patienten mehr als drei Jahre lang nachbeobachtet und sehen die Nachhaltigkeit und Dauerhaftigkeit dieser Effekte. Die adjuvante Therapie mit Dabrafenib und Trametinib heilt Patienten mit Melanomen. Daher ist aus unserer Sicht ein erheblicher Zusatznutzen gerechtfertigt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte gerne auf einen Punkt eingehen, den Sie gerade in Ihrem Eingangstatement angesprochen haben, und zwar auf den Punkt zur Lebensqualität, darauf, dass Sie gesagt haben, dass Sie die Lebensqualität in der Studie mittels des EQ-5D erhoben haben. Der Fragebogen heißt zwar „European Quality of Life“, aber ich glaube, es ist unstrittig, dass diese einzelne Frage der VAS das multidimensionale Konstrukt der Lebensqualität nur sehr unzureichend abbildet und deswegen eigentlich auch in der Fachwelt nicht als Lebensqualitätsfragebogen anerkannt ist.

Ich frage, warum Sie eigentlich in der Studie keine Lebensqualität erhoben haben. Sie ist ja noch nicht so alt; sie hat 2013 begonnen. Gibt es spezifische Gründe dafür, warum Sie das nicht gemacht haben?

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

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Einleitend möchte ich sagen, dass in 2013 auch das IQWiG zum Beispiel in der Bewertung von Dabrafenib den EQ-5D noch zur Lebensqualität gerechnet hat und auch die EMA den EQ-5D zur Lebensqualität zuordnet. Insofern ist es nicht völlig unstrittig, dass er eben ein Morbiditätsfragebogen ist. – Frau Fuchs möchte dazu ergänzen.

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

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Herr Stemmer hat jetzt schon ein wenig vorweggenommen. Die Studie wurde 2012 geplant. Zu diesem Zeitpunkt wurde in der Nutzenbewertung der EQ-5D als Messinstrument für die Lebensqualität durchaus noch akzeptiert. In der Nutzenbewertung zu Dabrafenib wird es noch als valides und für die Nutzenbewertung relevantes Messinstrument akzeptiert. Es wurde damals bei der Nutzenbewertung letztlich nur nicht verwendet – damals stand ja auch der EORTC-C30 zur Verfügung –, weil man gesagt hat, der EQ-5D bilde das eigentlich analog ab, und insofern müsse er nicht gesondert berücksichtigt werden.

Meines Erachtens ist es wichtig, in der vorliegenden Indikation zu berücksichtigen, dass wir eine Population betrachten, die tumorfrei ist. Wir haben Patienten, die vollständig reseziert worden sind und keine tumorspezifischen Symptome haben. Von daher hat man sich damals auch entschieden, ein generisches Messinstrument und keinen onkologischen Lebensqualitätsfragebogen einzusetzen.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, im Vergleich zu der Bewertung damals hat sich die Methodik sicherlich etwas weiterentwickelt; das ist richtig. Damals beruhte das aber auch nicht auf der Skala VAS des EQ-5D, sondern auf dem Index. Was die jetzt fehlende Lebensqualität angeht, ist das natürlich umso kritischer, weil man es dadurch gar nicht abschätzen kann, gerade in der Situation, in der wir hier sind: Die Patienten haben erst einmal keine Krankheitssymptome, sondern das einzige, was sie unmittelbar erfahren, sind die Nebenwirkungen, wobei hier auch schwere und schwerwiegende Nebenwirkungen im relevanten Umfang auftreten. Gerade in diesem Bereich kann man mittels eines geeigneten Instruments auch messen, wie belastend das eigentlich für die Patienten ist. Diese Information haben wir eigentlich gerade gar nicht, denn die Nebenwirkungen treten natürlich trotzdem bei den Patienten auf, auch wenn sie vorübergehen und behandelbar sind; aber trotzdem erfahren die Patienten dies ja. Insofern wäre es tatsächlich sehr wichtig gewesen, entsprechende Daten zu haben.

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich war europäischer Studienleiter der COMBI-AD-Studie, und ich wundere mich etwas über die Diskussion, weil in der klinischen Fachwelt die Daten sehr gut angekommen sind, auch mit den beiden Scores, die verwendet worden sind. Nur die Lebensqualitätsanalyse alleine ist von *Lancet Oncology* zur Publikation als Vollmanuskript angenommen worden; das gibt es selten bei onkologischen Studien. Insofern hat offensichtlich die Fachwelt kein Problem damit gehabt. Ich kann Ihnen zudem sagen, dass die Gutachter kein Problem mit der Datenanalyse hatten. Wir fanden die Daten eher sehr beeindruckend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gut. Somit können wir es im *Lancet Oncology* noch einmal nachlesen, nicht? – Das ist doch schon mal gut. Dann wissen wir Bescheid.

Jetzt stelle ich noch einmal folgende Frage an die Praktiker. Wir haben jetzt über die Nebenwirkungen gesprochen, und ich formulierte sie eingangs schon: Wie schätzen Sie die Relevanz der hier in Rede stehenden Nebenwirkungen, bezogen auf Art, Schwere und Häufigkeit, vor dem Hintergrund des kurativen Therapieansatzes ein? – Herr Professor Keilholz.

**Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO):** Insgesamt gab es eine Reihe von Therapieabbrüchen. Insofern waren die Nebenwirkungen durchaus relevant. Allerdings muss man sagen, bei einer oralen Therapie und der raschen Reversibilität der Nebenwirkungen, die sich gezeigt hat, war das kein klinisches Problem. Wenn die Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen erfolgt sind, haben die Patienten sich relativ schnell wieder erholt. Das ist natürlich der Vorteil einer oralen täglichen Therapie, dass man das recht gut steuern kann. Insofern sehe ich angesichts der schnellen Reversibilität der Nebenwirkungen kein medizinisch relevantes Problem.

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

**Frau Dr. Grell:** Herr Stemmer, Sie sagten ja, dass einige Patienten auch einen kurativen Ansatz hatten. Mir ist aufgefallen, dass die Rate von lokalen und regionalen Recurrences bei Placebo viel höher war als unter der Kombination; das waren 26 zu 14 Prozent. Das korrespondiert auch mit den Nachfolgetherapien, wie sie im EPAR aufgeführt werden. Das sind auch exakt 12 Prozent.

Insofern habe ich mir folgende Fragen gestellt. Erstens. Warum gibt es die genaue Analyse der Rezidive nicht zum zweiten Datenschnitt? Außerdem geht meines Erachtens aus den Daten nicht ganz klar hervor, wie viele Patienten ausschließlich ein lokales oder regionales Rezidiv hatten. In Bezug auf die Erhebung war es egal, wenn es gleichzeitig eine Metastase und ein lokales Rezidiv war. Aber da das potenziell kurativ ist, lautet die zweite Frage: Wie viele waren ausschließlich lokales und regionales Rezidiv im zweiten Datenschnitt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das beantworten? – Frau Fuchs, Sie bewegen sich als Erste. Dann sind Sie auch dran.

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Der zweite Datenschnitt ist speziell für den Zulassungsprozess erstellt worden; deswegen liegt uns dazu diese genaue Analyse nicht vor. Bei dem primären Datenschnitt war es so, dass es wenige Patienten waren, die gleichzeitig eine Fernmetastase und ein Lokalrezidiv hatten. Ich meine, es waren sechs Patienten; aber ich müsste zur Sicherheit dann tatsächlich noch einmal im Studienbericht nachschauen. Darin ist es aber tatsächlich genau aufgeführt.

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich bin der Erstautor der Nacherhebung und habe es gerade geöffnet: Es sind sechs Patienten in der Placebogruppe und neun Patienten mit gleichzeitigen Lokal- und Fernmetastasen in der Dabrafenib-und-Trametinib-Gruppe. Die Zahlen, die Sie vorher zitiert haben, sind korrekt, was Lokalrezidive angeht, wobei man eines nicht vergessen darf: Das sind ja auch Metastasen. Das sind eben Haut- oder Lymphknotenmetastasen, während das andere Fernmetastasen sind. Diese Studie hatte die Besonderheit, dass die Fernmetastasen bei Erstrezidiv gewertet, aber in der Folge nicht weiter beobachtet werden, also nur dann, wenn sie das Erstrezidiv waren.

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

**Frau Dr. Grell:** Aber sie sind ja potenziell auch resezierbar, und wir würden sie in Deutschland auch resezieren, und damit hätten wir wieder einen kurativen Ansatz. Ist das korrekt?

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Wenn ich das beantworten soll: In beiden Gruppen, natürlich. Das trifft auf beide Gruppen gleichzeitig zu. Aber wir haben ja Ergebnisse für alle drei Endpunkte, die absolut konsistent sind. Wir haben sogar die Daten zum Gesamtüberleben und dieses Cure Rate Model. Insofern müsste das dort eigentlich keine Rolle mehr spielen, weil alle Patienten danach die gleichen Optionen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage ebenfalls an die Kliniker. Im Anwendungsgebiet ist faktisch auch eine Immuntherapie möglich. Das heißt, die Patienten könnten auch mit Nivolumab oder Pembrolizumab behandelt werden. Da stellt sich jetzt die Frage zur Verträglichkeit: Ist nach Ihrer Einschätzung eine Immuntherapie hier verträglicher als die Kombinationstherapie? Anschließend stellt sich die Frage, wenn man Patienten mit einer BRAF-V600-Mutation hat: Welchen Patienten würde man eher mit Nivo/Pembro behandeln und welche mit Dabrafenib/Trametinib?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Gutzmer.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Das ist in der Tat eine Frage, die wir jetzt häufig mit den Patienten diskutieren. Zugelassen sind beide Ansätze. Sie unterscheiden sich in ihren Nebenwirkungen insofern, als dass die zielgerichtete Therapie zwar numerisch mehr Nebenwirkungen hervorruft, diese aber aufgrund der oralen Gabe und der Reversibilität klinisch nicht so sehr das Problem darstellen. Die Immuntherapien haben immunologische Nebenwirkungen, Entzündungen, die sehr chronisch sein können, die eben nicht reversibel sind. Dies muss man letztendlich mit dem Patienten im Einzelfall besprechen, man muss ihm die beiden Therapieoptionen vor Augen führen und auch im Hinblick auf Komorbiditäten und Patientenwunsch letztendlich eine Entscheidung treffen. Aber das sind in der Tat Gespräche, die uns momentan in der Klinik sehr beschäftigen und bei denen es keine eindeutige Antwort gibt, was man im Einzelfall dann macht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja bitte, Herr Hauschild, zur Ergänzung.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Das ist wirklich eine wichtige Größe, wenn wir Gesamtüberleben beurteilen. In der Publikation dazu steht auch, dass die Zahl der systemischen Therapien in beiden Gruppen unter denjenigen Patienten, die einen Progress hatten, entweder unter Placebo oder unter Dabrafenib/Trametinib, exakt 74 Prozent beträgt. Das ist für uns immer ein Maß dafür, ob die nachfolgenden Therapien zu einer Verzerrung führen können oder nicht. Wenn die Gruppen ausgeglichen sind, kann man das nahezu ausschließen. Das ist der Punkt, der wirklich wichtig ist; denn es könnte ja sein, dass in einer Gruppe nur die Hälfte der Patienten bei Progress eine nachfolgende Therapie hat und in der anderen Gruppe jeder. Deswegen sind 74 Prozent in beiden Gruppen etwas, woran man sich meines Erachtens aufhalten kann, um zu zeigen, dass das ausgeglichen war.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Nachfrage. Sie hatten gesagt, die Nebenwirkungen seien reversibel, wenn sie hier auftreten. Da stellt sich die Frage: Setzen Sie in der Praxis gegebenenfalls

das Präparat ab und warten, bis sich die Nebenwirkungen normalisiert haben, und setzen es dann wieder an, oder wird dann eher auf eine Alternative gewechselt?

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

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Also, wenn in der adjuvanten Situation unter Dabrafenib/Trametinib eine Nebenwirkung eintritt, dann muss man natürlich mit dem Patienten besprechen, ob man eine Dosisreduktion oder eine kurze Pause wählt; das hängt von der Nebenwirkung ab. Dazu gibt es gute Algorithmen, die einem in dieser Situation helfen. Allerdings würde man in einer adjuvanten Situation aufgrund der Zulassung nicht zu einem anderen Präparat wechseln, zumindest nicht zu einer anderen zielgerichteten Therapie. Es ist aber vorstellbar, dass jemand zum Beispiel vier Wochen zielgerichtete Therapie bekommen hat, sie nicht verträgt und dann erklärt, nunmehr die Immuntherapie versuchen zu wollen. Das ist grundsätzlich vorstellbar, wobei ich gerade überlege: In der Studie war das nicht so, aber im klinischen Alltag; darüber rede ich jetzt. Ich kann mich aber nicht entsinnen, dass ich seit der Zulassung Patienten hatte, bei denen wir das so gemacht hätten. Aber grundsätzlich vorstellbar ist das, wenn ein Patient nach vier Wochen sagt, das eine vertrage ich nicht, ich versuche jetzt die Immuntherapie oder die zielgerichtete Therapie, je nachdem, was er initial hatte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Jantschak? – Weitere Fragen? – Ja. – Bitte schön, Frau Robert.

**Frau Robert:** Ich habe zwei Fragen. Zum einen deuteten Sie schon an, dass die Rezidive von der EMA im zweiten Datenschnitt nachgefordert wurden. Neue OS-Daten wurden in dem zweiten Datenschnitt aber nicht generiert? – Das ist die eine Frage.

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

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Ja, genau. Die EMA hat damals adressiert, dass sie sich aus dem aktuellen Datenschnitt hinsichtlich RFS noch unsicher sei, inwiefern man einen Langzeiteffekt ableiten könnte. Sie hat um eine zweite RFS-Analyse gebeten; sie haben wir auch durchgeführt. Im zweiten Datenschnitt sieht man auch, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven verändert haben: Es hat sich ein Plateau ausgebildet. Eine OS-Analyse hat man nicht explizit angefordert, und sie wurde auch nicht gemacht. Es wäre auch kein großer Unterschied zu erwarten gewesen, da die Ereignisse sehr viel langsamer eintreten als die Rezidivereignisse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Weitere Frage, Frau Robert?

**Frau Robert:** Ja. – Die zweite Frage bezieht sich auf die Patientenpopulation. Herr Hecken hat anfangs schon angedeutet, dass zum Beispiel Patienten im Stadium IIIA mit Lymphknotenmetastasen unter 1 mm ausgeschlossen waren. Ich frage mich an dieser Stelle, inwiefern die Patientenpopulation auch des Alters wegen überhaupt repräsentativ ist. Die Patienten waren im Median in der Studie 50 bzw. 51 Jahre alt. Ausweislich der Publikation „Krebs in Deutschland“ liegt das mediane Erkrankungsalter höher; die Patienten sind dann eigentlich schon 67 bzw. 70 Jahre alt. Das sind schon 15 Jahre Unterschied. Daher meine Frage an die Fachgesellschaften: Inwiefern ist die Studienpopulation im Anwendungsgebiet tatsächlich repräsentativ?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Professor Hauschild, bitte.



**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich muss ganz ehrlich sagen: Ich kann diese 67 Jahre jetzt nicht reproduzieren. Ich habe in meinen Vorlesungsbildern immer 55 Jahre als medianes Alter beim Melanom. Insofern bin ich jetzt etwas überrascht. Nicht auszuschließen ist natürlich, dass die älteren Patienten die Ein- und Ausschlusskriterien nicht erfüllt haben, schlichtweg weil es sich um eine Studie handelt, wobei die Ein- und Ausschlusskriterien der COMBI-AD-Studie nicht anders waren als diejenigen bei den anderen Studien zu adjuvanten Therapien im Stadium III, die jetzt durchgeführt worden sind. Aber ich habe immer gedacht, das wäre ein repräsentatives Alter. Die Angabe von 67 Jahren kommt mir extrem hoch vor; ich kann das in meiner Praxis gar nicht einordnen.

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

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Vielleicht sind dies Daten von Patienten mit inoperabler Metastasierung. Sie sind natürlich älter. Aber wir reden hier über Patienten, die bei der Primärdiagnose in der adjuvanten Situation sind, und sie sind in der Regel jünger, ich denke auch, etwa Mitte 50.

(Zustimmung von Herrn Prof. Dr. Hauschild [ADO])

Zur zweiten Frage bezüglich Tumorlast im Sentinel: Hier waren die Patienten in der Studie Stadium IIIA unter 1 mm Tumorlast ausgeschlossen. Mittlerweile hat sich die AJCC-Klassifikation wieder geändert, sodass wir jetzt die Stadien IIIA bis IIID anders definieren. Da geht jetzt nicht nur die Tumorlast oder die regionäre Metastasierung ein, sondern es fließen auch die Primärtumorparameter Tumordicke und Ulzeration ein, sodass man das heute mit den Stadien gar nicht mehr so eins zu eins vergleichen kann.

Grundsätzlich ist es aber natürlich so, dass Sie anhand verschiedener Parameter mit dem Patienten das Rezidivrisiko, also das Risiko, sozusagen ein Melanomrezidiv zu bekommen, diskutieren müssen und anschließend mit dem Patienten abschätzen müssen, ob es sich lohnt, eine Therapie zu machen, und ob der Patient das möchte oder nicht. Je niedriger die Tumorlast im Sentinel und je niedriger die Tumordicke des Primärtumors sind, desto besser ist die Prognose und desto eher wird man dann zu dem Schluss kommen, dass man eine adjuvante Therapie nicht macht. So sieht das halt im Alltag aus. Dass es in dieser Studie so definiert war, macht Sinn, weil das in der Tat auch diejenigen Patienten mit einem niedrigeren Rezidivrisiko sind, mit denen man auch im Alltag sehr intensiv besprechen wird, ob man sie behandelt oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** War es das, Frau Robert, oder haben Sie noch eine weitere Frage? – Herr Hauschild, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich habe noch einmal nachgeschaut. Die sogenannte KEYNOTE-054-Studie mit fast identischen Ein- und Ausschlusskriterien – das Präparat Pembrolizumab wurde ja im Dezember zugelassen – hat als Durchschnittsalter 54 Jahre in beiden Gruppen. Ich erwähne dies nur noch einmal wegen des Alters. Das war auch das, was ich von den anderen Studien im Hinterkopf hatte. Wie gesagt, es sind genau die gleichen Ein- und Ausschlusskriterien. Das kommt also in etwa hin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich noch eine Ergänzung von Herrn Wörmann, und dann hat sich noch Frau Fuchs gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz, damit die Daten stimmen. Die aktuellen Daten, die ich vom RKI habe, geben 59 Jahre als mittleres Alter für Frauen an. Bei Männern ist das allerdings leider höher; das verschweige ich jetzt, Herr Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich jede Menge Wortmeldungen. Herr Jantschak, Sie hatten sich auch noch gemeldet? – Frau Fuchs, bitte.

**Frau Dr. Fuchs (Novartis):** Ich will nur kurz ergänzen, dass in dem RKI-Bericht zum Krebsgeschehen in Deutschland meines Wissens das Alter nicht nach Stadien differenziert angeschaut wurde. Von daher, dass ja auch sehr viele Patienten im höheren Alter ein Melanom bekommen, aber eben dann nicht mehr ein Stadium-III-Melanom, ist die Population älter, wenn man das gesamte Melanom betrachtet.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Eine Frage an Novartis: Was war die medizinische Rationale, die Therapiedauer auf zwölf Monate zu begrenzen?

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

**Frau Dr. Schäfer (Novartis):** Zunächst ist es so, dass die Rezidivraten bei den Stadium-III-Patienten in den ersten zwölf Monaten tatsächlich am höchsten sind. Das ist sicherlich ein Punkt. Zudem haben wir uns natürlich auch bei der Studiendauer an vorangegangenen Studien und anderen vorliegenden Daten orientiert. Zum Beispiel gibt es Metaanalysen zum Interferon, die zeigen, dass eine über zwölf Monate hinausgehende Behandlungsdauer keinen zusätzlichen Nutzen bringt. In der EORTC 18071-Studie, in der Ipilimumab gegenüber Placebo untersucht wurde, ist es analog, dass die Patienten, wenngleich drei Jahre angesetzt waren, im Schnitt auch nur ein Jahr Therapie bekommen haben. Wenn man sich die Ergebnisse anschaut, dann haben wir auch mit diesen zwölf Monaten Behandlungsdauer einen wirklich nachhaltigen Therapieeffekt, sodass man davon ausgehen kann, dass der Zeitraum gut gewählt ist.

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

**Frau Dr. Grell:** Ich habe eine generelle Frage zur adjuvanten Therapie. Wie Sie schon ausgeführt haben, Herr Professor Gutzmer, gibt es hier ein Klientel, das ein Risiko hat: Ein Teil davon würde eine Metastasierung erleiden, auch eine Fernmetastasierung, ein anderer Teil nicht. Insofern stelle ich mir folgende Frage: Geht es hier eigentlich um die Zeit des Gesamtüberlebens, oder geht es hier mehr um die Rate, das heißt darum, wie viele Patienten nicht sterben, kein Ereignis bekommen? Was würden Sie aus klinischer Sicht dazu sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Keilholz.

**Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO):** Das ist eine generelle Frage für jede adjuvante Therapie in der Onkologie. Natürlich ist es eine ganz wichtige Frage, ob man alle früh adjuvant therapiert oder man auf Rezidive wartet und dann gezielt behandelt. Dafür, dass der frühe Zeitpunkt richtig ist, spricht die Ausbildung des Plateaus, sodass es so aussieht, als würde tatsächlich ein Teil der Patienten durch diese Therapie geheilt. Darauf zielt man natürlich ab. Wenn man nur die Rezidive zeitlich ein Jahr hinausschieben würde, dann wäre die adjuvante Therapie tatsächlich infrage zu stellen. Aber wenn man einen relevanten Teil von Patienten dadurch kurativ behandeln kann, dann ist das dasjenige, was man machen möchte. Ich war erstaunt, als ich das gesehen habe, weil man dies durch zielgerichtete Therapie in der Tumormedizin normalerweise schwierig erreicht. Mit der Immuntherapie geht das etwas häufiger. Aber die Ausbildung des Plateaus spricht eindeutig in die Richtung, dass es wirklich eine Kuration eines Teils der Patienten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Grell; dann Herr Wörmann noch einmal.

**Frau Dr. Grell:** Das ist ein Missverständnis, glaube ich. Mir ging es nicht um die frühe oder späte Behandlung. Mir geht es um die Frage: Sind wir eigentlich mit der Darstellung des Gesamtüberlebens in der Zeit richtiger als mit einer Rate? Wie viel Prozent der zu Ihnen kommenden Patienten werden sozusagen umsonst behandelt, und wie viel Prozent werden berechtigt behandelt und haben einen Benefit?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich denke, es trifft das zu, was wir vorhin bei den kurativen Ansätzen auch für die hämatologischen Neoplasien gesagt haben. Ein kritischer Punkt ist meines Erachtens die Überlebensrate nach fünf Jahren. So haben wir für das Mammakarzinom diskutiert, so haben wir für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom mit cisplatinhaltiger Erhaltungstherapie diskutiert, so haben wir beim kolorektalen Karzinom diskutiert – kolorektales Karzinom, adjuvante Therapie. In entsprechenden Stadien haben wir gesehen, dass der Peak in Bezug auf die ersten Rezidive in den ersten zwei Jahren auftritt. Trotzdem: Wir gucken nach fünf Jahren.

Die Antwort auf die Frage, die Herr Hauschild eben so vorsichtig beantwortet hat, was die richtige Dauer der adjuvanten Therapie sei, werden wir nicht wissen. Wir haben beim Mammakarzinom mit zwei Jahren angefangen, sind dann auf fünf und anschließend auf zehn Jahre Tamoxifen gegangen und jetzt wieder auf fünf Jahre zurückgegangen. Ich glaube, im Moment war es erst einmal eine gute Vermutung, dass man ein Jahr genommen hat. Aber ob das in fünf Jahren so in Stein gemeißelt ist oder ob man länger oder kürzer behandelt, möchte ich nicht sagen. Aber ich meine durchaus, fünf Jahre Überlebensrate ist hier der entscheidende Punkt.

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich habe eine Studie mit 900 Patienten geleitet, in deren Rahmen wir eine Interferon-Therapie über 1,5 Jahre gegen fünf Jahre verglichen haben. Ich kann Ihnen wirklich sagen: Unabhängig davon, wie die Verträglichkeit ist, gibt es kaum Patienten, die, wenn sie tumorfrei bleiben, wirklich noch gewillt sind, über 1,5 Jahre hinaus eine aktive Therapie durchzuführen, und sei es aufgrund dessen, dass sie milde Nebenwirkungen haben.

Diese Einteilung von Grad I bis IV ist für uns relevant. Ein Patient, der ein Jahr lang Grad-I-Nebenwirkungen hat und damit ein tägliches Schwächegefühl, hat nach einem Jahr oder 1,5 Jahren auch wirklich keine Lust mehr. Das muss man einfach einmal relativieren. In dieser Situation besteht zwar kein Grund zum Abbrechen, aber man hat einfach in dem Moment eine derartige Schwäche, dass man fragt, wann das vorbei ist, und sich sagt, ich bin ja tumorfrei.

Insofern ist die adjuvante Situation etwas Besonderes. Meines Erachtens liegen wir mit dem einen Jahr gut. Alle Zulassungsstudien für die neuen Medikamente sind über ein Jahr durchgeführt worden, und dies mit Ergebnissen, die ja nun wirklich sehr vielversprechend sind. Sie haben damit längere Therapien bei uns ersetzt und sind dabei gleich gut oder effizienter. Von daher, so muss man wirklich sagen, ist der Weg sicherlich, sich in Zukunft an dem einen Jahr zu orientieren und dann, wie Sie sagten, Herr Wörmann, ein Feintuning durchzuführen, natürlich immer in Abhängigkeit vom Nebenwirkungsprofil. Auch ein Jahr kann lang sein, wenn man viele Nebenwirkungen hat. Das war aber hier nicht der Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal: Weitere Fragen? – Keine. – Herr Stemmer, möchten Sie kurz zusammenfassen? – Bitte.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Ich möchte mich nicht lange aufhalten. Ich weiß, wie lang Ihr Anhörungstag ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie brauchen auf uns keine Rücksicht zu nehmen. Der Patient steht im Mittelpunkt.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Das freut mich. – Ich danke Ihnen für die offene und sehr interessierte Diskussion. Ich möchte noch einmal die positiven Punkte unseres Medikamentes hervorheben. Die Kombination mit Dabrafenib und Trametinib bewirkt eine enorme Steigerung der Rezidivraten. Es heilt Patienten mit Melanom. Wir haben lange Nachbeobachtungszeiten. Wir haben Nebenwirkungen, die sicherlich bedeutsam sind, aber auch gut kontrollierbar. Insofern sehen wir in dieser Situation wirklich einen erheblichen Zusatznutzen unseres Medikaments. – Ich danke Ihnen für die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die Beantwortung der Fragen. Danke, dass Sie da waren. Selbstverständlich werden wir das, was jetzt hier besprochen worden ist, zu werten haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:05 Uhr