

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Encorafenib (D-551)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. November 2020
von 15:41 Uhr bis 16:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Genovese

Herr Lorenz

Herr Dr. Neckermann

Herr Dr. Rosé

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

Frau Häusler

Herr Dr. Kaskel

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Giesl

Frau Reinke

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

Frau Dr. Hartmann

Frau Seitz

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Kreye

Frau Stein

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie (BPI):**

Herr Anton

Herr Voltzenlugel

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

Herr Dr. Folprecht

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Dr. Pox

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15:41 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen! Zunächst einmal Entschuldigung für die Verspätung. Die vorherige Anhörung hat sich ein bisschen länger hingezogen, weil wir zum einen kleinere technische Probleme hatten und zum anderen doch eine ganze Reihe von Fragen gestellt wurden, die wir ein bisschen unterschätzt hatten. Aber gleichwohl ein herzliches Willkommen zu etwas späterer Stunde im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Wir sind im Stellungnahmeverfahren gemäß § 35 a, neues Anwendungsgebiet von Encorafenib, jetzt metastasiertes Kolorektalkarzinom. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Pierre Fabre Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die AIO und die DGVS in einer gemeinsamen Stellungnahme, dann Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, Merck Serono GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen wieder Wortprotokoll. Die Sitzung wird aufgezeichnet und dann in ein Wortprotokoll übertragen. Ich muss deshalb jetzt auch die Anwesenheit feststellen und protokollieren. Für Pierre Fabre GmbH, also für den pharmazeutischen Unternehmer, müssten Herr Dr. Rosé anwesend sein, Herr Dr. Neckermann, Herr Genovese und Herr Lorenz – ja –, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Dr. Folprecht – ja –, Herr Dr. Pox für die DGVS – ja –, für MSD Herr Dr. Kaskel und Frau Häusler – ja –, für Merck Serono Frau Reinke und Frau Giesl – ja –, für BMS Frau Seitz und Frau Dr. Hartmann – ja –, für Amgen Frau Stein und Frau Kreye – ja –, für den BPI Herr Anton und Herr Voltzenlugel – ja – sowie für den vfa Herr Dr. Werner und Herr Dr. Rasch – ja. – Dann haben wir alle. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht relevanten Punkte in diesem Nutzenbewertungsverfahren und vor allem auf die relevanten Punkte in Bezug auf die Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, um anschließend in die Frage-und-Antwort-Runde einzutreten. Wer macht das für den pU? – Herr Lorenz, bitte.

Herr Lorenz (Pierre Fabre Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wir würden zunächst mit einer kurzen Vorstellungsrunde anfangen. Herr Dr. Neckermann sagt dann ein paar Worte mehr zu dem Produkt. – Kurz zu mir. Ich heiße Michael Lorenz und bin Head of Market Access bei Pierre Fabre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Genovese.

Herr Dr. Genovese (Pierre Fabre Pharma): Zu meiner Person: Luca Genovese, Market-Access-Manager in der D-A-CH-Region und verantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Ich bin Christian Rosé; ich leite bei Pierre Fabre die medizinische Abteilung und bin für die medizinisch-wissenschaftlichen Punkte zuständig.

Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre Pharma): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Mein Name ist Kai Neckermann; ich bin Business Unit Director Oncology der D-A-CH-Region. Ich werde nun mit der Einleitung beginnen.

Herr Vorsitzender, wie schon erwähnt, geht es heute um den BRAF-Inhibitor Encorafenib, der in Kombination mit dem EGFR-Inhibitor Cetuximab bei BRAF-mutierten Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom zugelassen ist. Meine Einleitung umfasst drei Themenschwerpunkte. Ich werde zum einen die Wirksamkeitsdaten aus der Zulassungsstudie BEACON zusammenfassen, dann unsere Analyse zur zweckmäßigen Vergleichstherapie präsentieren und am Ende unsere Ableitung zum daraus resultierenden Zusatznutzen vorstellen.

BRAF-mutierte Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom sind eine prognostisch extrem ungünstige Population mit einem medianen Überleben in der Zweitlinie von drei bis sechs Monaten. In der Zulassungsstudie, der sogenannten BEACON-Studie, erhielten BRAF-mutierte Patienten die Zweifachkombination aus Encorafenib und Cetuximab, verglichen mit dem Standardarm aus Cetuximab, kombiniert mit einer Irinotecan-basierten Chemotherapie oder der Chemotherapiekombination aus Folsäure, 5-FU und Irinotecan. Dabei konnte die Zweifachkombination einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil in allen patientenrelevanten Endpunkten – der Mortalität, der Morbidität, der Verringerung von Nebenwirkungen sowie der Lebensqualität – erzielen. Unter anderem wurde ein Überlebensvorteil von mehr als drei Monaten erzielt.

Ich möchte hier aus Zeitgründen nicht mehr auf die einzelnen Ergebnisse eingehen. Es ist mir jedoch wichtig, zu erwähnen, dass es sich hierbei um die erste und einzige Phase-III-Studie für Patienten mit BRAF-mutiertem Kolorektalkarzinom handelt, ebenso um die erste und einzige chemotherapiefreie Kombination für diese spezielle Patientengruppe. Ich glaube, über die Bedeutung dieser Studie und deren Ergebnisse besteht zwischen Ihnen und uns Konsens.

Damit komme ich schon zum zweiten Thema, nämlich zur Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie. In der Analyse des G-BA stellt Cetuximab keine valide Option als zweckmäßige Vergleichstherapie dar. Diesen Punkt möchte ich gerne aufgreifen und in fünf Punkten zusammenfassen, warum aus unserer Sicht Cetuximab ein fester Bestandteil dieser zVT ist.

Da ist als Punkt 1 zunächst einmal der Zulassungsstatus. Wie schon eingangs in meiner Einleitung erwähnt, bedeutet eine BRAF-Mutation für Patienten eine extrem ungünstige Prognose. Es gab vor der BEACON-Studie keine einzige Phase-III-Studie und sehr wenige randomisiert kontrollierte Studien, weder in der Erstlinie noch gar für Folgelinien. Jede gewählte Behandlungsoption war gleich schlecht und fußte meist nur auf Subgruppenanalysen mit sehr kleiner Fallzahl. Cetuximab ist wie alle anderen zweckmäßigen Vergleichstherapien für das metastasierte Kolorektalkarzinom zur Therapie von BRAF-mutierten Patienten zugelassen und entspricht damit formal den Kriterien des G-BA als Option der zVT.

Punkt zwei sind die aktuellen Studien. Aufwendige Literatursuchen und Studienvergleiche führten uns zusätzlich zu der Erkenntnis, dass eine Anti-EGFR-Therapie nicht besser, aber auch nicht schlechter ist als zum Beispiel eine Anti-VEGF-Therapie. Nochmals: Alle Ergebnisse sind aus kleinen, nicht belastbaren Fallzahlen abgeleitet. Die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie untersucht mit der sogenannten FIRE-4.5-Studie aktuell genau diese Fragestellung. Sie verwendet in einer randomisierten Phase-II-Studie damit also auch in einem der beiden Studienarme einen EGFR-Inhibitor als Therapieoption.

Punkt drei sind die Leitlinien. Eine umfassende Suche in verschiedenen Leitlinien ergibt ebenso keinen expliziten Ausschluss von Cetuximab bei BRAF-mutierten Patienten. Vor der BEACON-Studie gab es überhaupt keine konkreten Empfehlungen, wie BRAF-Patienten nach der Erstlinie behandelt werden sollten.

Punkt vier ist die aktuelle Versorgungsrealität: Wie wurden Patienten mit BRAF-Mutation bisher behandelt? In drei Dokumentationsstudien zur Versorgungsrealität behandelten Ärzte in Deutschland regelhaft etwa jeden fünften BRAF-Patienten in der Zweitlinie mit einem EGFR-Inhibitor, also Cetuximab oder Panitumumab, also eine doch relevante Größenordnung für diese Patientenpopulation.

Schließlich komme ich zu meinem fünften und letzten Punkt, dem Studiendesign. Die Arzneimittelkommission der europäischen Zulassungsbehörde hat explizit die in der BEACON-Studie gewählten Therapieoptionen vor Studienbeginn gefordert, also auch den Einsatz von Cetuximab im Standardarm. In der Zwischenzeit hat sich die Datenlage zur Behandlung von BRAF-mutierten Patienten nicht wesentlich geändert. – Sehr geehrte Damen und Herren, egal von welcher Seite wir es betrachten, wir kommen immer zu dem gleichen Ergebnis, dass Cetuximab in dieser Situation eine genauso valide Behandlungsalternative ist wie die bisher vom G-BA definierten Optionen.

Ich fasse zusammen: Die Kombination aus Encorafenib und Cetuximab bei BRAF-mutierten Kolorektalkarzinompatienten ist die erste und einzige Therapieoption mit evidenzbasierter und belastbarer Datenlage. Sie stellt aus unserer Sicht einen großen Fortschritt für diese prognostisch schlechte Patientengruppe dar. Wir sind fest davon überzeugt, dass wir in dieser Studie mit dem Standardarm eine richtige zweckmäßige Vergleichstherapie gewählt haben, und konnten dies durch sehr viele Quellen belegen. Wir leiten in der Gesamtschau daher einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Wir danken Ihnen, dass wir unsere Analyse nochmals darlegen durften, und stehen für weitere Diskussionen und Fragen sehr gerne zur Verfügung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Neckermann. – Damit ist die erste Frage eigentlich präjudiziert. Die Fachgesellschaften haben in ihrer gemeinsamen Stellungnahme sinngemäß ausgeführt, dass die von uns definierte zweckmäßige Vergleichstherapie den aktuellen Stand der Versorgung nicht vollständig abbildet; damit sind wir bei dem entscheidenden Punkt. Sie führen aus, dass patientenindividuelle Therapie auch Anti-EGFR-Antikörper enthalten könnte, es allerdings noch keine absolute Leitliniendefinition gebe. Sie führen aber aus, dass für den Ansatz von EGFR-Inhibitoren, zum Beispiel von Cetuximab, weder Wirksamkeit noch Unwirksamkeit in dieser Therapiesituation belegt seien, und führen des Weiteren aus, dass sie den Einsatz im Kontrollarm eher als eine Übertherapie als eine Untertherapie ansähen, und kommen dann im Ergebnis zu der Aussage, man hätte eigentlich auch die EGFR-Inhibitoren hier in die zweckmäßige Vergleichstherapie aufnehmen müssen.

Um das einfach noch einmal abzufragen: Stellt aus Ihrer Sicht die Behandlung mit EGFR-Inhibitoren eine Standardtherapie dar? Das beantwortet sich eigentlich selbst aus Ihrer Stellungnahme, dass es nicht *die* Standardtherapie, aber eine Therapieoption ist. Stellt es die Standardtherapie für Patienten mit BRAF-mutiertem metastasiertem Kolorektalkarzinom nach systemischer Vortherapie dar? Worin sehen Sie die Vorteile gegenüber einer Monotherapie?

Das müsste jetzt noch einmal ein bisschen verdichtet werden, denn in Ihrer Stellungnahme geht es so ein bisschen hin und her, und Herr Neckermann hat es gerade auch gesagt: Es gibt keine validen Studiendaten, aber Realität und Praxis unterscheiden sich ja manchmal von dem, was wissenschaftlich belegt ist. Das ist eigentlich die spannende Frage hier in diesem ganzen Verfahren. Außerdem ist noch die entscheidende Frage: Können wir die Daten jetzt angucken, oder können wir sie nicht angucken? – Wer kann von den Fachgesellschaften dazu etwas sagen, wer möchte beginnen? – Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte vielleicht anfangen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben das gemeinsam mit den Gastroenterologen gemacht, also der DGVS und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ich hole in der Rückschau ein ganz klein bisschen aus.

Es geht hier am Anfang erst einmal um die Frage: Kann man alle Patienten mit einer BRAF-Mutation gleich behandeln? Wir haben ja ganz ähnliche Diskussionen, die wir jetzt schon ein paarmal geführt haben, unter anderem bei den NTRK-Inhibitoren, und natürlich geht es auch darum: Was kommt aus den Basket-Studien heraus? BRAF-Mutationen haben bisher als Ergebnis, dass es eine tumortypische Veränderung ist und auch die Zielstruktur zwar immer dieselbe ist, aber die Auswirkungen in verschiedenen Tumoren unterschiedlich sind. Die allererste Indikation, die Sie hier diskutiert haben, war das Melanom: Da betrug die Ansprechrate etwa 50 Prozent, und mit MEK-Inhibition sind wir auf 70 Prozent gekommen. Das ist ein gutes Ergebnis.

In meinem kleinen Spezialgebiet, bei der Haarzelleukämie, sprechen 95 Prozent der Patienten langfristig auf einen BRAF-Inhibitor alleine an. Beim kolorektalen Karzinom war das bisher frustrierend. Die Ansprechrate auf einen reinen BRAF-Inhibitor sind nicht gut, und dann hat sich in vitro herausgestellt: Einer der Resistenzmechanismen gegenüber BRAF ist, dass der EGFR-Rezeptor hochreguliert wird. Nur gibt es das natürlich nicht bei der Haarzelleukämie, weil er nicht relevant ist, aber das ist ein Spezifikum des kolorektalen Karzinoms. Deswegen war es ganz konsequent – es ist auch schon über fünf Jahre her –, zu überlegen: Wenn man einen BRAF-Inhibitor einsetzt, dann macht es viel Sinn, den Resistenzmechanismen gleichzeitig zu blocken, und das geschieht eben mit dem Anti-EGFR-Antikörper.

Ich möchte noch einmal deutlich sagen, dass dies so ist, weil wir in den nächsten sechs bis zwölf Monaten wieder über Basket-Studien diskutieren. Hier ist erst einmal ein Beispiel, das deutlich macht: Wir müssen eine bestimmte Mutation organspezifisch angucken, also tumortypisch angucken, und dann ist es hier aufgrund der In-vitro-Daten konsequent, einen Anti-EGFR-Antikörper hinzuzufügen.

Wenn Sie sich die Studiendaten hier von BEACON angucken, so sind die Remissionsraten in der Zweitlinie frustrierend für die Chemotherapie. Wir liegen hier in allen statistischen Werten irgendwo zwischen 0 bis 5 Prozent. Wir hatten aus dem neuen ESMO-Kongress noch einmal eine Überlebenskurve dazu gelegt, die Herr Stintzing zur Verfügung gestellt hatte, die zeigt, dass die Prognosedaten sowohl beim progressionsfreien Überleben als auch beim Gesamtüberleben für BRAF-mutierte Patienten im kolorektalen Karzinom schlecht sind. – Das habe ich gesagt, um noch mal ganz kurz rückblickend einzuordnen, warum wir hier über einen BRAF-Inhibitor in einem anderen biologischen Kontext reden, als wir das bisher getan haben, auch ganz anders, als wir das beim Lungenkarzinom oder beim Melanom diskutiert haben.

Die Frage, die Sie stellen, ist natürlich die große Frage, die wir uns überlegt haben: Was können wir mit den Daten überhaupt anfangen? Erst einmal haben wir eine positive Voreingenommenheit für die Daten, weil wir hier Remissionsdaten haben, die nicht bei 0 und 5 Prozent sind, sondern deutlich höher liegen. Damit ist ein klinischer Gewinn verbunden, und es führt eben auch zu einer Verbesserung des PFS und des Overall Survival. Wir haben unter uns genau die Frage diskutiert, die Sie stellen: Ist ein Anti-EGFR-Antikörper eine angemessene Therapie, und wie wird sie eingesetzt, wenn das so ist?

Wenn Sie jetzt nach meiner etwas längeren Einleitung einverstanden sind, würde ich an dieser Stelle gerne an Herrn Folprecht und an Herrn Pox übergeben, die genau diese Fragen in unserer Diskussion auch beantwortet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Wörmann, für die Einleitung. – Dann die beiden Herren, egal wer beginnt.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Vielleicht ist das eine angemessene Therapie. Zunächst war es bis jetzt aus klinischer Sicht gar nicht unbedingt notwendig, BRAF zu bestimmen. Man weiß dann bei diesen Patienten, die eine BRAF-Mutation haben, dass sie eine schlechte Prognose haben; daraus ergibt sich für den Patienten aber per se noch kein echter Erkenntnisgewinn. Man hat dann gesagt: Wenn die Prognose so schlecht ist, dann starten wir doch mit einer möglichst intensiven Chemotherapie. Diese Empfehlung, die ja auch zitiert ist, beruht auf einer Subgruppenanalyse von einer Studie mit ungefähr 40 Patienten, die dann nicht einmal gleich verteilt waren, und die Studie war nicht stratifiziert.

Wir haben auch sonst zu den BRAF-mutierten Patienten jeweils nur Daten von Patienten in extrem kleinen Subgruppen. In den Studien zu metastasierten Kolonkarzinomen oder kolorektalen Karzinomen sind das um die 5 Prozent der Patienten. Das heißt, wenn eine der üblichen Studien zur Zweit-/Drittlinientherapie oder auch zur ersten Linie ausgewertet wurde, dann hat man, wenn die Studie alle Patienten eingeschlossen hatte, bei 600, 800 Patienten 30 oder 40 Patienten, die sich dann auf zwei verschiedene Kohorten verteilen. Damit kann man kaum vernünftig rechnen. Wenn es Studien waren, die später mit EGF-Rezeptor-Antikörpern durchgeführt wurden, die das als Einschlusskriterium hatten und bei denen man dann nur noch RAS-Wildtyp-Patienten eingeschlossen und die Hälfte der mutierten Patienten weggelassen hatte, dann war die Rate scheinbar doppelt so hoch, weil eine KRAS-Mutation sich mit der BRAF-Mutation ausschließt und man die dann anreichert. Es ergeben sich trotzdem, weil diese Studien dann kleiner waren, diese extrem kleinen Gruppen.

Es gab dann verschiedene Untersuchungen und Metaanalysen, bei denen die Frage war: Wirken EGF-Rezeptor-Antikörper bei BRAF-mutierten Patienten noch gerade so genauso gut oder gerade so eben etwas schlechter? Erkenntnistheoretisch ist das nicht besonders gut, aber so ist es eben. Es gab deswegen keine einhellige Meinung, ob diesen Patienten ein EGF-Rezeptor-Antikörper angeboten werden sollte oder nicht.

Die zwei größten Analysen zu der Wirksamkeit von Cetuximab plus Irinotecan bei BRAF-mutierten Patienten sind aus den zwei Studien, die darauf fokussiert haben; eine ist diejenige, die wir heute diskutieren, die BEACON-Studie, und die zweite Studie lief zu Vemurafenib plus Irinotecan plus Cetuximab versus auch dort Irinotecan/Cetuximab als Standardtherapie oder, wie es hier hieße, als Vergleichstherapie. In beiden waren die Daten enttäuschend, und die Studie mit Vemurafenib wurde so spät publiziert – sie waren fast zeitgleich oder überlappend –, dass da keine Chance bestand, die Daten oder die Gegenstudie anzupassen. Von daher gibt es da keine Einigkeit. Die Empfehlung zur Testung, die auch in der letzten S3-Leitlinie abgegeben wurde, erfolgte praktisch schon im Vorgriff auf die Daten aus den Studien zu BRAF-Inhibitoren, die erwartet wurden.

Wenn ich mir andererseits anschau, welche zweckmäßigen Vergleichstherapien sonst empfohlen wurden, muss man auch sie genauso infrage stellen. Zum einen wäre zur Irinotecan-Monotherapie vielleicht zuerst die Frage – das hätte man hier machen können –: Gibt es einen Anhaltspunkt, dass sich die Ansprechrate oder das Überleben verschlechtert, wenn man Cetuximab zu Irinotecan hinzugibt? Dazu gibt es relativ gute Daten. Bei Patienten, die eine KRAS-Mutation haben, bei denen man also weiß, dass der EGF-Rezeptor-Antikörper nicht wirkt, verschlechtert sich die Prognose, wenn man ihn zu einer FOLFOX-, also einer oxaliplatinhaltigen Therapie hinzugibt. Wenn man ihn wie hier zu einer irinotecanhaltigen Therapie dazugibt, also FOLFIRI – das ist in mehreren Studien untersucht worden –, dann gibt es überhaupt keine Prognoseverschlechterung. Die Patienten bekommen natürlich die zusätzliche Toxizität – das ist eine Hauttoxizität, also zu Deutsch, sie kriegen Pickel und ein bisschen trockene Haut –, aber man verschlechtert nicht das Gesamtüberleben oder die Ansprechrate, wenn man das dazugibt. Das sei nur gesagt, weil das Bedürfnis entstehen könnte, zu explorieren, was wäre, wenn man Irinotecan mono verwendet hätte.

Andere Sachen, die draufstehen, wie Trifluridi/Tipiracil, also TAS-102, haben extrem niedrige Ansprechraten; sie liegen bei 1 Prozent. Ich weiß nicht, ob das wirklich eine zweckmäßigere Therapie wäre. Ich würde sie definitiv nicht einsetzen. Ich sollte die Frage beantworten: Ist EGF-Rezeptor-Antikörper plus Irinotecan eine der Möglichkeiten? Ja. – Im Lichte dessen, dass man jetzt BRAF-Inhibitoren hätte, würde ich sagen: ganz klar Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Folprecht. – Jetzt noch ergänzend Herr Dr. Pox.

Herr Dr. Pox (DGVS): Herr Folprecht hat es eigentlich sehr gut formuliert, ganz klar zu sagen, dass diese Kombination, die mit Irinotecan und Cetuximab gewählt wurde, eine Möglichkeit ist und wir bisher einfach nicht wissen, wie hoch die Effektivität ist, es sicherlich aber keine schädigende Wirkung hat. Das ist legitim, und ich kenne auch keine Studie, aus der hervorgeht, dass man das nicht einsetzen dürfte. Die Leitlinie – da waren die Daten ja noch nicht da – äußert sich zu Recht auch noch nicht dazu, weil einfach die Daten bisher nicht ausreichend sind. Insofern, wenn Sie so wollen, widerspricht diese Vergleichstherapie nicht der Leitlinienempfehlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Pox. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Rosé. – Bitte.

Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma): Vielen Dank für die Übergabe des Wortes. – Ich wollte nur noch ergänzend Folgendes sagen: Wir haben uns eine von Herrn Neckermann vorhin auch erwähnte Datenauswertung aus Real-World-Evidenz angesehen. Das ist unter anderem auch das Tumorregister für das Kolorektalkarzinom, also ein unabhängiges Register. In diesem Register haben wir 46 Patienten identifiziert, auch eine kleine Fallzahl selbstverständlich, aber im Lichte dessen, was gerade mit den kleinen Subgruppen in der Zweit- und Drittlinie an Daten diskutiert wurde, sicherlich eine Fallzahl, die sich da sehr gut einsortiert. Diese 46 Patienten, bei denen überwiegend proaktiv und vor der Erstlinie die BRAF-Mutation untersucht und nachgewiesen wurde, erhielten in der Erstlinie zu 15 Prozent, in der Zweitlinie zu 15 Prozent und in der Drittlinie zu 11 Prozent eine EGFR-Inhibition. Über alle Linien hinweg waren es etwa 40 Prozent der Patienten, die diese Therapie bekamen.

Wir haben auch dort in dem Register, so explorativ das Ganze natürlich ist, uns auch die Efficacy angesehen. Diese Wirksamkeitsdaten liegen zwischen der EGF- und der VEGF-Therapie eigentlich ziemlich identisch mit Ansprechraten in der Erstlinie von 25 bis 30 Prozent, einem PFS von rund acht Monaten und im Gesamtüberleben bei 15 bis 20 Monaten in der Erstlinie. Das ist also sehr konsistent, und es gibt auch noch eine Metaanalyse von Karapetis, kürzlich veröffentlicht auf dem ESMO, wobei eben EGFR- gegenüber VEGF-Therapie eins zu eins mehr oder weniger identisch war. In dieser Metaanalyse lag die Hazard Ratio für das OS bei 1,02. Das wollte ich gern noch ergänzend einbringen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rosé. – Ich schaue jetzt in die Runde. Fragen der Bänke, der Patientenvertretung? – IQWiG? – Frau Bickel, bitte; Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Also, wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie gerade die Worte gewählt, das widerspreche nicht den Leitlinien. Aber was wir bestimmen, ist doch: Was ist der Therapiestandard? Vielleicht können Sie das noch einmal sagen. Ich habe jetzt mitgenommen, Irinotecan haben wir als einen Bestandteil der patientenindividuellen Therapie gewählt, und Sie sagen, wenn man Cetuximab hinzufügen würde, dann würde es das Ergebnis letztendlich nicht

verfälschen. Trotzdem würde mich interessieren: Was ist denn jetzt in der Situation der Therapiestandard?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte vielleicht anfangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann fangen Sie an, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben bisher keinen eigenen definierten Therapiestandard, weil die Bestimmung der BRAF-Mutation bisher kein prädiktiver Marker ist. Es ist ein prognostischer Marker, weil man sieht, dass wir eine schlechte Prognose haben. Aber wir haben ja hier auch immer sehr intensiv diskutiert: Muss man das machen? – Nein, bisher musste man BRAF nicht bestimmen. Wir haben es nicht verlangt in einer Leitlinie, weil das zwar eine Prognose indiziert, eine ungünstige, aber für die darauffolgende Therapie nicht prädiktiv ist. Deswegen haben wir keine Standardtherapie definiert, weil es keine randomisierten Studien gab, und ich würde auch nicht anfangen, auf diesem Niveau etwas zu tun. Dann haben wir tausend molekulare Marker, die wir bestimmen können. Dagegen haben wir uns eigentlich immer ausgesprochen. Diese Linie würde ich auch gerne weiter verfolgen.

Das heißt, die Frage ist: Was setzen wir ein, wenn wir keine obligate BRAF-Bestimmung haben? – Das, was zugelassen ist. Und das ist das, was Sie hier gerade gehört haben. Zugelassen sind eine ganze Reihe von Präparaten. Dazu gehören die Präparate von der Chemotherapie, die in der Erstlinientherapie nicht eingesetzt wurden. Wenn Irinotecan dort offen ist, dann ist das eine gute Zweitlinientherapie. Aber die Antikörper sind beide für diese Gruppe von Patienten zugelassen; also werden auch die Antikörper offensichtlich eingesetzt. Das sieht die Realität so vor, und das entspricht den Zulassungen. Auf der einen Seite ist es also ein bisschen frustrierend – das tut mir leid für Sie –, aber auf der anderen Seite ist es ganz konsequent, dass wir das nicht tun, weil wir uns wirklich danach richten, ob der Marker prädiktiv ist. In einem solchen Fall sagen wir, das muss bestimmt werden, und dann wird auch eine Standardtherapie definiert. Bisher ist es im gesamten Pool der nicht molekular definierten kolorektalen Karzinome; dann ist für uns erlaubt, was zugelassen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Dr. Pox, Sie hatten sich eben noch bewegt, als Herr Wörmann sprach.

Herr Dr. Pox (DGVS): Vielen Dank. – Ich verstehe, dass Sie gern eine eindeutige Antwort hätten; aber die können wir Ihnen einfach nicht geben, wie Herr Wörmann eben ausgeführt hat. Man hat dieses Sammelsurium, und man wird sich danach richten: Was war in der Erstlinientherapie? Wie hat der Patient das vertragen? Und da würde man, wie Herr Wörmann es auch sagt, das einsetzen, was erlaubt ist. Das kann man nicht so ohne Weiteres sagen, weil die Daten einfach nicht da sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Pox. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja, vielen Dank. – Aber jetzt die Frage: Ändert sich das denn jetzt mit der neuen Zulassung dieser Kombination mit Encorafenib und Cetuximab, dass man den BRAF-Status bestimmt – zwei Hände gehen gleich in die Höhe –, sodass man dann zielgerichtet eine Therapie ansetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die logische Sekunde schneller war Herr Folprecht, und dann kommt Herr Pox. – Herr Folprecht, bitte.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Ja, eindeutig. Was mit dieser Studie gezeigt wurde, ist, dass die Therapie mit dem BRAF-Inhibitor die sehr viel bessere Therapie ist. Wie gesagt, das, was man in der Leitlinie gemacht hat, geschah im Vorgriff auf die jetzt zu erwartenden Daten, dass man gesagt hat, man möchte BRAF bestimmen, um nachher diese Therapien einsetzen zu können. Das ist das, was wir seit jetzt einem halben Jahr ja auch praktisch machen, wer Zugriff auf die Substanzen im Rahmen von Studien hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Folprecht. – Herr Dr. Pox und dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Pox (DGVS): Das ist ja das Attraktive an diesen Substanzen, so muss man sagen, dass sie tatsächlich einen Gewinn bringen. Ich kann es Ihnen so sagen: Das ist das, was jetzt eingesetzt werden wird. Das wird die neue Zweitlinientherapie werden. Das zeigen die Studien, und das ist für uns alle etwas, was für die Patienten ein Gewinn werden wird. Also, das wird der neue Standard werden. Die Leitlinie wird demnächst aktualisiert werden. Dem kann ich natürlich nicht vorgehen; aber die Daten sind so, dass dort sicherlich eine Empfehlung so abgegeben werden wird. Das ist eine Bereicherung für uns Onkologen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Kurzantwort auf Frau Bickels Frage, ob es Standard wird, ist Ja. In der ESMO-Skala, die für uns sehr relevant geworden ist, kriegt es eine Vier; das Höchste wäre eine Fünf, das Niedrigste ist eine Eins: Es wird hoch und positiv bewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

Frau Bickel: Ja. – Darf ich noch eine weitere Frage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Bickel: Sie hatten eben ausgeführt, dass jetzt bei dem BRAF-positiven Kolorektalkarzinom der EGFR-Rezeptor hochreguliert werde und dass dies ein Resistenzmechanismus sei. Das hat jetzt etwas damit zu tun, weil es sowieso BRAF-mutiert ist. Insofern wäre es doch eigentlich nur folgerichtig, dann auch eine Anti-EGFR-Substanz einzusetzen, also dass man noch das Cetuximab hinzufügt, jetzt auch bei dem Irinotecan. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich antworten darf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie können antworten, dann Herr Folprecht. – Nein, jetzt sind Sie dran, dann kommt Herr Folprecht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der EGFR-Rezeptor wird durch die BRAF-Inhibition hochreguliert, nicht per se, sondern die Inhibition in vitro reguliert den Rezeptor hoch. Das ist eine Folge der Therapie.

Frau Bickel: Okay, dann habe ich das falsch verstanden. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Folprecht? Okay, was Herr Wörmann sagt? – Okay. – Weitere Fragen? – Frau Groß.

Frau Groß: Sie haben gesagt, Sie könnten nicht klar sagen, wie die Standardtherapie für die Patienten mit BRAF-Mutation in der zweiten Linie wäre. Wir sprechen ja hier über die zVT. Da stellt sich aber vielleicht dann noch folgende Frage, die sich an die Fachgesellschaften richtet: Gibt es einen Kreis von Patienten, denen man nach bisherigem Stand in dieser Therapielinie keinen Anti-EGFR-Wirkstoff gegeben hätte? Gibt es da Kriterien, hätte man sagen können, es gibt Patienten, denen man diese Wirkstoffe nicht geben würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also anders herum, negative Ausschlusskriterien. Jetzt eben haben wir gesagt: Man kann nicht eindeutig sagen, wer es bekommt. Jetzt ist hier die Frage: Gibt es eine negative Abgrenzung? – Herr Dr. Folprecht.

Herr Dr. Folprecht (DGHO): Also, die EGF-Rezeptor-Antikörper sind bei den Patienten zugelassen, die ein RAS-Wildtyp haben. Innerhalb dieser Gruppe, also von allen Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, hat ungefähr die Hälfte der Patienten eine RAS-Mutation, ein KRAS oder NRAS. Sie würden sowieso keinen EGF-Rezeptor-Antikörper bekommen. In der übrigen Hälfte haben 10 Prozent – das sind ungefähr 5 Prozent der Gesamtgruppe – eine BRAF-Mutation. Das ist ein Teil der Patienten, die einen KRAS- oder NRAS-Wildtyp haben. Diese Patienten waren deswegen in all den Studien, die Cetuximab und Panitumumab untersucht haben, also die zwei zugelassenen EGF-Rezeptor-Antikörper, enthalten, auch in den Betrachtungen zum RAS-Wildtyp.

Jetzt kann man sich überlegen: In der Signalkaskade ist hier oben in der Zellmembran der EGF-Rezeptor. Dann geht das ein paar Schritte weiter, dann wird KRAS praktisch angeschaltet, und noch einen Schritt weiter wird BRAF angeschaltet. Man hat jetzt immer gesagt: Wenn hier bei KRAS der Schalter schon an ist, dann brauche ich von hier oben keinen Input mehr. Bei dem BRAF hat man gedacht, das sei auch alles super und das sei genauso einfach, hatte dann die BRAF-Inhibitoren draufgegeben und hat gesehen: Das Ganze funktioniert nicht, und es ist doch komplizierter. Man muss hier oben den Schalter doch auch ausmachen, diesen EGF-Rezeptor, weil es noch andere Signalwege gibt, über die es auch gehen kann. Das hat es so kompliziert gemacht.

So, jetzt gibt es aber diese Studien. Man hat ganz oft auch in der Zweitlinienstudie trotzdem noch alle Patienten untersucht und sich dann im Nachhinein nur noch auf die RAS-Wildtyppatienten fokussiert, etwas nachbestimmt und nachher die Zulassung auf sie eingegrenzt. Diese Gruppe der BRAF-Mutierten ist jeweils so klein gewesen, dass man dazu keine vernünftigen Aussagen mehr treffen konnte, oder man hat es probiert; aber das ist dann hart an dem, was man Kaffeemaschine oder so etwas nennt. Deswegen gibt es in dieser Hinsicht keine vernünftige Entscheidung.

Sonst gilt das Übliche. Also, wenn jemand einen sehr schlechten Allgemeinzustand hat oder so etwas, dann gibt man ihm eben keinen EGF-Rezeptor-Antikörper. Was würde jetzt passieren, wenn Sie das zulassen? Für die zweite Linie habe ich zum Beispiel einen EGF-Rezeptor-Antikörper, die Option BRAF und Cetuximab. Ich gebe natürlich in der ersten Linie eher kein Cetuximab, sondern gebe dem Patienten dann eine Therapie, die am ehesten Bevacizumab plus Chemotherapie ist. Das ist dann im Übrigen preiswerter als Antikörper, als das Cetuximab, falls Sie jetzt über Kostendiskussionen nachdenken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Folprecht. – Frau Groß, Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Ich schaue mal. – Niemand mehr, nein, keine Wortmeldungen mehr. – Möchten die Kliniker noch irgendetwas zu Protokoll geben?

– Ich fand das eben toll, Herr Folprecht, so mit oben, zweite Stelle. Wir haben jetzt gerade gesagt: Ja, so versteht man es. Also, das war wirklich ernst gemeint; super. – Keine Wortmeldungen mehr? – Nein.

Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, und anschließend würden wir die Anhörung beenden. Wer macht das für den pU? – Ja, bitte schön, Herr Dr. Genovese.

Herr Dr. Genovese (Pierre Fabre Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrtes Auditorium! Zunächst einmal vielen Dank für die rege Beteiligung an der sehr interessanten und konstruktiven Diskussion explizit über den Einsatz von Anti-EGFR-Substanzen im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Kommen wir zunächst zurück zum Patienten. Charakterisiert ist das Patientenkollektiv mit der BRAF-V600E-Mutation durch eine sehr schlechte Prognose. Diese ist gekennzeichnet durch ein begrenztes Gesamtüberleben in der Erstlinie von zwölf Monaten und lediglich drei bis sechs Monaten in der Zweitlinie. Darüber hinaus ist derzeit, wie wir heute auch gehört haben, keine gegen diese Mutation zielgerichtete Therapie zugelassen. Die Therapie von Encorafenib plus Cetuximab ist die erste Therapie, die in einer breit angelegten Phase-III-Studie einen patientenrelevanten Nutzen darstellt.

Derzeit ist eine Vielzahl von konventionellen Therapien im vorliegenden Indikationsgebiet zugelassen, unter anderem die Anti-EGFR-Therapie. Aussagen zu deren Wirksamkeit sind, wenn überhaupt, auf kleine Fallzahlen mit sehr begrenzter Aussagekraft zurückzuführen. Die bisher festgelegten Therapieoptionen innerhalb der zweckmäßigen Vergleichstherapie gleichen insgesamt einem unvollendeten Puzzle. Das Puzzlestück in Form der Anti-EGFR-Therapien ist aktuell nicht enthalten und fehlt unserer Ansicht nach zur Komplettierung des Gesamtbildes.

Die Anti-EGFR-Therapien sind anerkannter Bestandteil des Therapiealltags, was auch durch ihre Zulassung belegt wird. Die Aussage wird durch derzeit laufende medizinische Studien sowie Daten aus der Versorgung und aus der heutigen Diskussion und die Aussagen der Kliniker gestützt. Ob nun die Anti-EGFR-Therapien im Rahmen der Therapieoptionen als zweckmäßige Vergleichstherapie eingeschlossen werden, obliegt allein der Evaluation des Unterausschusses des G-BA. Die derzeit vorliegende Evaluierung des IQWiG ist rein der Methodik geschuldet. Wir sehen aktuell in allen Endpunkten deutliche Effekte in einem erheblichen und beträchtlichen Ausmaß.

Doch viel wichtiger ist an diesem Punkt die Frage: Was bedeutet dies explizit für den Patienten? – Im Vordergrund steht ein längeres Gesamtüberleben. Dies geht mit einer verbesserten Verträglichkeit sowie einer verbesserten Lebensqualität einher. Von der Therapie mit Encorafenib plus Cetuximab profitiert der Patient in einem erheblichen Ausmaße. Dies deckt sich, wie auch heute wieder gehört, mit den Rückmeldungen der Anwender. Eine Abwertung der Therapie, die rein auf diesen methodischen Aspekten bzw. einer technischen Analyse beruht, wird diesen therapeutischem Fortschritt aus unserer Sicht nicht gerecht.

Ich bin mir sicher, dass Sie die geschilderten Aspekte in der Gesamtschau und unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz entsprechend ihrer Ausbreitung würdigen werden. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Genovese, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die zum einen die Geduld hatten, zu warten, und zum anderen jetzt hier im Wesentlichen die Diskussion zur zVT geführt haben. Aber von dieser Diskussion zur zVT hängt ja ab, wie man mit den Daten umgeht, bezogen auf den Patienten.

Herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das bei unserer Nutzenbewertung zu berücksichtigen haben. Damit schließe ich diese Anhörung und schließe ich die

heutige Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Danke, dass Sie da waren. Einen schönen Tag noch! Es ist dunkel draußen, und Gott sei Dank haben wir noch keine Ausgangssperre; sonst dürften wir gar nicht mehr heimfahren oder sonst noch irgendetwas machen. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 16:23 Uhr