

Mündliche Anhörung



gemäß § 91 Abs. 9 S. 1 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Vemurafenib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 28. Januar 2014
von 12.03 Uhr bis 13.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Ruof
Herr Dr. Knoerzer
Frau Dr. Schöbel
Frau Dr. Paetzold

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG:**

Frau Dr. Lilla
Herr Dr. Hennig

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

Herr Dr. Schwenke
Frau Slawik

Angemeldete Teilnehmer des **Verbands Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Angemeldeter Teilnehmer der **Medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Weichenthal
Herr Prof. Dr. Schadendorf

Beginn der Anhörung: 12.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich zu der Anhörung, zu der Sie eingeladen worden sind, und möchte mich bei Ihnen dafür entschuldigen, dass es sich zeitlich erheblich verzögert hat. Den Grund hatte ich zumindest einigen von Ihnen genannt. Es fehlte zunächst einmal der notwendige Protokollant für die Sitzung. Ich gebe zu, im Rahmen der dann folgenden Sitzung sind wir, auch ich persönlich, so intensiv in die Diskussion verwickelt worden, dass wir vielleicht nicht mehr so auf den Zeitdruck geachtet haben. Ich bitte um Nachsicht, dass wir die Sitzung, die wir dann angefangen haben, nicht früher unterbrochen haben.

Ich heiße Sie noch einmal herzlich willkommen zu der Anhörung zum Thema Vemurafenib. Die meisten von Ihnen kennen das Verfahren. Trotzdem möchte ich es ganz formell wie auch in anderen Fällen durchführen. Ich würde als Erstes feststellen, wer von Ihnen vertreten ist. Ich fange mit den Vertretern der Firma Roche Pharma an. Ich begrüße Herrn Professor Ruof, Herrn Dr. Knoerzer, Frau Dr. Schöbel und Frau Dr. Paetzold, die, wenn ich es richtig gesehen habe, alle da sind. Wenn ich die Namen vorlese, ist damit keine Wertung verbunden. Die Reihe ist bunt. Ich begrüße von Glaxo Smith Kline Frau Dr. Lilla und Herrn Dr. Hennig. Für Bristol-Myers Squibb begrüße ich Herrn Dr. Schwenke und Frau Slawik, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch, von Medac Pharma Herrn Dr. Erdmann, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, DGHO, Herrn Professor Wörmann, von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie Herrn Professor Weichenthal und Herrn Professor Schadendorf. Ich hoffe, dass ich alle richtig gesehen, registriert, vermerkt habe und niemand da ist, den ich nicht genannt habe.

Ich mache der Form halber darauf aufmerksam, dass Wortprotokoll geführt wird. Deswegen wäre meine Bitte – das sage ich für diejenigen, die zum ersten Mal dabei sind –, vor einer Äußerung zu sagen, wer man ist und welche Institution man vertritt, damit die Äußerung richtig zugeordnet werden kann.

Schriftlich Stellung genommen haben Roche Pharma, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die DGHO, die Almirall Hermal GmbH, Bristol-Myers Squibb, Glaxo Smith Kline, Medac Pharma GmbH und der vfa.

Ich will ganz kurz in die Thematik einleiten. Wir rekurrieren im Grunde zunächst einmal auf den Beschluss des G-BA vom 6. September 2012. Es hat dann ein Votum des G-BA mit einer Befristung gegeben, das war veranlasst, und für eine neue Bewertung, die ist am 16. Dezember 2013 veröffentlicht worden. Die Erstbewertung endet mit dem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Die Befristung war insbesondere mit der vorzeitigen Beendigung der Studie und der damit einhergehenden Möglichkeit des Cross-overs begründet. Es geht jetzt – ich will das nur ganz kurz andeuten – um die Frage der Verwertbarkeit von Zulassungsstudien, die Frage der Bewertbarkeit eines historischen Vergleichs etc. pp. Was ich für interessant halte, sind Hinweise unter anderem von der DGHO, dass sich die Behandlungsrealität in der Zwischenzeit verändert haben dürfte, könnte – ich will das gar nicht werten –, insbesondere weil neue Wirkstoffe am Markt sind. Es geht um die Frage der Verwertbarkeit des historischen Vergleichs auch in der Einbeziehung von ethischen Gesichtspunkten etc., auch die Frage, wie weit sich die klinische Entscheidungssituation verändert hat, und insbesondere das Thema des Verzerrungspotenzials bei – ich nenne es laienhaft ausgedrückt einmal so – einem sich vergrößernden Cross-over. Das sind, glaube ich, die Punkte, die in den schriftlichen Stellungnahmen insbesondere erwähnt worden sind. Dies dürfte auch heute Schwerpunkt der Anhörung sein. Es geht hin bis – wenn es angebracht sein sollte – zum Thema Kosten.

Wir können in die Anhörung einsteigen. Üblicherweise – Herr Professor Ruof, Sie kennen das – geben wir dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit, noch einmal grundsätzlich Stellung zu nehmen. Mein Anliegen wäre nur – ich muss es Ihnen nicht sagen, ich sage es nur, weil es Standard ist –, nicht ellenlang aus den schriftlichen Elaboraten zu zitieren, sondern eher zusammenfassend Schwerpunkte zu setzen. Frage von mir aus: Wer möchte beginnen? Ich gehe davon aus, dass Sie, Professor Ruof, beginnen möchten. Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Verehrter Herr Vöcking! Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir tauschen uns heute noch einmal über das Produkt Vemurafenib aus, das seit etwa zwei Jahren auf dem Markt ist. Bevor ich einige Worte zu dem Produkt und unserer Einschätzung des Zusatznutzens in dieser erneuten Bewertung verliere, gestatten Sie mir, die Kollegen kurz vorzustellen. Frau Dr. Paetzold ist Ihnen aus bisherigen Anhörungen bereits bekannt. Als Dermatologin ist sie bei uns für den Bereich Medizin in der Dermatookologie zuständig. Frau Dr. Schöbel als Biochemikerin ist für das Dossier als Market Access Manager verantwortlich, und Herr Dr. Knoerzer leitet die Statistik.

Das Produkt, wie gesagt, ist seit zwei Jahren auf dem Markt. Es sind circa 15.000 Patienten weltweit, die damit behandelt wurden. Circa ein Drittel dieser Patienten wurde im Rahmen von klinischen Studien oder klinischen Programmen erfasst, und es liegen irgendwelche Daten, Überwachungsdaten, vor. Von den anderen circa 10.000 Patienten liegen zum Teil Nebenwirkungsmeldungen im Kontext der spontanen Erfassung von Nebenwirkungen vor. Weitere randomisierte kontrollierte Studien gegen Dacarbazin, gegen die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie, existieren nicht und werden auch nicht existieren, weil hier von den Zulassungsbehörden eindeutig die Position vertreten wird, dass das nicht mehr *lege artis* ist und nicht mehr befürwortet werden könnte. Von daher möchten wir noch einmal betonen, dass unsere Bitte um die Aussprechung eines Belegs in der ersten Nutzenbewertung auch vor diesem Hintergrund zu sehen ist.

In den bisherigen Daten, die seit Markteinführung vorliegen, hat sich im Wesentlichen das Safety- und Efficacy-Profil des Produktes, so wie wir es aus den klinischen Studien, der BRIM3-Studie, kennen, bestätigt. Das Nutzenbewertungsverfahren mit dem Resultat von 2012 ist Ihnen bekannt. Das IQWiG hatte damals einen erheblichen Zusatznutzen für das Produkt auf der Efficacy-Seite ausgesprochen. Der G-BA ist dieser Einschätzung nicht ganz gefolgt und kam auf der Wirksamkeitsseite nur zur Einschätzung eines beträchtlichen Zusatznutzens. In den Tragenden Gründen hat der G-BA damals jedoch bestätigt, dass aufgrund des möglichen Therapiewechsels von dem Dacarbazin- in den Vemurafenib-Arm eher eine Unterschätzung des Therapieeffekts für den Endpunkt Gesamtüberleben vorliegt.

Die Nebenwirkungen wurden im bisherigen Verfahren intensiv thematisiert. Diese hat der G-BA als bedeutend, aber behandelbar eingeschätzt und hier unter anderem auf die Schwere des zugrundeliegenden Krankheitsbildes Bezug genommen. Mit Blick auf die Unsicherheit in der Datenlage hat sich der G-BA damals entschlossen, die Geltungsdauer des Nutzenbewertungsbeschlusses auf ein Jahr zu befristen. In dem nachfolgenden Briefwechsel mit dem G-BA wurden zwei Gründe für diese Befristung und was Roche tun könnte, um adäquat zu reagieren, genannt. Zum einen wurden wir gebeten, den weiteren Datenschnitt aus der BRIM3-Studie, den wir bereits bei der EMA eingereicht hatten, dem G-BA noch zur Verfügung zu stellen, zum anderen hat der G-BA angeregt, einen historischen Vergleich durchzuführen, um die Frage des konservativen Verzerrungspotenzials, die in der ersten Nutzenbewertung im Raume stand, zu adressieren. Die entsprechenden Daten haben wir im aktualisierten Dossier und in der Stellungnahme zur IQWiG-Nutzenbewertung dargestellt. Aus der aktualisierten Überlebensanalyse der BRIM3-Studie ergaben sich keine wesentlichen neuen Aspekte – das

wurde vom IQWiG so kommentiert. Sicher steht im Hintergrund dann die Frage der Sinnhaftigkeit einer solchen weiteren Analyse.

Eingehen möchte ich auf die Ergebnisse des historischen Vergleichs. Mit diesem Vergleich sind wir den Vorgaben des G-BA gefolgt und haben die bestehende Unsicherheit aus der BRIM3-Studie adressiert. In zwei Schritten haben wir auf die historischen Dacarbazin-Patienten Bezug genommen und diese mit den Vemurafenib-Patienten verglichen. Dabei zeigte sich, wie der G-BA in den Tragenden Gründen bereits vermutet hat, dass der Therapieeffekt, der der letzten Nutzenbewertung zugrunde liegt, eher konservativ geschätzt wurde, das heißt, der Effekt von Vemurafenib wurde tendenziell eher unterschätzt. Im historischen Vergleich zeigen die Einjahresüberlebensraten, dass der Unterschied zwischen den beiden Produkten Dacarbazin und Vemurafenib nicht bei 10 Prozent, wie das der BRIM3-Studie zu entnehmen ist, sondern bei circa 18 Prozent liegt. Das heißt, 38 Prozent der historischen Dacarbazin-Patienten bzw. 56 Prozent der Vemurafenib-Patienten leben noch nach einem Jahr.

Die bestmögliche Annäherung an den tatsächlichen Therapieeffekt von Vemurafenib bestätigt aus unserer Sicht damit, dass dem letzten Nutzenbewertungsbeschluss eine konservative Schätzung des tatsächlichen Therapieeffekts von Vemurafenib zugrunde liegt. Darüber hinaus haben wir im Dossier aktualisierte Daten bezüglich der Nebenwirkungen des Produkts vorgelegt. Diesbezüglich haben wir im Dossier bereits erwähnt, dass im August 2013 ein Rote-Hand-Brief ergangen ist, welcher auf zwei Nebenwirkungen eingeht, zum einen RAS-assoziierte Neoplasien und die sogenannten DRESS-Arzneimittelüberempfindlichkeiten.

Zunächst zu den DRESS-Überempfindlichkeiten. Weltweit sind bei den circa 15.000 mit Vemurafenib behandelten Patienten zwölf Fälle mit dem DRESS-Syndrom aufgetreten. Dabei ergaben sich keine Todesfälle, und die aufgetretenen Fälle waren alle reversibel. Die RAS-assoziierte Neoplasie beruht auf einer in den USA publizierten Patientenkasuistik bei einem 76-jährigen Patienten. Die Fachinformation wird in Kürze um die entsprechenden Informationen aktualisiert. Die für die Nutzenbewertung wesentlichen Kriterien der Identifizierbarkeit, Behandelbarkeit und Reversibilität der Nebenwirkungen betrachten wir analog zur ersten Nutzenbewertung als erfüllt. Entsprechend hat sich an unserer Einschätzung zum Nebenwirkungsprofil des Produkts nichts Wesentliches verändert.

Zusammenfassend sind wir damit den Vorschlägen des G-BA zur Verbesserung der Datenlage vollumfänglich nachgekommen und haben somit die Grundlage für einen unbefristeten Nutzenbewertungsbeschluss gelegt. Zum einen wurde der aktualisierte Datenschnitt der Überlebensdaten aus der BRIM3-Studie nachgereicht. Der historische Vergleich wurde zum Zweiten durchgeführt und hat bestätigt, dass die der letzten Nutzenbewertung zugrundeliegenden Analysen der BRIM3-Studie den tatsächlichen Therapieeffekt von Vemurafenib vor allem aufgrund des Cross-overs von Dacarbazin-Patienten in den Vemurafenib-Arm deutlich unterschätzen. Zum Dritten hat sich hinsichtlich der Sicherheitslage keine wesentliche Änderung unserer Einschätzung ergeben. Nach wie vor betrachten wir das Produkt als im klinischen Alltag gut handhabbar. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Ruof. – Von mir aus die Frage: Gibt es vonseiten der Anzuhörenden noch ergänzende Bemerkungen? Ich schaue in die Richtung der Wissenschaftler. Ansonsten schaue ich in die Reihe der sogenannten Bänke. Gibt es Fragen? Der GKV-Spitzenverband? – Frau Eckhardt von der DKG.

Frau Eckhardt: Ich hätte eine Anmerkung für die wissenschaftlichen Stellungnehmer. Wie schätzen Sie die unterschiedlichen Risikopopulationen zwischen dem historischen Vergleich und der Zulassungsstudie ein?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich bin Vorsitzender der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, die praktisch eine Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und der Deutschen Krebsgesellschaft ist. Wir sind eine Arbeitsgemeinschaft, bei der rund 550 Mitglieder organisiert sind und die sich um Prävention, Diagnostik, Therapie und Nachsorge von Hautkrebspatienten kümmert, sowohl, was Fort- und Weiterbildung angeht, als auch, was Therapieentwicklung zum Beispiel im Rahmen von klinischen Studien umfasst. Darüber hinaus sind wir federführend in die Erstellung von Leitlinien involviert gewesen, so im Januar 2013 der S3-Leitlinie, evidenzbasiert, zur Diagnostik und Therapie des Melanoms.

Die Frage, die Sie gestellt haben, betrifft die Versorgungsrealität. Sicherlich ist es so, dass historische Vergleiche immer sehr schwierig sind und eine randomisierte Studie sicherlich einen höheren Stellenwert für die Aussagefähigkeit hat. Auf der anderen Seite ist es so, wenn man sich das Patientenkollektiv der Zulassungsstudie, der BRIM3-Studie, ansieht, dass etwa zwei Drittel der Patienten schwer krank waren und der sogenannten M1c-Gruppe zuzuordnen sind. Das sind Patienten, die alle in einem sehr weit fortgeschrittenen Stadium sind und alle ungünstigen prognostischen Parameter mit Absiedlungen in entsprechende innere Organe, also viszerale Metastasierungen, hatten und darüber hinaus Blutparameter aufwiesen, die eine ungünstige Prognose erwarten lassen. Das heißt, die Auswahl der Patienten, die in der BRIM3-Studie behandelt worden sind, entspricht im weitesten Sinne der Situation, wie sie eigentlich in der Versorgungsrealität tatsächlich auftritt. Man kann nicht sagen, dass da in irgendeiner Form eine günstige Patientenselektion betrieben worden ist. Insofern ist es ohne ein großes Verzerrungspotenzial zumindest möglich, auch einen Vergleich zu einer historischen Kontrolle mit allen methodischen Nachteilen, die damit verbunden sind, zu ziehen. Ich denke, in diesem Fall ist mit einer gewissen Einschränkung ein solcher Vergleich zu einer historischen Kontrolle möglich, insbesondere in einer Situation, wie wir sie im Moment vorliegen haben, dass wir nämlich ein Medikament haben, das bei den behandelten Patienten zweifelsohne höchstgradig wirksam ist. Dies hat, wie gesagt, auch Niederschlag in der S3-Leitlinie gefunden, die aktuell gültig ist. Patienten werden heutzutage, wenn die Möglichkeit besteht, mit einem BRAF-Inhibitor wie dem Vemurafenib behandelt zu werden, nicht mehr mit einer Chemotherapie behandelt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Schadendorf. – Herr Kaiser, von mir aus die Frage an Sie: Wie wäre aus Ihrer Sicht die Bewertung zum historischen Vergleich?

Herr Dr. Kaiser: Ich kann erst einmal nicht nachvollziehen, warum die Aussage, die Zulassungsstudie ist nahe an der Versorgungsrealität, eine Begründung für die Verwendbarkeit eines historischen Vergleichs ist. Denn die Frage ist doch, ob die Kollektive, die in den Studien für den historischen Vergleich herangezogen worden sind, mit dem Kollektiv der Zulassungsstudie vergleichbar sind, völlig unabhängig davon, ob es Versorgungsrealität ist oder nicht. Man müsste sich also diese Studien anschauen. Sie haben, Herr Schadendorf, am Anfang völlig nachvollziehbar gesagt, die größte Evidenz sei eigentlich die randomisierte Studie. Man muss sich also fragen: Wieso wird hier eigentlich ein historischer Vergleich in einer Situation herangezogen, in der man eine randomisierte kontrollierte Studie hat? Mit dem historischen Vergleich hinterfragt man im Grunde genommen die Validität der eigenen Zulassungsstudie; denn wenn an dieser Stelle gesagt wird, der Dacarbazin-Arm schneidet im Grunde

genommen erheblich besser ab, als man es erwarten würde, was bedeutet das denn konkret für Ihre Studie? Ist die schlecht durchgeführt worden? Ich würde bezweifeln, dass sie schlecht durchgeführt worden ist. Ist es möglicherweise ein Patientenkollektiv, das in unbekanntem prognostischen Faktoren unterschiedlich ist? Bei bekannten gibt es übrigens Unterschiede zu den von Ihnen identifizierten Studien, teilweise im Alter, teilweise im ECOG-Status. Wenn es so ist, dass es in unbekanntem prognostischen Faktoren so ist, dann überschätzen Sie natürlich nicht nur den Dacarbazin-Effekt, sondern, denn das gilt für die gesamte Studie, dann überschätzen Sie natürlich auch den Effekt von Vemurafenib. In der Gesamtheit ist also das, was aus der randomisierten Studie Vemurafenib vs. Dacarbazin resultiert, die valideste Aussage, die Sie treffen können.

Herr Ruof hat in seinem Eingangsstatement darauf hingewiesen, dass der G-BA die Formulierung „konservative Schätzung“ verwendet hat. Das hat der G-BA allein auf das Cross-over bezogen. Der erste Datenschnitt hat gar nicht das Problem eines Cross-overs zu Vemurafenib. Das heißt, die ursprüngliche Schätzung, die Sie dort mit dem ersten Datenschnitt gemacht haben, ist die valideste Schätzung, die Sie haben können. Die wird weder durch spätere Datenschnitte verbessert, man sieht auch, dass sich der Effekt eher verkleinert. Es ist also nachvollziehbar, dass man sagt, hier findet möglicherweise eine konservative Schätzung in späteren Datenschnitten statt. Aber selbstverständlich ist das die beste Schätzung und viel besser, als wenn man versucht, noch einen historischen Vergleich heranzuziehen, der ganz viele Krücken hat und bei dem man auch in keiner Weise von irgendeinem dramatischen Effekt sprechen kann. Man redet hier von wichtigen, aber nicht im Sinne von methodisch-dramatischen Effekten eines Unterschieds von vier Monaten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Herr Professor Schadendorf, möchten Sie darauf antworten?

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Gerne. – Die Situation, wie sie sich beim Melanom in der Therapie mit dem DTIC darstellt, ist in meinen Augen relativ einfach, weil DTIC eine Substanz ist, die wir in den letzten Jahren quasi als Referenzsubstanz für unsere Patienten in der klinischen Versorgung als auch in klinischen Studien eingesetzt haben. Auch die Auswertungen, die dazu existieren, bis hin zu einem Cochrane-Review zur Systemtherapie mit DTIC beim Melanom, liegen vor, auch eine ganze Reihe von Metaanalysen, die ganz eindeutig den Effekt – man muss eher sagen: den fehlenden Effekt – von DTIC zeigen. Ich hatte bereits auf die Einschränkungen hingewiesen, aber die Ergebnisse im Vergleich zu dem Cochrane-Review als auch zu den Metaanalysen, die vorliegen, sind sehr gut in Beziehung zu setzen und auch sehr gut indirekt in Beziehung zu dem Effekt zu setzen, der jetzt mit Vemurafenib zu erzielen ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Kaiser noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Einfach nur noch einmal der Hinweis: Mit dieser Vorgehensweise der Studie ist im Dacarbazin-Arm dieses Ergebnis beobachtet worden. Mit dieser Überlegung stellen Sie die Zulassungsstudie infrage. Man muss es ganz klar sagen: Wenn Sie dem Dacarbazin-Arm in seinen Ergebnissen nicht trauen, gibt es keinen Grund dafür, zu sagen, ich traue dem Dacarbazin-Arm nicht, aber dem Vemurafenib-Arm. Sie müssten einmal erklären, was anders gemacht worden ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Punkt eins. Wir denken, dass die Studie sehr gut gemacht war und dass sie nicht Gegenstand dieser erneuten Nutzenbewertung sein sollte. Punkt zwei. Wir stimmen mit

Ihnen vollkommen überein, dass der erste Datenschnitt der am wenigsten verzerrte war. Das heißt, die Hazard Ratio von 0,37, das heißt die 63-prozentige Verbesserung der Überlebenschancen, war das unverzerrte Maß und sollte der Nutzenbewertung zugrunde liegen. Deshalb hat uns bei der Darstellung in dem Beschluss auch gestört, dass alle Datenschnitte qualitativ gleichwertig zitiert wurden. Es sollte aus unserer Sicht ganz klar qualifiziert werden, dass der erste Datenschnitt der unverzerrte und der maßgebliche ist. So hatten wir argumentiert. Wir freuen uns, dass wir hier offensichtlich in einer Linie mit dem IQWiG sind.

Weiter hatten wir argumentiert, dass in einer Situation, wo ein unabhängiges Drug Safety Monitoring Board empfiehlt, einen Cross-over durchzuführen, und Zulassungsbehörden – auch das BfArM – im Nachhinein bestätigen, dass man gegen Dacarbazin keine Studien mehr machen kann, dies als Beleg gewertet werden soll. In einer Situation, in der wir keine zweite Studie mehr machen können, ist die bestmögliche Annäherung an eine, ich sage einmal, Vertiefung der Evidenz ein historischer Vergleich. Da ist uns wichtig, dass der ja vom G-BA empfohlen wurde. Der kam nicht auf unsere Empfehlung zustande, sondern auf Empfehlung des G-BA. Das haben wir entsprechend durchgeführt, ich denke, auch methodisch korrekt durchgeführt; der Kollege wird gleich noch darauf eingehen. Das sollte aus unserer Sicht als zusätzliche Evidenz zum einen und hinsichtlich der Effektivität als zusätzliches Maß der Effektivität auch honoriert werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Ich darf und kann und will das Ergebnis von Beratungen an dieser Stelle nicht vorausnehmen, aber das sind in der Tat Themen, mit denen sich der Unterausschuss in der nachfolgenden Beratung intensiv beschäftigen muss: Wie sieht es mit den Datenschnitten, mit dem Verzerrungspotenzial und mit angeregten historischen Vergleichen und, und, und aus? Ich will nur deutlich machen, die Themen sind alle schon richtig angekommen, die andere Frage ist nur, welche Schlüsse man daraus zieht. Aber es ist nicht meine Aufgabe, an dieser Stelle schon Schlüsse daraus zu ziehen. – Herr Knoerzer, Sie wollten ergänzen.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Herr Kaiser, wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie im Grunde drei Punkte aufgemacht. Der erste Punkt ist: Welchen Evidenzgrad hat der historische Vergleich gegenüber einer RCT, einer randomisierten kontrollierten Studie? Ich denke, da sind wir beieinander. Ein RCT hat natürlich einen viel höheren Evidenzgrad als ein historischer Vergleich. Hat deswegen der historische Vergleich überhaupt keine Evidenz? Da wäre unsere Sicht der Dinge: ganz klar nein. Er hat eine, sie ist nur geringer.

Stellt ein solcher historischer Vergleich die Validität der Studie infrage? Da bin ich bei Herrn Ruof: Nein, er liefert zusätzliche Evidenz. Genau so würde eine zweite Studie, wenn sie denn möglich gewesen wäre, mit einem leicht anderen Ergebnis die Validität der Studie auch nicht infrage stellen. Die Natur streut, das wissen wir alle, und dem müssen wir uns irgendwie stellen.

Der dritte Punkt war die Frage nach den Confoundern oder möglichen beeinflussenden Faktoren. Da haben Sie recht, ein historischer Vergleich steht und fällt unter anderem damit, dass man versucht, möglichst alles, was an, ich sage einmal, Unähnlichkeiten zwischen der Studie besteht, die man betrachtet, und den Studien, die man historisch heranzieht, auszuräumen. Da wird es aus der Natur der Sache bezüglich der Demographie immer leichte Unterschiede geben. Die Frage ist: Betrachten wir eine solche Studienpopulation immer noch als medizinisch äquivalent? Das kann ich als Statistiker natürlich nicht beantworten. Wir haben es deswegen an ein externes Gremium mit der Bitte gegeben, zu sagen: Welche dieser Populationen sind medizinisch äquivalent zu unserer Studie?

Es gibt eine Reihe weiterer Faktoren, die wir zusätzlich abzu prüfen versucht haben; das wissen Sie, ich brauche es jetzt nur anzureißen. Es geht darum, ob der Mutationsstatus einen Einfluss auf den Dacarbazin-Effekt haben könnte, die Hirnmetastasen – das haben wir gezeigt – haben einen, und natürlich ist es so, dass die Therapiesequenz, die sich nach dem Cross-over ergibt, schon dazu führen kann, dass die Effekte unterschiedlich sind. Insofern war das der Versuch, zu erklären, warum wir glauben, dass dieser historische Vergleich weiterhin seine Berechtigung hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe für mich ein bisschen den Eindruck, dass ich hier in einem Sumpf bin, von dem ich nicht wusste, dass er da ist. Sie haben drei Studien von fast 2.000 Patienten aufgeführt, die alle in den letzten Jahren gegen Dacarbazin durchgeführt worden waren. Das sind jeweils die Zulassungsstudien, auch für Ipilimumab, Yervoy, das hatten Sie hier, Dabrafenib haben Sie in ein paar Wochen auf der Tagesordnung, Trametinib steht noch aus. Es kommt in allen Studien heraus, dass Dacarbazin zwischen 5 und 10 Prozent Remissionen macht. Es gibt eine minimale Varianz. Es kommt heraus, dass die mittlere progressionsfreie Überlebenszeit um 2 Monate liegt, zwischen 1,5 und höchstens 2,5 Monaten. Mehr weicht das nicht ab. Das sind Studien, die in unterschiedlichen Teilen der Welt durchgeführt wurden. Ich hätte gar nicht bezweifelt, dass die Dacarbazin-Daten so valide sind, dass man sie nehmen kann. Ich sehe wenig Varianz. Wenn bei 2.000 Patienten so wenig Varianz da ist, kann man doch einen historischen Vergleich machen.

Ich persönlich – ich habe es in meiner Stellungnahme höflich geschrieben – habe es für eine Arbeitsbeschaffungsmaßnahme gehalten. Ich zweifle nicht, dass der Vergleichsarm so ist, wie er ist. Das Dacarbazin ist wenig effektiv, und deshalb empfehlen wir es – Herr Schadendorf hat es gerade gesagt – in verschiedenen Leitlinien auch nicht mehr. Ich finde, die kritischere Frage ist: Ist die Datenlage stark genug, um zu sagen, um wie viel besser Vemurafenib da ist? Wir hatten gedacht, wenn man 50 Prozent gegen 5 Prozent Remissionsrate hat, dann ist es wirksam, und wenn die Zeit des progressionsfreien Überlebens dreifach länger ist, ist es ein wirksames Präparat. Wir hatten auch darauf hingewiesen – ich habe es in der Einleitung schon gesagt –, Herr Vöcking: Es ist schwierig, jetzt so etwas zu wiederholen, weil wir eine solche Studie inzwischen nicht mehr machen können, weil wir einen Patienten nicht nur noch gegen Dacarbazin lösen dürfen. Wir dürfen Dacarbazin nicht mehr machen, wir hätten Angst, dass er in den ersten drei Monaten verstirbt, in dem dann falschen Arm, und wir können heute nicht mehr verbieten, die anderen zugelassenen Präparate zu nehmen. Das heißt, wir können ihm danach keine wirksame Postprogressionstherapie verbieten. Wir stehen im Moment in der Situation, dass auch Sie mit den Daten entscheiden müssen. Ich glaube, Dacarbazin ist der richtige Vergleichsarm. Man muss gucken: Sind die Daten mit dem frühen Datenschnitt ausreichend gut, um zu belegen, ob und in welcher Wertigkeit der Nutzen von Vemurafenib da ist? Ich glaube, wir können das Rad dazu nicht mehr zurückdrehen. Es ist aber eine Grundfrage, ob der Vergleichsarm geeignet ist. Die sehe ich nicht. Da habe ich bei anderen Präparaten größere Zweifel. Hier sehe ich es nicht, dafür sind die Daten bei allen Vergleichen mit Dacarbazin zu einheitlich.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. Das war das, was ich eben versucht habe deutlich zu machen. Erwarten Sie von mir jetzt keine Positionierung. Ich gehe aber schon davon aus, dass sich der Ausschuss mit den von Ihnen angeschnittenen Themen – ich meine jetzt nicht das Thema Arbeitsbeschaffungsmaßnahme; auch das Thema historischer Vergleich war im Grunde ernsthaft gemeint – beschäftigen muss. Ich greife nicht vor, zu welchem Ergebnis man kommt, aber es sind sicherlich Aspekte, die geistig bewegt werden müssen.

Ich hätte, Herr Professor Wörmann, an Sie eine Frage. Wenn ich Ihre Stellungnahme richtig gelesen habe, auch die Zusammenfassung, so gibt es eine Aussage – ich zitiere –: Der Endpunkt Gesamtüberleben ist durch Cross-over und möglicherweise auch durch wirksame Zweit- und Drittlinientherapie nur eingeschränkt bewertbar. – Wie darf oder muss ich das jetzt verstehen? Ist das positiv, ist das negativ, oder wie soll ich das verstehen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein Melanom ist für Methodiker ganz unglücklich, weil zeitgleich drei neue Präparate entwickelt worden sind. Es ist so schön sauber, wenn ein neues Präparat kommt. Beim Schilddrüsenkarzinom nimmt man dann das neue, es gab nichts anderes, dann ist das eine saubere Datenlage. Was Sie jetzt haben, sind zwei Variablen, die schwer beurteilbar sind. Das eine ist der Cross-over. Cross-over bedeutet im Prinzip frühe Therapie mit einem Präparat gegen späte Therapie, weil es im Kontrollarm nach Dacarbazin eingesetzt worden ist und im Prinzip eine Kombination Dacarbazin plus später Vemurafenib getestet wurde. Das ist eine Variable. Da gibt es ein paar Methoden, Rank Preserving Test, um das auszurechnen, die aber von Methodikern alle als nicht wirklich valide angesehen werden. Das Zweite ist: Sie haben den Einfluss der Postprogressionstherapie. Ipilimumab macht eine Verlängerung der Lebenszeit und der Zeit des progressionsfreien Überlebens. Wir müssen davon ausgehen, dokumentiert oder nicht, dass Patienten das dann auch bekommen haben.

Das heißt, Sie haben bei dieser zeitgleichen Entwicklung zwei Variablen, die, wenn ich das richtig verstehe – Herr Kaiser darf mich korrigieren –, im Grunde nicht komplett herausrechenbar sind, weil es Variablen sind, die man dem Patienten aber nicht vorenthalten kann. Wir können nicht mit Meerschweinchen arbeiten. Wenn wir in unseren Breitengraden mit Patienten arbeiten, dann können wir es nicht anders machen, als denen die Therapien so anzubieten. Das heißt, Sie müssen wirklich zu einer Entscheidung kommen: Ist das, was wir an Remissionsrate haben – ich glaube, es ist als Endpunkt dünn –, die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, nicht ein valider Endpunkt? Wir haben es so bewertet. Wir haben hier wenige Therapien mit einer Hazard Ratio von 0,26 gesehen, die so dramatische Unterschiede zugunsten eines Präparats zeigen.

Für uns ist also Vemurafenib heute Standardtherapie. Man muss in diesem Zusammenhang, weil es auch um negative Endpunkte geht, vielleicht sagen: Wir halten es für ein extrem gut verträgliches Präparat. Die Angst vor Zweitkarzinomen, die wir damals in der Anhörung geäußert haben, hat sich als äußerst beherrschbar herausgestellt. Ich kenne inzwischen eigene Patienten, die ich behandle, auch off label mit anderen Indikationen. Die Patienten merken kaum, dass sie das Präparat nehmen. Es ist extrem gut verträglich, und es hat eine hohe Remissionsrate. Wir halten es für wirksam.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Gibt es noch andere Fragen vonseiten der Bänke? – Herr Müller.

Herr Müller: Weil Sie das angesprochen haben, Herr Professor Wörmann. Gibt es Erfahrungen vonseiten der Firma, wie ist Ihr neuer Datenstand zum Auftreten der Zweittumoren, welche Maßnahmen müssen in der Versorgungspraxis gemacht werden, um diese Patienten früh zu detektieren? Gibt es vielleicht neue Raten? Sie hatten von den 5.000 Patienten gesprochen, die Sie unter Beobachtung haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Paetzold.

Frau Dr. Paetzold (Roche): Zunächst einmal, denke ich, sollte man zwischen den häufig auftretenden und den ganz seltenen Neoplasien unterscheiden. In erster Linie treten, was Neoplasien angeht,

kutane Neoplasien auf. Es sind summa summarum über alle Studien und die Erfahrung in der Therapierealität etwa ein Fünftel der Patienten, die im Verlauf der Therapie irgendwann einen Hauttumor unter der Therapie entwickeln. Es ist so, dass diese Patienten diese Tumoren in der Regel nach sechs bis acht Wochen – da ist der Peak zu sehen – entwickeln, in erster Linie bei Zelboraf an den lichtexponierten Arealen, das heißt, wo die Haut schon lichtvorgeschädigt ist und andere Mutationen, RAS-Mutationen, durchaus schon aufgetreten sein können und es im Prinzip durch die Therapie mit Zelboraf zu einer gewissen Aktivierung kommt. Wenn man sich diese Neoplasien näher anschaut, so ist anzumerken, dass das in der Regel Neoplasien sind, die praktisch den gutartigsten Grad, also G1, in der Differenzierung haben. Sie sind durch eine einfache klinische Untersuchung leicht erkennbar. Sie sind darüber hinaus leicht behandelbar, und sie sind kurativ behandelbar, indem sie exzidiert werden, das heißt unter einer lokalen Betäubung entnommen werden, dann auch feingeweblich untersucht werden. Das ist ein ganz wichtiger Punkt. Natürlich gilt es, am Anfang die Patienten darüber aufzuklären, dass so etwas passieren kann, um hier auch die Aufmerksamkeit zu schärfen.

Keiner der Patienten hat durch diese Tumoren in irgendeiner Weise weiter gelitten. Das heißt, dass hier ein Nachweis gewesen wäre, dass so etwas metastasiert, ist nicht der Fall. Das ist der Hauptpunkt, kann man sagen, was die Neoplasien angeht. Das ist jetzt in der Therapierealität genauso zu werten wie in der BRIM3-Studie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Paetzold. – Herr Müller.

Herr Müller: Sie haben jetzt von den häufigen gesprochen, aber in den Fachinformationen und in der ersten Beratung hier hatten wir auch die eher selteneren Varianten, die dann doch eingehendere Untersuchungen insbesondere der Schleimhäute bedingen. Es wäre jetzt interessant, wie Ihre Erfahrungen mit der größeren Population sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Paetzold.

Frau Dr. Paetzold (Roche): Bei den nicht kutanen Plattenepithelkarzinomen gab es keine unberechtigte Besorgnis, dass das auftreten kann. Innerhalb der jetzt zu überblickenden 15.000 Patienten sind summa summarum zwei Patienten aufgetreten, die ein sogenanntes nicht kutanes Plattenepithelkarzinom entwickelt haben. Das waren zwei Fälle, die über eine teilweise lange Zeit Vemurafenib eingenommen haben. Ein Patient hat ein Zungengrundkarzinom entwickelt und ein anderer Patient ein Tonsillenkarzinom. Ein Patient war Risikopatient insofern, als er Raucher war und auch einen positiven HPV-16-Status hatte. Das sind die sogenannten nicht kutanen, die bislang aufgetreten sind und sich mittlerweile dadurch, dass sie aufgetreten sind, natürlich auch in der Fachinformation wiederfinden. Vorsichtsmaßnahmen, die gemacht werden und auch in der Fachinformation festgehalten sind, sind, dass bei den Patienten vor Beginn der Untersuchung einmal die Haut untersucht wird, dann die Schleimhäute genital, anal und auch die Mundschleimhäute und Übergangsschleimhäute. Bei den Übergangsschleimhäuten wird empfohlen, im Verlaufe der Therapie alle drei Monate zu untersuchen, bei der Haut monatlich. Was die Neoplasien gegebenenfalls im weiteren Schleimhautbereich, das heißt Ösophagus oder auch Bronchien angeht, so ist hier im Rahmen der Staging-Untersuchungen eine Untersuchung des Thorax vorgeschrieben und wird durchaus gemacht. In der Fachinformation ist festgehalten, dass es alle sechs Monate gemacht werden sollte. Insofern ist hier gegeben, dass die Überwachung der Patienten engmaschig erfolgen sollte.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Paetzold. – Professor Schadendorf, ich habe gesehen, dass Sie sich gemeldet haben.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich würde das Statement von Frau Dr. Paetzold gerne um einen weiteren Aspekt ergänzen. Wenn wir mit Chemotherapeutika behandeln, was Standard in der onkologischen Therapie ist, sollte wir nicht vergessen, dass jedes dieser Chemotherapeutika tatsächlich mutagen ist, das heißt krebserregend in der Art und Weise, wie wir die Substanzen einsetzen. Dies ist in den Langzeitfolgen von Krebsüberlebenden durchaus zu sehen, wenn Krebspatienten, die intensiv mit Chemotherapeutika behandelt worden sind, lange genug leben. Die Situation bei einer zielgerichteten Therapie mit Vemurafenib ist eine andere. Vemurafenib ist wie andere selektive BRAF-Inhibitoren nicht mutagen. Das, was an Neoplasien jetzt auftritt, ist quasi eine Aktivierung des Signalwegs, der praktisch gehemmt wird. Wenn dort bereits Mutationen vorliegen, zum Beispiel an der Haut durch die Sonnenbestrahlung, dann führt es durch die Vorschädigung an der Haut oder an den Schleimhäuten zu akzeleriertem Wachstum dieser Zellen und damit praktisch zum Auftreten der Tumoren. Das ist ein Mechanismus, der durch den Wirkungsmechanismus, aber nicht durch eine mutagene Wirkung der Substanz bedingt ist. Es ist wichtig, dies im Auge zu behalten. Deswegen sollten Patienten, die einen BRAF-, einen NRAS- oder überhaupt einen RAS-mutierten Tumor hatten, die durchaus in seltenen Fällen zum Beispiel im Darm oder in der Lunge vorkommen können, nicht mit einem BRAF-Inhibitor behandelt werden, um dort kein größeres Risiko einzugehen, auch bedingt durch den Wirkungsmechanismus von BRAF. Aber, wie gesagt, keine mutagene Wirkung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Ergänzung. – Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Ich hätte eine Nachfrage zu dem Komplex der Information aus den Pharmakovigilanzdaten. Wir haben jetzt die Neoplasien berührt. Mich würde interessieren, was Sie für Informationen zum Auftreten von malignen Melanomen unter Therapie haben. Ein Bereich, den wir noch nicht angesprochen haben, der aber vielleicht auch von Relevanz ist, ist die QT-Zeit-Verlängerung. Können Sie da noch weitere Daten zur Pharmakovigilanz bezüglich der Grundlagen nach Zulassung liefern?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Paetzold, antworten Sie darauf?

Frau Dr. Paetzold (Roche): Zunächst zu Ihrer Frage zu den Melanomen. Unter Therapie mit BRAF-Inhibitoren ist es zur Neuentwicklung von malignen Melanomen gekommen. Das waren Tumoren, die keine BRAF-Mutation aufwiesen, sondern eben auch durch eine, wie von Professor Schadendorf erläutert, „Vorschädigung“, eine Überaktivierung, eine Mutation schon innerhalb des Signalwegs zustande gekommen sein können. Es finden sich in manchen Melanomen, die entstanden sind, zum Beispiel eben auch aktivierende RAS-Mutationen, die eine paradoxe Aktivierung innerhalb einer pigmentierten Läsion zeigen.

Zu den untersuchten Läsionen. Bei der BRIM3-Studie sind insgesamt acht bösartige pigmentierte Läsionen aufgetreten. In der weiteren Untersuchung, zum Beispiel bei der großen Sicherheitsstudie, bei dem sogenannten EAP-Programm, wurden 18 maligne Melanome diagnostiziert, zwei, die als Zweitumoren aufgetreten sind. Die regelmäßige Überwachung der Haut ist ganz entscheidend. Es gibt Untersuchungen dazu, dass diese Melanome zu fast 50 Prozent sogenannte In-situ-Melanome sind, also ganz frühe Formen, und ein ganz, ganz kleiner Teil dieser Melanome sind Melanome, die über 1 mm Tumordicke haben. Die werden dann entsprechend der Melanomtherapie in einer solchen Situation exziiert. – Das ist der aktuelle Stand zu den malignen Melanomen.

Hinsichtlich der QT-Zeit-Verlängerung ist unter BRAF-Inhibitoren beschrieben worden, dass eine QT-Zeit-Verlängerung auftreten kann. Die Ursache ist zum einen darin zu suchen, dass manche Patienten vielleicht unerkannt eine QT-Zeit-Verlängerung per se haben. Bei diesen Patienten sollte auch, so steht es in der Fachinformation, vor der Therapie ein EKG gemacht werden, um diese Patienten

überhaupt zu detektieren. Wenn jemand ein Long-QT-Syndrom hat, dann sollte er keine Therapie mit Zelboraf erhalten. Wenn der Patient Medikamente nimmt, die per se schon die QT-Zeit verlängern können oder bei denen auch Interaktionen zwischen Zelboraf und dem Medikament auftreten – das kann zum Beispiel ein Antihistaminikum, also ein Antiallergikum, sein, und dann wird Zelboraf dazu gegeben –, kann es auch zu QT-Zeit-Verlängerungen kommen. In der BRIM3-Studie sind 3 Prozent QT-Zeit-Verlängerungen aufgetreten. Dann gibt es ganz klare Vorgaben, wie die Medikation zu reduzieren ist und auch wie das EKG zu wiederholen ist. Selbst wenn ich die Medikation herunterfahre und dann unter Umständen wieder erhöhe, gibt es hier ganz klare Richtlinien, wie ich es überwache. Wie gesagt, 3 Prozent der Patienten hatten eine QT-Zeit-Verlängerung, aber das hat nicht dazu geführt, dass alle Patienten die Therapie aufgrund QT-Zeit-Verlängerung beenden mussten. Es wurde mittels Anpassung der Dosis gemanagt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Zentner, Sie haben eine Nachfrage.

Frau Zentner: Ich habe zwei kurze Nachfragen. Sie bezogen sich jetzt für den Bereich maligne Melanome auf pigmentierte. Gibt es auch Daten zu nicht pigmentierten, sind da Fälle aufgetreten? Meine zweite Frage. Sie bezogen sich bei der QT-Zeit-Verlängerung auf die BRIM3-Studie. Laufen da noch andere Studien? Laut dem Risk Management Plan sind auch Kohortenstudien und Ähnliches geplant. Haben Sie darüber hinaus noch Informationen, was die QT-Zeit-Verlängerung angeht?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Paetzold.

Frau Dr. Paetzold (Roche): Noch einmal zu den Melanomen. Soweit mir bekannt ist, sind das keine amelanotischen Melanome gewesen, sondern durchgehend pigmentierte Melanome. Die amelanotischen sind nur eine Subgruppe. In den Untersuchungen, die mir vorliegen und die ich im Kopf habe, sind keine amelanotischen Melanome aufgetreten.

Hinsichtlich der QT-Zeit können wir uns zum einen auf die BRIM3-Studie konzentrieren, zum anderen auf das große Sicherheitsprogramm, in dem über 3.000 Patienten behandelt worden sind. Hier hat sich das Risiko für eine QT-Zeit-Verlängerung nicht geändert. Darüber hinaus können wir das auch aus den Berichten, die wir spontan bekommen, ersehen. Wir können etwa 5.000 Patienten überblicken, bei denen sich die QT-Zeit-Verlängerung in dem Rahmen bewegt wie in der BRIM3-Studie.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Frau Paetzold. – Herr Professor Weichenthal, Sie hatten sich zwischenzeitlich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich wollte eine kurze Ergänzung machen, um die Zahlen zum Melanom einordnen zu können. Wir wissen aus unseren Nachsorgestudien, dass die Melanompatienten per se ein erhöhtes Risiko haben, Melanome zu entwickeln. Je nach Phase, die wir beobachten, liegt das Risiko bei über 1 Prozent pro Jahr. Insofern ist diese Rate natürlich keine eklatant vermehrte im Vergleich zu diesen Zahlen. Da ist es genauso, wie es hier beobachtet wurde. In der Nachsorge entdeckte Melanome sind tatsächlich überwiegend in einem kurativen Stadium entdeckt. Insofern gilt für die eigentlich dieselbe Einschätzung wie für die anderen kutanen Neoplasien, die man unter Vemurafenib entdecken kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal, herzlichen Dank. – Herr Professor Ruof, haben wir etwas Wesentliches übersehen oder nicht gehört? Sie reichen da a) Zettel herum, und ich habe b) den Eindruck, dass wir noch irgendetwas von Ihnen hören.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Nein. Wir haben gerade noch geprüft, was Herr Weichenthal eben bestätigt hat. Die 18 Patienten mit sekundärem Melanom sind alle reversibel gewesen, das heißt, es ist exzidiert und damit kuriert worden. Das heißt, an der Einschätzung des Sicherheitsprofils als identifizierbar behandelbare und reversible Störung hat sich damit nichts geändert. Das ist der Punkt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke für die Information. – Gibt es weitere Anmerkungen, Fragen? Herr Kaiser, Sie hatten signalisiert, Sie haben noch Fragebedarf.

Herr Dr. Kaiser: Ja, aber zum vorherigen Komplex. Zum historischen Vergleich hätte ich noch eine Nachfrage an den Hersteller. Warum haben Sie diesen Vergleich zur berechneten oder geschätzten Einjahresüberlebensrate gemacht? Sie haben in Ihrer Studie sehr wenig Datenmaterial für diesen Zeitpunkt. Sie haben nach acht Monaten bereits fast keine Patienten, nur sehr wenige, unter Risiko. Dies gilt insbesondere für den ersten Datenschnitt, bei dem man sagen muss, dass er gegebenenfalls ein unverzerrter Datenschnitt ist, wie wir das genauso wie Sie einschätzen. Daraus dann eine Einjahresüberlebensrate zu prognostizieren, ist natürlich sehr kritisch. Das sieht man auch an Ihren Überlebenskurven. Im Dacarbazin-Arm passiert nach acht Monaten fast nichts mehr, es gibt einfach keinen Todesfall mehr. Sie sehen an dieser Stelle, es gibt keinen unter Risiko, und dann tritt auch kein Todesfall auf. Wenn man sich die Kurven zu den anderen Vergleichen, den historischen Studien, anschaut, so haben Sie da andere Patienten unter Risiko. Das heißt, da passiert etwas auch noch nach acht Monaten. Wenn Sie das mediane Überleben zwischen den Studien aus dem historischen Vergleich und der Studie, die Sie durchgeführt haben, betrachten, so gibt es überhaupt keinen relevanten Unterschied bezüglich des medianen Überlebens unter Dacarbazin in Ihrer Studie und dem historischen Vergleich. Ihre Grundaussage, die Wirksamkeit von Dacarbazin ist in Ihrer Studie eventuell überschätzt worden, beruht im Grunde genommen nur auf Ihrer sehr unsicheren Extrapolation der eigentlich nur vorhandenen Achtmonatsdaten auf eine Einjahresüberlebenswahrscheinlichkeit. Wenn Sie die mediane Überlebenszeit nehmen, haben Sie überhaupt keinen Unterschied.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Knoerzer, Sie haben sich gemeldet.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich fange allgemein an, komme aber auch noch zu Ihrem speziellen Punkt. – Warum haben wir die Einjahresüberlebensrate genommen? Methodisch bedingt, konnten wir keine Hazard Ratios berechnen. Das ist klar. Wir haben den Median nicht verwandt, weil er aus unserer Sicht ein Maß ist, das Nachteile mit sich bringt; die sind breit publiziert, das muss ich hier nicht alles aufrollen. Wir haben die Einjahresüberlebensrate genommen, weil vor einem Jahr die Diskussion darüber war, dass die Hazard Ratio als relatives Maß wenig zu greifen ist, und die Einjahresüberlebensrate ist quasi ein Maß, das greifbarer darstellbar ist. Es ist ein Unterschied, ob 40 Prozent oder 55 Prozent überleben. Das kann man sich besser vorstellen als eine Hazard Ratio. Dies ist der Grund, warum wir das so genommen haben.

Jetzt ganz kurz zu den Datenschnitten. Wir haben für die maximale Fairness nicht die Daten aus dem Datenschnitt genommen, sondern wir haben für die BRIM3-Studie genau wie für alle anderen historischen Studien die Daten aus der Kaplan-Meier-Kurve extrahiert. Insofern war das ein etwas späterer Zeitpunkt. Wir haben also auch noch Daten, die über die Achtmonatsdaten aus dem ersten Datenschnitt hinausgehen. Dies zum Hintergrund, dass wir nicht anfangen wollten, Äpfel und Birnen zu vergleichen.

Sie haben drittens auf den medianen Unterschied abgestellt. Das ist korrekt. Der mediane Unterschied beträgt im historischen Vergleich zusätzlich nicht null, wie Sie es dargestellt haben, sondern etwa 1,3 Monate. Das kommt einem jetzt erst einmal nicht viel vor, aber der mediane Unterschied

wird durch den Grad des Überlebens im Vergleichsarm getrieben. Ist der deprimierend kurz, wie es bei Dacarbazin der Fall ist, ist es ganz schwierig, große mediane Unterschiede zu erstellen. Daher kommt es.

Um es abzubinden: Wir haben die Einjahresüberlebensrate als greifbareres Maß genommen, wir haben nicht den ersten Datenschnitt genommen, sondern, um nicht Äpfel mit Birnen zu vergleichen, die Kaplan-Meier-Kurven für unsere wie für alle anderen Studien digitalisiert und extrahiert. Dieser Effekt ist bedingt durch den Nachteil, den der Median mit sich bringt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Dr. Knoerzer. – Ich nehme es jetzt einfach einmal so zur Kenntnis. Zu bewerten hat es der Ausschuss insgesamt. – Gibt es weitere Fragen? Ich glaube, wir können zum Abschluss kommen. Die wesentlichen Themen haben wir abgearbeitet. Ich sehe keinen weiteren Fragenbedarf. Herr Professor Ruof, Sie kennen die übliche Praxis beim G-BA. Der pU hat, wenn er möchte, am Schluss die Gelegenheit, ein Resümee aus seiner Sicht zu ziehen, und das andere ist der Bewertung des Ausschusses überlassen. Sie haben das Wort, wenn Sie wollen.

Herr Prof. Dr. Ruof (Roche): Vielen Dank, auch für die Diskussion. – Zusammenfassend aus unserer Sicht die wichtigen Punkte. Zum einen haben wir alle vom G-BA gewünschten Daten nachgeliefert, um zu einem unbefristeten Beschluss zu kommen. Zum anderen ergibt der aktualisierte Datenschnitt der BRIM3-Studie wenig neue Erkenntnisse. Der historische Vergleich ist aus unserer Sicht wichtig, auch im vorliegenden Kontext. Es gibt keine andere Möglichkeit, weitere Evidenz in diesem Setting zu generieren. Das Drug Safety Monitoring Board hat gebeten, die Patienten zu switchen, und die Zulassungsbehörden sagen, weitere Studien in diesem Setting gegen Dacarbazin sollten nicht durchgeführt werden. Deshalb denken wir, dass wir im Kontext der BRIM3-Studie plus des historischen Vergleichs die maximal mögliche Evidenz generiert haben, und betrachten das als einen Beleg im Sinne der Evidenzkategorien. Im Sinne der Effektivität stimmen wir mit dem IQWiG überein, dass die Hazard Ratio von 0,37 den unverzerrten Parameter darstellt. Damit tritt eine 63-prozentige Verbesserung der Überlebenswahrscheinlichkeit auf. Das ist aus unserer Sicht erheblich. Wir haben versucht, das durch das plastischere Maß der Einjahresüberlebensrate zu konkretisieren und fassbarer zu machen, mit der sich ein 18-prozentiger Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen darstellt. So weit kann man sich versuchen anzunähern. Wir betrachten das als einen erheblichen Zusatznutzen.

Hinsichtlich des Safety-Profiles haben wir die Datenlage diskutiert. Es gibt aus unserer Sicht keinen Anhalt, anzunehmen, dass neue, nicht reversible oder nicht behandelbare Nebenwirkungen aufgetreten sind. Alles, was aufgetreten ist, entspricht demjenigen, was wir aus der BRIM3-Studie kannten. Es handelt sich um identifizierbare, behandelbare und managbare Nebenwirkungen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Ruof, für diese abschließende Stellungnahme.

Ich möchte mich bei Ihnen und allen anderen Beteiligten für diese Anhörung bedanken. Ich glaube, sie war erstens wichtig, zweitens sind sämtliche wichtigen Themen noch einmal intensiv erörtert worden. Ich glaube, dass sich der Ausschuss mit all diesen Aspekten wird intensiv befassen müssen, bis hin zu der Frage – das hat der vfa einmal angeschnitten –, wie es bei der – ich nenne es einmal so – Zweitbetrachtung aussieht und welche Evidenzmaßstäbe dort zu greifen haben, dies vor allem vor dem Hintergrund – darauf hat Professor Wörmann hingewiesen –, dass sich die Therapieansätze mittlerweile verändert haben. All dies sind Fragen, mit denen man sich intensiv beschäftigen muss.

Ich bitte abschließend noch zweimal um Entschuldigung, a) dass sich die Anhörung sowieso verzögert hat und b) dass ich persönlich die Diskussion zu einem anderen Punkt nicht früher abgebrochen habe. Ich bitte Sie, Herr Professor Ruof, und alle anderen Anwesenden um Entschuldigung. Ich sage Ihnen zu, es wird beim zweiten Mal nicht wieder vorkommen, jedenfalls nicht zum selben Thema.

(Heiterkeit)

Herzlichen Dank dafür, dass Sie da waren. Ich wünsche Ihnen alles Gute und einen guten und insbesondere sicheren und unfallfreien Heimweg.

Die Anhörung ist damit geschlossen.

Schluss der Anhörung: 13.00 Uhr