

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Dabrafenib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2014
von 10.05 Uhr bis 11.35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Hammerschmidt

Frau Dr. Lilla

Herr Dr. Hennig

Herr Dr. Dethling

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

Frau Slawik

Herr Dr. Hermann

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

Herr Dr. Knoerzer

Frau Dr. Schöbel

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

Herr Bahr

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Hauschild

Herr Prof. Dr. Schadendorf

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

Herr Dr. Dintsios

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen heute Morgen hier beim G-BA zur Anhörung im Stellungnahmeverfahren Dabrafenib, bei der wir uns heute wahrscheinlich schwerpunktmäßig mit der Frage der Verwertbarkeit der Studienqualität, der Problematik des Cross-over beschäftigen müssen und mit Sicherheit auch mit der Fragestellung, ob und inwieweit indirekte Vergleiche mit Vemurafenib möglicherweise für die Nutzenbewertung eine Rolle spielen können, ein Punkt, den die DGHO adressiert hat. Es handelt sich um ein mündliches Anhörungsverfahren, dem ein Stellungnahmeverfahren zugrunde liegt, dem eine Nutzenbewertung zugrunde liegt, in der das IQWiG keinen Zusatznutzen gesehen hat. Der pharmazeutische Unternehmer sieht das naturgemäß – ich sage das jetzt einfach einmal – anders und geht davon aus, dass der hier zur Bewertung anstehende Wirkstoff einen beträchtlichen Zusatznutzen habe.

Im Stellungnahmeverfahren haben Stellungnahmen abgegeben GlaxoSmithKline, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Bristol-Myers Squibb, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, medac Gesellschaft für medizinische Spezialpräparate, Roche und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir haben heute hier bei der Anhörung als mündliche Stellungnehmer zu Gast Herrn Dr. Hammerschmidt, Frau Dr. Lilla und Herrn Dr. Dethling von Glaxo, Frau Slawik und Herrn Dr. Hermann von Bristol-Myers, Herrn Dr. Knoerzer und Frau Dr. Schöbel von Roche, Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von medac, Herrn Professor Wörmann von der DGHO, Herrn Professor Hauschild und Herrn Professor Schadendorf von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch, beide vom vfa. Ich begrüße Sie ganz herzlich.

Bevor wir in die Anhörung einsteigen, der routinemäßig zu erfolgende Hinweis, dass wir Wortprotokoll führen. Bitte nennen Sie, bevor Sie sich zu Wort melden, jeweils Ihren Namen und das Unternehmen oder die Gesellschaft oder die Institution, für die Sie dann das Wort ergreifen.

Mein Vorschlag ist, zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, der ja umfänglich Stellung genommen hat, das Wort zu erteilen. Meine ganz herzliche Bitte wäre, nicht das Ganze noch einmal vorzulesen und herunterzubeten, sondern die entscheidenden Probleme zu adressieren und sich eben kritisch mit der Bewertung der Studienqualität durch das IQWiG auseinanderzusetzen. Wichtig wäre für mich und, wie ich glaube, für uns alle, wenn man etwas vertieft die Cross-over-Problematik besprechen könnte, die ja nach Ihrem Vortrag aufgrund von Vorgaben der Ethikkommission, aufgrund von Vorgaben der Zulassungsbehörden im Prinzip als Standard definiert war, und wenn mit Blick darauf eben diese Punkte fokussiert hier noch einmal vorgetragen werden könnten, damit wir die Streitpunkte zunächst einmal abarbeiten können, bevor wir zu den Kleinigkeiten kommen, die dann noch am Rande des Weges abzuhandeln sind, wie Patientenzahlen etc. pp.. Wer möchte beginnen? – Herr Dethling, bitte.

Herr Dr. Dethling (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Hecken, vielen Dank für die freundliche Einführung. – Meine Damen und Herren! Ich freue mich, dass wir mit einem neuen onkologischen Präparat von GSK hier sind. Ich möchte zunächst einmal ganz kurz das Team von GSK vorstellen: In der Mitte sitzt Frau Dr. Lilla; sie ist Apothekerin und zuständig für das Melanom im Bereich Medizin. Weiter außen sitzt Herr Dr. Hammerschmidt; er ist Wirtschaftsmathematiker und vertritt die Gesundheitsökonomie. Einen weiteren Kollegen, Herr Hecken, haben Sie nicht erwähnt: Das ist Herr Privatdozent Dr. Hennig von der Biostatistik; er leitet bei uns die Biostatistik und Epidemiologie. Mein Name ist Dr. Dethling; ich bin Internist/Dermatologe und leite den Fachbereich Medizin.

Sie haben es erwähnt, um gleich in medias res zu gehen: Die bisherigen Stellungnahmen zu Dabrafenib sind ziemlich weit auseinander. Zunächst einmal zu Dabrafenib: Es ist zugelassen für die Behandlung von Patienten mit einem schwarzen Hautkrebs, metastasiert, also ein Melanom, wenn es die BRAF-Mutation hat. Damit ist es ein BRAF-Hemmer und aus der gleichen Substanzklasse wie Vemurafenib, mit dem Sie sich ja hier ausführlich beschäftigt haben. Die Vergleichstherapie ist auch die gleiche: Dacarbazin, DTIC, eine Chemotherapie. Für GSK ist Dabrafenib eine innovative und hochwirksame Substanz, die das Risiko für einen Krankheitsprogress um 70 Prozent reduzieren kann und mit der eine Überlebenszeit erreicht worden ist, nämlich 18,2 Monate im Median, die weitaus länger ist als alles, was bisher mit Dacarbazin beobachtet worden ist. Das ist, nebenbei gesagt, auch die längste Überlebenszeit, die man jemals in einer Studie in dieser Indikation festgestellt hat. Aber das IQWiG leitet aus dem Dossier keinen patientenrelevanten Zusatznutzen ab.

Ich möchte, wie Sie vorgeschlagen haben, auf das Studiendesign eingehen, weil wohl schon das Design der Zulassungsstudie der Punkt ist, an dem sich die Bewertung auseinanderbewegt. Als diese Studie geplant worden ist – das war im Jahr 2010 –, war die Studie für Vemurafenib schon fast fertig, und es hat sich herausgestellt bzw. gab sehr viele Hinweise, dass Vemurafenib sehr viel wirksamer sein würde als die Chemotherapie. Gleiches wurde auch für unsere Substanz Dabrafenib angenommen. Es ist ja so, dass man, wenn man zwei sehr ungleiche Partner miteinander vergleicht, die Studie sehr genau planen muss; denn man will auf der einen Seite den Nutzen sauber herausarbeiten, auf der anderen Seite aber auch, dass die Patienten im Vergleichsarm möglichst keinen zu großen Nachteil erleiden. Es haben Diskussionen mit Experten, mit der FDA, mit der EMA stattgefunden, und es gibt einen Scientific Advice, der auch im Dossier vorhanden ist. Nach diesen Beratungen wurde das Studiendesign entsprechend angepasst.

Der Hauptpunkt, den ich hier erwähnen möchte, ist das von Ihnen auch schon erwähnte Cross-over, das heißt, Patienten unter Dacarbazin, DTIC, bekamen die Möglichkeit, bei einem Progress, also dann, wenn die Therapie nicht mehr wirkte, den BRAF-Hemmer zu bekommen. Das Cross-over war dabei nicht irgendwann am Ende der Studie vorgesehen, sondern für jeden Patienten von vornherein vorgeplant, unmittelbar nachdem der Progress bestätigt worden war. Und ich muss sagen: Aus heutiger Sicht war das genau die richtige Entscheidung; denn als wir mit der Studie beginnen wollten, waren die Ergebnisse von Vemurafenib öffentlich; und es hat sich gezeigt, wie Sie wissen, dass die Substanz die Überlebenszeit der Patienten verlängern kann. Insofern war eine Studie ohne Cross-over nicht mehr möglich. Es gibt dazu im Dossier auch Stellungnahmen vom Leiter der klinischen Prüfung, der der internationale Studienleiter ist, und auch von der Ethikkommission, die da schreibt, sie hätte sonst diese Studie nicht mehr genehmigt.

Dieses Cross-over hat weitere Implikationen für das Studiendesign; denn der Endpunkt der Studie muss vor dem Cross-over liegen und war entsprechend progressionsfreies Überleben; denn der Endpunkt Überlebenszeit – da sind wir uns mit dem IQWiG völlig einig – wird durch so ein Cross-over hochgradig verzerrt. Dabei ist „verzerrt“ vielleicht gar nicht der richtige Ausdruck; denn es wurde ja ganz bewusst versucht, das Überleben der Patienten im Dacarbazin-Arm möglichst anzuheben auf das Niveau, was man sich von Dabrafenib erwartet hat.

Die Studie ist dann planmäßig verlaufen, hat die Ergebnisse erreicht, die ich zitiert habe, und letztendlich sind 59 Prozent der Patienten aus Dacarbazin zu Dabrafenib gewechselt. Weitere 10 Prozent haben noch Vemurafenib bekommen, also zwei Drittel einen BRAF-Hemmer nach DTIC. Entsprechend war auch die Überlebenszeit in Dacarbazin-Arm nach Intention to Treat aus unserer Sicht angehoben, und die Unterschiede im Überleben waren statistisch nicht signifikant.

Das ist der Ausgangspunkt für das Dossier. Wir haben dann die Daten der Studie in Hinsicht auf den patientenrelevanten Nutzen aufgearbeitet und auch noch weitere Analysen eingeführt. Aber ich will die jetzt nur kurz ansprechen, weil es darum, wie ich denke, dann in der Diskussion gehen wird.

Der erste Punkt ist, dass wir denken, dass beim Melanom, weil es so aggressiv und schnell verläuft, der Endpunkt Progression für die Patienten schon ein wichtiges Ereignis ist; es macht ja schon einen Unterschied, ob die Krankheit noch unter Kontrolle ist oder auf ihr Ende hin verläuft. Insofern denken wir, dass progressionsfreies Überleben in dieser Situation schon für sich einen Wert für den Patienten hat und relevant ist. Wir haben diesen Zusammenhang zwischen PFS und Überleben dann weiter untersucht und haben uns alle veröffentlichten Studien angeschaut, die sowohl PFS als auch Überlebenszeit hatten und einen Kontrollarm Dacarbazin, und haben festgestellt, dass es tatsächlich eine sehr enge Beziehung zwischen PFS und Überlebenszeit gibt: ein kleiner Gewinn an PFS macht einen kleinen Gewinn an Überleben, und ein großer Gewinn an PFS macht einen großen Gewinn an Überleben. Es gibt statistisch gesehen eine sehr hohe Korrelation. Wir denken, dass das so eine Korrelation ist, dass sich schon dadurch PFS als Surrogat für die Überlebenszeit eignet. Diese Analyse ist vor kurzem schon im *Lancet Oncology* erschienen, durch eine Reihe internationaler Experten publiziert. Man kann das dort wissenschaftlich also nachlesen. Das bedeutet für Dabrafenib, dass sich der Gewinn an PFS in einem Gewinn an Überlebenszeit niederschlägt bzw., andersherum ausgedrückt, sich diese lange Überlebenszeit dadurch sehr gut erklären lässt. Das wollte ich zur Nutzenseite sagen.

Bei den Nebenwirkungen waren die Daten anfänglich schwer zu interpretieren. Es gab keinen Vorteil für die eine oder andere Substanz. Da hat uns das IQWiG einen sehr guten Hinweis gegeben, wie man die unterschiedliche Behandlungsdauer berücksichtigen kann; denn Patienten unter Dabrafenib waren länger in Behandlung als unter DTIC. Wenn man das dann so analysiert, ergibt sich summa summarum auch auf der Nebenwirkungsseite ein Vorteil für Dabrafenib. Mehr dazu wahrscheinlich in der Diskussion.

Als letztes möchte ich auf den indirekten Vergleich eingehen, den Sie angesprochen haben. Die zVT in diesem Verfahren ist ja die Chemotherapie DTIC, aber die Standardtherapie beim Melanom ist dann doch sehr rasch ein BRAF-Hemmer geworden, jedenfalls wenn diese Mutation vorliegt und keine Immuntherapie gegeben wird. Wir waren der Ansicht und sind es auch, dass eine Nutzenbewertung vielleicht nicht ganz vollständig ist ohne einen Vergleich der beiden Substanzvertreter. Wir haben also einen indirekten Vergleich über DTIC als Brückenkompator, wie es heißt, gemacht. Zu dem Ergebnis nur ein Satz: Die Wirkung ist wirklich sehr vergleichbar und auch bei den Nebenwirkungen – da gibt es zwar Unterschiede – ist Dabrafenib jetzt keinesfalls irgendwo gegenüber Vemurafenib unterlegen, sodass sich das in der Summe für uns so darstellt: In diesem indirekten Vergleich sind die beiden BRAF-Hemmer sehr gut vergleichbar, und im direkten Vergleich hat Dabrafenib gegenüber der Vergleichstherapie Dacarbazin statistisch signifikante und klinisch wichtige und auch für den Patienten relevante Vorteile.

Damit erst einmal vielen Dank. Wir sind gespannt auf die Diskussion.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dethling. – Ich blicke in die Runde. Gibt es Fragen seitens der Bänke? – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Ich denke, Sie haben tatsächlich die Problematik, die in dieser Bewertung liegt, sehr gut beschrieben. Zunächst möchte ich festhalten, dass uns die Herausforderungen beim Studiendesign in dieser Situation natürlich vollkommen klar sind. Nichtsdestotrotz ist es unsere Aufgabe, für dieses Verfahren die vorliegenden Daten nach den Standards der evidenzbasierten Medizin zu bewerten. Das haben wir getan. Ich möchte hier auch explizit

hervorheben, dass Sie als erstes Unternehmen einen expliziten Versuch unternommen haben, progressionsfreies Überleben als Surrogat für das Gesamtüberleben zu validieren. Genau diese Frage hat sich uns jetzt in der Bewertung gestellt: Können wir, wenn wir – aus welchen Gründen auch immer – explizit keinen Effekt für Overall Survival sehen, den Effekt, den wir im progressionsfreien Überleben sehen, als Ersatz, als Surrogat für die Frage zum Overall Survival heranziehen? Ich denke, da liegt jetzt einfach die Diskrepanz in unserer Einschätzung der Daten.

Sie haben in Ihrer Stellungnahme ausgeführt – auch wiederum ganz richtig –, dass wir an Ihrer Surrogatvalidierung zwei wesentliche Kritikpunkte haben. Das ist zum einen die biometrische Methodik, die Sie eingesetzt haben, und zum anderen eine inhaltliche Frage, nämlich die, ob man im Rahmen solch einer Surrogatvalidierung die unterschiedlichen Interventionen, die in diesem Studienpool untersucht wurden, getrennt untersuchen muss. Vielleicht können wir diese beiden Aspekte getrennt behandeln.

Wenn ich mit dem Inhaltlichen anfangen, stellt sich also die Frage: Ist, wenn ich eine Surrogatvalidierung vornehme, notwendigerweise zu prüfen, ob die unterschiedlichen Interventionen, die in meinem Studienpool eingeschlossen sind, einen unterschiedlichen Zusammenhang zwischen der Progression und dem Überleben zeigen? Aus meiner Sicht ist das ein Standard. Es wird in der Literatur regelhaft gefordert, den Einfluss unterschiedlicher Interventionen nachzuuntersuchen. Das haben Sie im Dossier nicht getan. Wir haben das nachgeholt und kommen eben zu dem Ergebnis, dass es tatsächlich unterschiedliche Effekte gibt, je nachdem, ob wir eine zielgerichtete Therapie oder eine systemische Chemotherapie betrachten. Das ist also nach wie vor eine offene Frage. In der Publikation, die Sie schon erwähnt haben, adressieren Sie diese Frage auch. Sie beschreiben, dass Sie diese Fragestellung im Random Effects Model untersuchen; damit sehen Sie diese Fragestellung abgedeckt. Wenn ich mir dann das Ergebnis des Random Effects Models anschauen, stelle ich fest, dass wir eine sehr große Unsicherheit haben, was den Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und Overall Survival angeht. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls für die Korrelation liegt, wie ich glaube, bei 0,29. Das ist natürlich ein Bereich, wo es vollkommen unsicher ist, ob es eine Korrelation zwischen diesen beiden Endpunkten gibt.

Wir würden auch nach Ihrer Stellungnahme die Notwendigkeit aufrechterhalten, diese Interventionen getrennt zu betrachten. Damit bleiben wir bei unserem Ergebnis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich möchte erst dem pU die Möglichkeit zur Antwort geben. Dann hatte sich Herr Professor Wörmann gemeldet. Herr Hennig, der am Anfang nicht erwähnt worden war, ist jetzt durch seine Wortmeldung erkennbar anwesend. – Bitte schön, Herr Hennig.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Frau Wieseler, vielen Dank für die wertvollen Anregungen, die wir auch in der Stellungnahme entsprechend adressiert haben. Im Wesentlichen haben Sie ja folgende Punkte angesprochen: Auswahl der Studien, zielgerichtete Therapie vs. nicht zielgerichtete Therapie, wie Sie es ausgedrückt haben, und biometrische Methodik.

Vielleicht zu der zielgerichteten Therapie. Wir haben zunächst natürlich versucht, einen homogenen Studienpool zu etablieren, indem wir uns auf Studien konzentriert haben, die eines gemeinsam hatten, nämlich die zweckmäßige Vergleichstherapie in dem Verfahren, also DTIC. Das war unsere Form, da auch eine gewisse Homogenität hereinzubringen.

Die klinischen Aspekte können, denke ich, andere Kollegen in meinem Team besser beurteilen. Aber wir haben uns natürlich auch die entsprechenden Subgruppen in der zielgerichteten Therapie angeschaut und haben letztendlich auch in dieser Subgruppe eine sehr hohe Korrelation feststellen können, die bei einer Größenordnung von 0,97 lag, also sehr hoch, sehr deutlich. Da diese Korrelation al-

lerdings auf einer sehr geringen Anzahl von Studien – Sie hatten da vier Studien ins Spiel gebracht – beruht, ist naturgemäß das Konfidenzintervall entsprechend breit. Aber auch bei den von Ihnen definierten zielgerichteten Therapien haben wir eine sehr deutliche Korrelation entdeckt.

Zu dem zweiten Punkt, der biometrischen Methodik: Wir haben in den biometrischen Methoden eine ganze Reihe von Sensitivitätsanalysen durchgeführt, die sich mit der Frage beschäftigen: Wie gewichte ich denn die einzelnen Studien? Wir haben da etablierte Gewichte genommen, die auch in anderen wissenschaftlichen Publikationen benutzt werden, wie die Fallzahlgewichte – das heißt, eine größere Studie hat ein größeres Gewicht als eine kleine Studie – und haben auch andere Verfahren benutzt, wie das von Ihnen angesprochene Random-Effects-Verfahren, was letztendlich eher zu einer gleichmäßigen Gewichtung führt. Wir haben in all diesen Verfahren eigentlich konsistente Ergebnisse, was den Punktschätzer anbelangt, gesehen, und das Konfidenzintervall – wie Sie ja richtig bemerkten – ist bei den Random Effects natürlich größer. Mit Blick auf die Literatur meinen wir – zum Beispiel sind Verfahren, die fallzahlgewichtet sind, auch Grundlage für das Verfahren von Burzykowski; beim STE-Ansatz wird auch mit diesem Verfahren gearbeitet –, dass wir die Unsicherheit mit Sensitivitätsanalysen entsprechend reflektiert haben und in der Summe zu einer sehr hohen Korrelation bei den Verfahren, die wir gesehen haben, kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich komme zur Diskussion der letzten Monate zurück. Ich bin auch in diesem Falle nicht sicher, ob Overall Survival wirklich ein guter Parameter ist und ob die Surrogatdiskussion hier wirklich stimmt. Ganz pragmatisch: Für den Patienten gibt es kein Surrogat zum Nichtkranksein. Jetzt können wir methodisch vorgehen. Frau Wieseler, im Grunde haben Sie, glaube ich, das gefunden, was wir eigentlich auch verlangen, dass man nämlich für Surrogat eine Metaanalyse braucht, die valide ist für diesen Endpunkt. In fast allen modernen Studien der Onkologie gibt es immer einen Bezug zwischen PFS und Overall Survival im Einzelfall: Wer nicht anspricht, lebt kurz, und wer gut anspricht, lebt länger. Das reicht aber methodisch nicht. Es gibt fast keine Erkrankung mit Ausnahme kolorektales Karzinom, hochmalignes Lymphom, wo es metaanalytisch wirklich eine saubere Korrelation zwischen PFS und Overall Survival gibt. Das liegt vor allem daran, dass die Postprogressionstherapie, also die Therapie nach dem Progress, so variabel geworden ist. Weil so viele Variablen hereinkommen – da ist Cross-over nur ein Thema – verbietet sich das im Grunde. Wenn wir also erreichen wollen, dass nichts bei der Nutzenbewertung herauskommt, dann müssen wir über Surrogate reden, dann ist die Diskussion relativ kurz, geht aber weit am Patienten vorbei.

Wir glauben, dass es speziell beim Melanom, wo die progressionsfreie Überlebenszeit im Kontrollarm mit DTIC immer zwischen 1,5 und 2 Monaten liegt, eigentlich keine Alternative zu einem organisierten vorgesehenen Behandlungswechsel nach dem Progress gibt. Ich glaube, es ist korrekt, dass die Ethikkommission darauf besteht. Wir haben mit dem IQWiG ja vor gut zwei Wochen einmal intensiv diskutiert. Ich glaube, dass man bei Krankheiten, wie zum Beispiel Mammakarzinome, die sehr viel langsamer verlaufen, durchaus ein Design machen kann, wo nicht so frühzeitig ein Cross-over vorgesehen ist, sondern ein früher Datenschnitt, und man damit methodisch sauber so etwas vorsieht.

Hier gab es wohl keine Alternative. Deswegen glaube ich, dass das richtig ist. Ich fand auch die Auswertung vernünftig, dass im Dossier der symptomatische Progress auftaucht. Das ist nah am Patienten dran, und das zeigt genau dieselbe Signifikanz. Ich glaube nicht, dass die Surrogatdiskussion hier hilfreich ist. Die Frage hier ist vielmehr, ob es über RECIST-Kriterien, dass der Tumor kleiner geworden ist, Kriterien gibt, dass dem Patienten mit Dabrafenib geholfen ist. Und da sehen wir, dass es eigentlich dieselbe Wirksamkeit wie bei Vemurafenib gibt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich habe als Nächstes Herrn Professor Schadendorf und dann Herrn Professor Hauschild.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich würde gerne einen Aspekt vertiefen. Ich denke, ungeachtet dieser methodischen Diskussion, die wir eben geführt haben, ist der Punkt, dass mit der Dabrafenib-Therapie ein Überleben von über 18 Monaten erreicht wurde; das haben wir beim Melanom bisher niemals in unserer randomisierten Studiengeschichte erreicht, und das ist hinsichtlich Überleben dieser Patienten quasi einmalig bisher. Diese Situation, dass wir Therapiefortschritte beim Melanom haben, ist ja relativ frisch und neu. Bis 2010 hatten wir keine effektiven Therapeutika zur Verfügung und haben unsere Patienten standardmäßig mit Chemotherapie, vor allen Dingen mit dem DTIC, behandelt; diese Historie ist also noch gar nicht so weit weg. Und wir wissen aus den entsprechenden Metaanalysen, die wir vor zwei Wochen hier zum DTIC diskutiert haben, und den entsprechenden Cochrane-Reviews, die es dazu gibt, dass bei der Therapie mit DTIC die PFS, je nachdem, wie früh man das apparative Staging durchführt, in einer Größenordnung zwischen sechs und zwölf Wochen liegt – das ist ein methodischer Punkt – und das Gesamtüberleben in den internationalen Studien zwischen acht bis zehn Monaten liegt. Erzielt wurde da jetzt ein Unterschied, praktisch ein Gewinn gegenüber den Metaanalysen von DTIC zur jetzigen Therapie von nahezu neun Monaten, also quasi eine Verdopplung des Überlebens.

Wir haben über die ethische Notwendigkeit von Cross-over hier eben schon diskutiert; wir können das gerne mit Blick auf den Patienten noch einmal machen und auch das ethische Dilemma für die Ärzte vertiefen. Ich denke, es ist eindeutig, dass einem betroffenen Patienten schnellstmöglich eine effektive Therapie möglich gemacht werden muss. Deswegen ist das Cross-over zwingend notwendig gewesen; denn der Kenntnisstand, als wir mit dieser Studie begonnen haben, war bereits so weit fortgeschritten. In den USA ist sogar bereits in entsprechenden Zeitungsartikel in der Boulevardpresse, in der *New York Times*, diskutiert worden, ob es ethisch überhaupt noch möglich ist, Patienten diese effektive Therapie vorzuenthalten. Insofern ist es nicht verwunderlich, dass alleine 60 Prozent der Patienten, so wie es erlaubt war in der Studie, mit Dabrafenib behandelt worden sind und weitere 10 Prozent mit dem zugelassenen Vemurafenib; also 70 Prozent der Patienten im DTIC-Arm haben letztendlich eine Therapie mit einem BRAF-Inhibitor als Postprogressionstherapie erhalten. Insofern ist das Einzige, was man aus dem Kontrollarm folgern kann, die Verzerrung, und dass wir jetzt einen Kontrollarm haben in Form einer ursprünglich DTIC-behandelten Patientenkohorte, deren Überlebenszeit mit über 15 Monaten in einer DTIC-behandelten Kohorte noch nie so hoch gewesen ist – aufgrund der Postprogressionstherapie; das ist die einzige Erklärung, die mir als Kliniker einfällt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor. Eine kleine Korrektur: *New York Times* der Boulevardpresse zuzurechnen, ist wohl relativ gewagt. Sie haben aber das Dilemma ein bisschen auf den Punkt gebracht. Das hat Frau Wieseler eben auch schon adressiert. Wenn man im Kontrollarm exakt bei der zVT geblieben wäre, wäre der Nutznachweis wahrscheinlich relativ simpel gewesen. Die Frage ist nur, was nicht nur an ethischen, sondern möglicherweise sogar an strafrechtlichen Imponderabilien entstanden wäre, wenn man mit Blick auf die vorhersehbare Wirksamkeit gesagt hätte: Egal, ihr bleibt jetzt im Kontrollarm, und dann wird eben um der besseren Evidenz willen notfalls Patientenschaden oder jedenfalls Patientennutzen, der ausbleibt, in Kauf genommen. Die Frage ist jetzt, wie man damit sauber methodisch umgehen kann; denn manchmal ist die Problematik ja die, dass im Blick auf evidenzbasierte Medizin methodisch vieles wünschenswert und auch notwendig wäre – das hat Frau Wieseler ja auch adressiert –, was aber in ethischen Grenzbereichen an Mauern stößt, wodurch es dann sehr schwer ist, die Prinzipien, die Cochrane oder wer auch immer definiert, durchzuhalten. – Herr Professor Hauschild, dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ich komme von der Universitäts-Hautklinik Kiel und bin der globale Studienleiter dieser Studie gewesen. Ich will vielleicht aus dem Aspekt heraus noch einmal einen Punkt bringen, der schon diskutiert worden ist, und zwei kurze andere Punkte.

Zum Dilemma mit der vorherigen sogenannten BRIM-3-Studie, die Zulassungsstudie zu Vemurafenib, wo kein Cross-over definiert war. Die Diskussion eines Amendments zu der anderen Studie, wo dann ein Cross-over eingeführt wurde, nachdem die Daten zum progressionsfreien Überleben und Overall Survival vorlagen, fiel genau in die Sitzung der Ethikkommission in Kiel, wo die hier vorliegende BREAK-3-Studie beurteilt werden sollte. Die Ethikkommission schreibt dazu: „Unseres Erachtens sollte Professor Hauschild als Studienleiter grundsätzlich Stellung nehmen, ob der DTIC-Arm aufgrund des aktuellen Kenntnisstandes noch gerechtfertigt ist. Die Empfehlung, DTIC als universellen Standard für Vergleiche einzusetzen, stammt von 2003. Für die jetzige Studie liegt aber bereits in der Beurteilung ein Amendment aus einer anderen Studie, nämlich BRIM 3 vor, in der um eine vorzeitige Beendigung des DTIC-Arms gebeten wird und ein Cross-over erlaubt werden soll.“

Das war die Situation am 28. Januar 2011, als unsere Ethikkommission die Beurteilung geschrieben hat. Unsere Ethikkommission hat also hinterfragt, ob wir überhaupt noch gegen DTIC prüfen dürfen. Das ist vielleicht sogar noch etwas schärfer formuliert. Wir haben in Kiel eine Tradition, dass der Studienleiter zu einer mündlichen Verhandlung eingeladen wird, um die Punkte zu diskutieren. Es gab Mitglieder der Ethikkommission, die gesagt haben, auch dieses Design, das jetzt gewählt wurde und zur Diskussion ansteht, bereite große Probleme und Kopfzerbrechen. Aber durch das frühe Re-Staging und den frühen Cross-over hat die Ethikkommission dem Protokoll zugestimmt. Das vielleicht nur dazu, um zu zeigen, in welche Phase die Diskussion fiel.

Der zweite Punkt, den wir aus meiner Sicht noch nicht diskutiert haben, ist, dass wir zusätzliche Daten haben, die vielleicht auch noch einen zusätzlichen Nutzen versprechen, auch wenn sie vielleicht vom IQWiG nicht entsprechend gewürdigt werden. Für Patienten ist doch von großer Relevanz, dass die Ansprechrate auch im Hirn 40 Prozent beträgt – die Ansprechrate des besten Chemotherapeutikums beträgt 5 Prozent bei Hirnmetastasen – und hier eine entsprechende, wenn auch nicht randomisierte Verlängerung des progressionsfreien und auch des Gesamtüberlebens gezeigt werden konnte – auch die Daten hochrangig publiziert und überdies die einzige Studie, die das bei Hirnmetastasen überhaupt gezeigt hat. Das heißt, für BRAF-mutierte Patienten – so steht es auch in der deutschen Leitlinie – ist ein BRAF-Hemmer unzweifelhaft Standard.

Der dritte Aspekt, der schwierig in der Studie zu beurteilen war, ist die Lebensqualität, weil in der Studie 70 Prozent der Patienten keinerlei Symptome hatten – das ist der sogenannte ECOG-0-Status, das heißt, sie sind komplett symptomfrei –, was bei metastasiertem Melanom im Vergleich zu anderen Tumoren etwas Besonderes ist, und 30 Prozent ganz geringe Einschränkungen in ihrer Lebensqualität hatten, was einem ECOG 1 entspricht. Das heißt, in dieser Studie mit nahezu symptomfreien Patienten ist es fast unmöglich, eine Verbesserung der Lebensqualität zu zeigen. Aber wir haben eine andere Studie und eine Zusammenführung der Daten mit symptomatischen Patienten gemacht – das Manuskript liegt bei *Annals of Oncology* in der letzten Revision –, in der gezeigt werden konnte, dass nur die BRAF-Inhibitoren, und zwar beide, Vemurafenib und auch Dabrafenib, imstande sind, die Lebensqualität von symptomatischen Patienten zu verbessern, und zwar deswegen – das ist vielleicht für das Gremium hier auch von Interesse –, weil die BRAF-Inhibitoren zu einem Tumoransprechen innerhalb von ein bis zwei Wochen führen. Das heißt, der schnelle Wirkungseintritt bei Patienten mit hoher Tumorlast suggeriert, dass die Lebensqualität sich ad-hoc verbessert, und das ist wirklich etwas ganz Besonderes, weil bis jetzt kein anderes Medikament zumindest beim Melanom einen derartig schnellen Wirkungseintritt zeigen konnte.

Ich denke, dass diese Aspekte vielleicht wichtig sind für die praktische Beurteilung. Hinsichtlich des Studiendesigns wäre es aus meiner Sicht heraus unmöglich gewesen, auf ein Cross-over zu verzichten. Ich hätte auf die Leitung der klinischen Studie global verzichtet, und die Co-Studienleiter in Australien und in den USA ebenfalls; da waren wir uns einig. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hauschild. – Frau Müller, Frau Wieseler, Frau Teupen. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Herr Hauschild, Sie haben eben einiges schon adressiert, was ich eigentlich fragen wollte. Der zeitliche Ablauf zwischen dem ersten Datenschnitt für Vemurafenib, der erst am 30.12.2010 war, und den Ethikaufgaben, die Ende Januar 2011 erfolgt sind, ist ja sehr eng. Hatten Sie zu diesem Zeitpunkt wirklich Ergebnisse vorliegen?

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Am 17. Januar 2011 sind die Daten im Internet publiziert worden als Pressemitteilung der Firma Roche. Da steht, dass Vemurafenib sowohl das progressionsfreie als auch das Gesamtüberleben verbessert. Ich erinnere noch einmal daran, dass an dieser Studie das Besondere war, dass die Firma Roche einen sehr ambitionierten Endpunkt gewählt hat, ihn noch mal nachgebessert hatte, weil die Diskussion in der Ethik aufkam, ob man diese Studie ohne Cross-over laufen lassen kann. Das Dilemma, um das einmal ganz ehrlich zu sagen, war, dass es vonseiten der Behörden drei Monate gedauert hat, bis für diese Studie das entsprechende Cross-over dann erlaubt war. Am 17. Januar war klar, dass es geschehen kann, und der erste Patient in Deutschland hat im April ein Cross-over gekriegt, also mit drei Monaten Verzögerung. Bei uns in Kiel hat nur ein Patient aus der Kontrollgruppe, die nur DTIC hatte, überhaupt noch gelebt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe das jetzt verstanden, war aber noch nicht fertig und habe noch eine Frage, einfach, weil mir das noch nicht ganz klar geworden ist. War die Studie ursprünglich geplant auf Overall Survival, und der Endpunkt wurde erst zu PFS geändert? Oder ist das falsch?

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Wovon ich eben geredet hatte, weil Sie mich danach gefragt hatten, war die Zulassungsstudie zu Vemurafenib. Das war ein Co-Primary-Endpoint, wo Overall Survival und progressionsfreies Überleben drin waren, weil ja auch kein Cross-over vorgesehen war. Das Cross-over wurde erst erlaubt nach der ersten Auswertung der Studie, Pressemitteilung 17. Januar 2011. Die Auswertung dieser Studie fiel genau in den Beobachtungszeitpunkt und in die Diskussion unserer Ethikkommission. Und die Ethikkommission hat ihre Kommentare am 28. Januar 2011 an uns gesendet. Das heißt, der Ethikkommission lag schon die Pressemitteilung vor, weil ja damals erlaubt werden sollte, dass alle Patienten mit einem Amendment ein Cross-over kriegen. Das heißt, ich diskutiere jetzt eben, weil Sie danach fragten, die sogenannte BRIM-3-Zulassungsstudie zu Vemurafenib. Zum Studiendesign und den Endpunkten der BREAK-3-Studie können vielleicht die Firmenvertreter mehr sagen, obwohl wir natürlich auch involviert waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, auch zu dem konkreten Fragenkomplex oder nicht? Dann würde ich Sie nämlich gleich vorziehen. Aber zunächst Frau Lilla dazu. – Bitte schön.

Frau Dr. Lilla (GlaxoSmithKline): Bei der BREAK-3-Studie stellt sich das folgendermaßen dar: Zum Zeitpunkt der Planung bzw. der Konzeption des Studienprotokolls lagen bereits vor die Phase-I-Studien von Vemurafenib und die Phase-I-Studien von Dabrafenib, die im Juni 2010 beim ASCO prä-

sentiert wurden. Damals wurden schon Ansprechraten von über 60 Prozent beobachtet. Man ist dann im Juli 2010 zur FDA gegangen, initial mit einem Studiendesign, das damals noch OS als primären Endpunkt hatte. In den Gesprächen mit der FDA hat man dann das Design entsprechend angepasst, eben aufgrund der Daten, die jetzt neu vorlagen vom ASCO und auch zu Vemurafenib, und hat dann eben dieses Studiendesign mit Cross-over entsprechend mit PFS als primärem Endpunkt gewählt mit einer 3-zu-1-Randomisierung, um dem Rechnung zu tragen, dass die Dabrafenib-Therapie eben erwartungsgemäß deutlich wirksamer sein würde. Das hat sich auch im Gespräch mit der EMA bestätigt. Der fand Scientific Advice erfolgte im September 2010, und im November 2010 wurde dann die Studie in Deutschland beantragt. Die Ethikkommissionssitzung hat im Januar stattgefunden – das hat Herr Hauschild bereits ausgeführt –, und im Februar wurde der erste Patient weltweit in die Studie eingeschlossen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, dazu.

Frau Dr. Grell: Ich brauche noch einmal Hilfe bei den Daten. Habe ich Sie richtig verstanden: Am 28. Januar 2011 hat bei Ihnen die Ethikkommission getagt, Vemurafenib ist in Europa im Februar 2011 zugelassen und am 15.03.2011 in den deutschen Markt gekommen, es also am 28. Januar noch gar kein Vemurafenib für deutsche Patienten im deutschen Markt gab? Oder bin ich da durcheinander mit den Daten?

Frau Dr. Lilla (GlaxoSmithKline): Die Zulassung von Vemurafenib liegt erst seit März 2012 vor. Es gab allerdings vorher ein Expanded-Exit-Programm der Firma Roche zu Vemurafenib, sodass Patienten auch schon Zugang zu Vemurafenib haben konnten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hauschild dazu.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Nur ganz kurz, damit da wirklich kein Missverständnis aufkommt: Am 28. Januar 2011 sind die Ergebnisse zusammengetragen worden von den einzelnen Mitgliedern der Ethikkommission, und vorab war der Ethikkommission bekannt, dass die Pressemitteilung von Roche existiert, weil die Firma Roche gesagt hat, die Studie wird jetzt für ein Cross-over geöffnet. Das heißt, Vemurafenib stand dann auch den DTIC-behandelten Patienten zur Verfügung. Das war allerdings, nachdem die Rekrutierung schon lange beendet war, um hier ethisch zu ermöglichen, dass auch die Patienten behandelt werden, die bis dato nur mit DTIC behandelt waren. Das fiel genau in den Zeitraum der Beobachtung und ist deckungsgleich mit dem, was Frau Lilla eben als Zeitschiene aufgeführt hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller dazu oder eine andere Fragestellung?

Frau Dr. Chr. Müller: Nicht direkt zur Zeitschiene, aber schon zu den Datenschnitten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dann machen Sie das jetzt, und dann würde ich danach mit Frau Wieseler und Frau Teupen weitermachen.

Frau Dr. Chr. Müller: Vielen Dank, Frau Lilla. Sie haben einige Fragen beantwortet, die ich hatte. Zu einem Punkt muss ich allerdings noch einmal nachfragen. Sie haben gesagt, dass in der BREAK-3-Studie – korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe – im Dacarbazin-Arm, in dem eh schon sehr kleinen Kontrollarm, im Endeffekt 60 Prozent der Patienten Dabrafenib und 10 Prozent Vemurafenib erhalten haben. Wir sind ja in der sehr unglücklichen Situation, weil wir sozusagen hier kein Overall Survival zeigen können. Die Frage der Validierung von PFS als Surrogat ist jetzt noch of-

fen für mich. Bloß, um es zu verstehen – es ist ja jetzt alles spekulativ –: Wir hatten ja in der Vemurafenib-Studie auch ein Cross-over, das aber sehr viel später eingesetzt hat. Deshalb konnte gemäß Ihrem Konstrukt bei Overall Survival ein signifikanter Unterschied gegen den gleichen Komparator gezeigt werden, hier aber nicht. Nun frage ich mich: Wir haben ja bei Vemurafenib drei Datenschnitte, die während des Cross-overs zunehmend verzerrt waren. Aber wir haben über alle drei Datenschnitte, also am 30.12.2010, am 31.03.2011 und am 03.10.2011, auch ohne Zensierung der Cross-over-Patienten einen signifikanten Unterschied im Overall Survival.

Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer von Vemurafenib, der ja auch anwesend ist, dazu einmal etwas sagen? Es ist ja bisher schwierig, sich da ein Bild zu machen, warum dort auch nach Cross-over sozusagen in dem Ausmaß noch ein Overall Survival gezeigt werden konnte. Das stellt für mich dieses Konstrukt ein bisschen infrage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Hennig zuerst, dann Herr Knoerzer.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Natürlich kann ich zu dem Cross-over-Konstrukt in unserer BREAK-3-Studie etwas sagen. Da war es in der Tat so, dass wir von Anfang an die Cross-over-Möglichkeit ins Protokoll mit aufgenommen haben. Beim ersten Datenschnitt hatten von diesem Cross-over 44 Prozent der insgesamt 63 Patienten, die zu DTIC randomisiert wurden, Gebrauch gemacht. Dieser Cross-over-Anteil stieg mit den weiteren Datenschnitten auf eben jene 59 Prozent an, die Herr Dethling auch schon im Eingangsstatement erwähnt hat, sodass es von Anfang an diese Cross-over-Thematik in einem erheblichen Ausmaß in diesen genannten Prozentzahlen gab, was es methodisch nicht zuließ, einen entsprechenden Unterschied aufzuzeigen. Die Datenlage bei BRIM-3 ist am besten wohl bei der Firma Roche zu erfragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Ich kann eigentlich gar nicht so viel dazu sagen. Wir sind natürlich sehr froh, dass sich das Gesamtüberleben über die Datenschnitte – auch wenn es sich sukzessive verschlechtert – sehr positiv darstellt. Ein Teil hängt damit zusammen, dass die BRIM-3 eine sehr große Studie ist, wo beide Arme sehr stark sind und man so auch die Evidenzintervalle kleiner kriegt. Aber im Prinzip tue ich mich als Roche ausgesprochen schwer, einen indirekten Ad-hoc-Vergleich durchzuführen.

(Frau Dr. Chr. Müller: Das sollen Sie auch nicht!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Nachfrage?

Frau Dr. Chr. Müller: Zu den Cross-over-Raten. Können Sie ad hoc zu dem Zeitpunkt zufällig etwas dazu sagen? Bloß, dass man so eine ungefähre Orientierung hat – erster, zweiter, dritter Datenschnitt.

Frau Dr. Schöbel (Roche Pharma): Wir hatten zum zweiten Datenschnitt 50 Patienten aus dem Dacarbazin-Arm, die ein Cross-over in dem Vemurafenib-Arm gemacht haben, und wir hatten dann zum fünften Datenschnitt – wir haben inzwischen insgesamt fünf Datenschnitte für OS – 84 Patienten, die in den Vemurafenib-Arm gewechselt sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Von jeweils wie vielen?

Frau Dr. Schöbel (Roche Pharma): Von jeweils 337.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay, also deutlich unter den Prozentsätzen, die jetzt hier erreicht wurden. Danke schön. – Dann Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gerne auf die Ausführungen von Herrn Wörmann zurückkommen. Herr Wörmann, wahrscheinlich habe ich Sie missverstanden, deswegen würde ich das gern noch einmal ansprechen. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie sagen, dass das Overall Survival hier eigentlich nicht wichtig sei, es gehe um den Progress. Ich nehme an, da kann ich Sie nur missverstanden haben. Ich glaube, für den Patienten ist in der Tat nach wie vor das Overall Survival ein ganz wichtiger Punkt. Deshalb würde ich es auch immer noch für notwendig halten, dass wir uns ein Bild machen, also fragen, was wir tatsächlich über Overall Survival wissen. Deshalb ist auch aus meiner Sicht dieser Versuch der Surrogatvalidierung in diesem Fall sehr wichtig.

Ein zweiter Punkt, den Sie angesprochen haben und der in der Tat auch Bestandteil unserer Diskussion vor etwa zwei Wochen war, war, dass es natürlich – das ist unbestritten – für den Patienten relevant ist, wenn ein symptomatischer Progress vorliegt. In dieser Studie wurde symptomatischer Progress adressiert; allerdings ist das insgesamt nur bei drei Patienten beobachtet worden. Das heißt, die Progressereignisse bei den anderen Patienten waren nicht symptomatisch, sondern kamen aus dem bildgebenden Verfahren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu sprechen? – Herr Wörmann und dann Herr Professor Schadendorf.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Natürlich ist Overall Survival extrem wichtig. Für einen 30-jährigen Hodgkin-Patienten, der 50 Jahre Lebenserwartung vor sich hat, gibt es gar nichts Wichtigeres als Überleben; der nimmt alles in Kauf. Aber für die Zusatznutzenbewertung ist Overall Survival in diesen Situationen mit einer relativ langen Überlebenszeit hinterher und der nicht standardisierbaren Postprogressionstherapie ein zunehmend schwieriger Parameter.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Ich glaube, es ist unbestritten, dass der größte patientenrelevante Nutzen das Gesamtüberleben ist. Umso mehr ist es wichtig, zu betonen, dass im Rahmen der BREAK-3-Studie mit Dabrafenib das Gesamtüberleben für den Behandlungsarm so hoch war wie niemals zuvor. Die Problematik, mit der wir hier kämpfen, ist ja mehr eine methodische Problematik durch die hohe Cross-over-Rate. Wenn die Cross-over-Rate in der vorher zitierten BRIM-3-Studie von Roche nur 25 Prozent zu einem späteren Zeitpunkt war, war hier bereits zu einem frühen Zeitpunkt die Cross-over-Rate fast 70 Prozent, sodass natürlich zu diesem Zeitpunkt eine Aussage über die alleinige Wirksamkeit von DTIC nicht mehr möglich war. Das ist immer dann so, wenn ich effektive Postprogressionstherapien zur Verfügung habe.

Aber wenn wir uns hier jetzt einfach methodisch lösen und das aus der klinischen Sicht betrachten, dann ist doch relativ klar, dass die Effektivität von DTIC so vielfach und so umfänglich in der Literatur evaluiert wurde, dass wir bezüglich der geringen Effektivität von DTIC überhaupt gar keine Zweifel haben. Ich kann grundsätzlich die Diskussion nachvollziehen, dass man sich gelegentlich methodisch schwertut, mit dem Standard of Care zu vergleichen, wenn die Datenlage diesbezüglich schwieriger ist. Mit dem DTIC haben wir praktisch mehr als 20 Jahre Erfahrung und wissen eigentlich um die geringe Effektivität, die wir ja in vielen Studien – auch in Zulassungsstudien – versucht haben zu vergleichen, bzw. bis 2010 ist es niemals gelungen, überhaupt eine Überlegenheit gegen DTIC nachzuweisen. Hier haben wir fast eine Verdoppelung der Überlebenszeit im Vergleich zu Metaanalysen, die wir zu DTIC zur Verfügung haben, im Vergleich zu methodisch korrekt durchgeführten Cochrane-

Reviews zum DTIC, sodass ich Diskussionen zur Postprogressionstherapie und zur Verzerrung aus klinischer Sicht, muss ich sagen, eigentlich für völlig irrelevant halte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, dann Herr Ermisch.

Frau Teupen: Ich habe zwei Fragen. Zum eine schreiben Sie in Ihrer Stellungnahme, dass die Lebensqualität anhand des EQ-5D vom IQWiG nicht eingeschlossen wurde. Vielleicht können Sie etwas aus Ihrer Sicht dazu sagen und auch zu den unterschiedlichen Datenzeitpunkten, die vom IQWiG nicht herangezogen wurden, auch bezogen auf die Mortalität.

Dann eine Frage zum Nebenwirkungsprofil – Sie hatten das kurz angedeutet – und vielleicht auch zu den Zahlen von Neutropenien. Da scheint es ja ein besseres Profil für Dabrafenib zu geben. Wenn Sie dazu noch ein paar Ausführungen machen könnten, wäre das schön.

Herr Dr. Hammerschmidt (GlaxoSmithKline): Wir haben – das ist richtig – in der BREAK-3-Studie mit zwei Messinstrumenten Lebensqualität erfasst, und zwar einmal mit dem EQ-5D, den Sie ansprechen. Dieser umfasst Dimensionen der Lebensqualität und einen Nutzwert. Insbesondere der Nutzwert zeigt eigentlich, dass sich die Lebensqualität, die ja schon gut war, wie Herr Professor Hauschild gesagt hat, und innerhalb der Studie in beiden Armen stabil geblieben ist, leicht verbessert hat und sich dann zum Zeitpunkt des Progresses – wobei zu berücksichtigen ist, dass immer vor der Durchführung der Studiervisite gefragt worden ist – verschlechtert hat, allerdings nicht signifikant; dazu, das zu zeigen, ist die kleine Studie auch nicht geeignet. Diese Daten, gerade zu dem Nutzwert, wurden vom IQWiG nicht angeschaut. Man muss dazu sagen: Wir sehen beim EORTC-Fragebogen zu zwei Zeitpunkten bei der emotionalen Funktion einen statistisch signifikanten Vorteil für Dabrafenib gegenüber DTIC, und zwar in den Wochen 6 und 12. Auch bei einigen Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit und Durchfällen sind Vorteile, die erfasst worden sind, statistisch signifikant und auch in einem Bereich, der gemäß einer Validierung aus den 90er-Jahren dieses Fragebogens auch von Patienten als relevant angesehen wird.

In einer zweiten Frage hatten Sie zur Neutropenie gefragt; dazu gebe ich erst einmal weiter.

Frau Dr. Lilla (GlaxoSmithKline): Neutropenie ist – ich habe jetzt gerade geblättert – im Vergleich zu DTIC deutlich seltener aufgetreten. Wir hatten nur einen Fall von Neutropenie des Schweregrads III und keinen einzigen Fall von febriler Neutropenie in der Studie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, wollten Sie auch etwas zu dem „nicht angeschaut“ sagen? Dann würde ich Sie vornehmen. – Also Herr Wörmann und Frau Wieseler dazu, dann Herr Ermisch.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte kurz auf das Nebenwirkungsprofil eingehen; Sie, Frau Teupen, hatten ja danach gefragt. Wir haben inzwischen Erfahrungen mit BRAF-Inhibitoren auch bei anderen Erkrankungen. Das ist Off-Label-Use, aber man hat damit inzwischen relativ breite Erfahrungen. Das ist eine völlig andere Welt als die Chemotherapie mit Dacarbazin. Das kann man gar nicht miteinander vergleichen. Ich glaube, wir würden BRAF-Inhibitoren einsetzen, wenn sie gleich wirksam wie DTIC wären, und die Patientenpraxis zeigt das: Es macht einen Unterschied, ob man intravenöse Chemotherapie mit hoher Neutropenierate oder eine Tablette kriegt, bei der die meisten nicht merken, wie das Nebenwirkungsprofil ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler zu dem „nicht angeschaut“.

Frau Dr. Wieseler: Wir haben bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität leider ein Problem, was wir sehr häufig sehen: Die Planung für diesen Endpunkt und die Auswertung dieses Endpunktes sind unzureichend. Wenn Sie sagen, Sie haben an Woche 2 und an Woche 6 bei diesen und jenen Skalen einen statistisch signifikanten Vorteil, dann kann ich das bestenfalls als Data-Mining bezeichnen. Sie haben in Ihrem Protokoll nicht festgelegt, wie Sie die Lebensqualität auswerten wollen. Wir haben daraufhin den längsten beobachteten Zeitraum für unsere Bewertung ausgewählt und mit einem bestimmten statistischen Verfahren ausgewertet, das für fehlende Werte adjustiert. Die Auswertungen sind zum Zeitpunkt des Progresses tatsächlich mit einer weiteren Verzerrung belastet, weil Sie so unterschiedliche Beobachtungszeiten in der Auswertung haben. Das können Sie überhaupt nicht mehr kontrollieren. Da beliebig statistisch signifikante Ergebnisse herauszupicken, halten wir nicht für geeignet.

Was den EQ-5D und den Nutzwert angeht, gehen wir davon aus, weil das in der Regel der Standard ist – das ist im Dossier leider nicht genau beschrieben –, dass Sie die Ergebnisse, die Sie bei den Patienten abfragen, mit einem Tarif in diesen Nutzwert umwandeln; wahrscheinlich handelt es sich um den Tarif der Normalbevölkerung aus Großbritannien. Damit ist das keine Einschätzung des Zustands der Patienten durch die Patienten selbst, sondern eine Einschätzung durch Dritte, und diese Einschätzung – das wissen wir einfach aus umfangreicher Forschung – unterscheidet sich häufig von der der Patienten. Deshalb haben wir diese EQ-5D-Ergebnisse nicht herangezogen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hennig.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Ich möchte insbesondere zu dem Punkt Data-Mining Stellung nehmen. Erst einmal möchte ich zur Klarstellung hervorheben: Wir haben bei den Lebensqualitätsmessungen keine Messungen an Woche 2 vorliegen. Es liegen Messungen an Woche 6, an Woche 12 und an Woche 15 vor. An Woche 2 gab es also überhaupt keine EQ-5D-Messungen. Wir haben uns bei unserer Auswertung auf die Zeitpunkte konzentriert, zu denen wir auch noch entsprechende Fallzahlen vorliegen hatten, die eine valide Auswertung ermöglichten. Sie müssen ja bedenken, dass durch das Studiendesign die Hälfte der Patienten im DTIC-Arm, die im Schnitt nur 2,7 Monate progressionsfreies Überleben hatten, gar nicht mehr an Woche 15 Studienteilnehmer waren, weil sie schon wegen eines Progresses ausgeschieden sind. Dementsprechend war unser Ansatz der, uns nicht datengetrieben, sondern getrieben durch die Evidenz, die verfügbar ist, primär auf die Zeitpunkte nach 6 und nach 12 Wochen zu konzentrieren, und wir haben auch bei den von Ihnen vorgeschlagenen Nachanalysen unter Berücksichtigung einer anderen Methodik - Hedges g für die Eingeweihten – nicht nur signifikante Effekte bei der Lebensqualität bezüglich Übelkeit und Erbrechen gesehen, sondern auch relevante aufgrund des Hedges- g -Kriteriums. Von daher möchte ich noch einmal klarstellen, dass wir uns nicht die Sachen herausgepickt haben, die ins Bild passen, sondern uns die Sachen angeschaut haben, bei denen wir auch eine entsprechende Evidenz haben.

Zum Thema EQ-5D und den Nutzwerten spricht mein Kollege Herr Hammerschmidt.

Herr Dr. Hammerschmidt (GlaxoSmithKline): Es ist richtig: Da wurde eine Tarif genommen. Neben dem wurde aber auch dargestellt, wie entsprechend dem EQ-5D die Patienten ihre Gesundheit auf der visuellen Analogskala einschätzen. Das ist ja auch die Grundlage für diese Tarife. Insofern wurde auch direkt von den Patienten erhoben, wie sie ihren Gesundheitszustand auf einer Skala anhand der visuellen Analogskala einschätzen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hauschild, auch noch zur Lebensqualität.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ich erwähnte ja vorhin schon, dass ich nicht der Meinung bin, dass bei einem Design, wo asymptomatische Patienten in die Studie eingeschlossen werden, bei der Lebensqualität ganz groß zu punkten ist; denn wir können die Lebensqualität mit jeglicher Therapie eigentlich nur verschlechtern, wenn man asymptomatisch ist und 100-prozentige Lebensqualität bei Studienbeginn hat. Also, das ist relativ schwierig. Das müsste man in einem ganz anderen Setting testen, nämlich dann, wenn die Patienten wirklich symptomatisch sind, und dann kann man auch über die Veränderung der Lebensqualität in Form von Signifikanz reden. Aber ich denke, viel relevanter ist die Verträglichkeit; die hat ja auch etwas mit Lebensqualität zu tun. Im DTIC-Arm und im Dabrafenib-Arm hatten je 27 Prozent der Patienten eine Therapieunterbrechung aufgrund von Nebenwirkungen, bei Dosisreduktionen waren es 18 vs. 17 Prozent, also auch identisch zwischen beiden Armen, und die Therapieabbruchrate betrug – ich denke, das sagt wirklich alles – 3 Prozent bei DTIC- und 3 Prozent bei Dabrafenib-behandelten Patienten; das heißt, 97 Prozent, um es mal positiv auszudrücken, haben die vorgesehene Therapie durchgeführt. Ich denke, das spricht auch dafür; denn das ist eine der niedrigsten Therapieabbruchraten, die wir jemals in randomisierten Studien hatten. Ich erinnere an eine andere randomisierte Studie mit einer Abbruchrate von 25 Prozent und mehr, auch beim metastasierenden Melanom. Auch das sagt, wie ich denke, etwas zur Verträglichkeit aus.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hennig, noch ergänzend.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Ich würde zu diesem Aspekt gerne noch ergänzend hinzufügen, dass wir uns auch im Bereich der Nebenwirkungen die Signale genauer angeschaut haben, die wir aufgrund der Lebensqualitätsauswertungen gesehen haben, insbesondere im Hinblick auf Übelkeit und Erbrechen, zweifellos auch ein sehr patientenrelevanter Endpunkt. Diese Ergebnisse konnten bei der Adverse-Events-Auswertung auch in der Form bestätigt werden, dass unter der DTIC-Behandlung 76 Prozent der Patienten betroffen waren, während im Dabrafenib-Arm 31 Prozent betroffen waren, sodass da die Rate circa um den Faktor 3 reduziert wurde. Wenn man darüber hinaus auch noch die unterschiedliche Beobachtungszeit ins Spiel bringt, die ja circa um den Faktor 1,5 bis 1,6 in dem Dabrafenib-Arm länger war – das wurde ja auch schon erwähnt –, ergibt sich dadurch sogar eine Reduktion um den Faktor 4, das heißt, der Anteil der Nebenwirkungen wird auf ein Viertel reduziert. Die Signale zur Lebensqualitätsauswertung passen also auch mit den Signalen aus der Adverse-Events-Auswertung sehr gut zusammen, die aus unserer Sicht auch in höchstem Maße patientenrelevant sind. Darauf wollte ich hier noch einmal hinweisen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Herrn Ermisch und dann Herrn Rasch.

Herr Dr. Ermisch: Ich möchte nach der langen Diskussion zum Thema Cross-over und Surrogatvalidierung auf den Punkt der direkten Patientenrelevanz des Progresses zurückkommen. Wenn ich es nicht ganz falsch gelesen habe, gab es neben der Änderung des Protokolls zum Cross-over auch noch die Ergänzung des Protokolls, dass Patienten, bei denen trotz Progresses ein weiterer Profit der Behandlung mit Dabrafenib bestand, im Dabrafenib-Arm bleiben konnten. Als ich das gelesen habe, habe ich mich gefragt, wie dann die Patientenrelevanz des Endpunktes Progress einzustufen ist, wenn die Patienten trotz Progresses noch von der Therapie profitieren, quasi draufbleiben?

Herr Dr. Dethling (GlaxoSmithKline): Das ist eine sehr gute Frage. Zu einem schnellen Wechsel auf eine Nachfolgetherapie nach Dacarbazin/DTIC – das sagen uns auch die Experten – gibt es keine Alternative, weil ja schon eine wirksame Therapie danach zur Verfügung steht. Unter den BRAF-Hemmern, die ja doch sehr viel länger wirken, scheint es in der Tat so zu sein, dass die Erkrankung

nicht sofort in den Progress übergeht, sondern dass es eine Übergangsphase gibt, in der vielleicht irgendwo eine neue Metastase auftritt, aber der Rest noch unter Kontrolle ist. Wir haben so viele Fragen von Prüfarzten im Laufe der Studie bekommen, ob sie nicht diese Patienten weiterbehandeln können, weil die noch profitieren würden, dass es das fünfte oder sechste Amendment dann erlaubt hat. Das hat aber sozusagen an der Auswertung der Studie nichts weiter geändert. Ich denke, das ist eine Besonderheit dieser BRAF-Hemmer, dass sie schon eine ziemlich lange Wirkung zeigen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schadendorf zu der Fragestellung, bitte.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Die Möglichkeit der Behandlung nach einer festgestellten Progression ist etwas Besonderes. Das hängt letztendlich auch mit den Definitionen, was Progression ist, zusammen, die ja in den RECIST-Kriterien klar festgelegt sind, zum Beispiel das Auftreten von neuen Metastasen. Wenn zum Beispiel eine einzelne neue Metastase auftritt, ist es klar als eine Progression definiert.

Wenn diese Metastase zum Beispiel an einer Lokalisation auftritt wie beispielsweise der Haut oder auch als eine singuläre Metastase im Hirn, dann gibt es sehr effektive Möglichkeiten, diese isolierte Metastase zu behandeln und den gesamten Nutzen der Therapie für die restliche Systemerkrankung zu erhalten. Die Art und Weise des Progresses ist ein klein bisschen anders als bei vielen anderen Chemotherapien; es ist praktisch eine Minimal Progressive Disease, der einfach erfahrungsgemäß klinisch bei etwa 20, 25 Prozent der Patienten zu beobachten ist. Hier kommt es eben nicht zu einer explosionsartigen weiteren Ausbreitung der Erkrankung, sondern der Tumorfortschritt ist entweder auf eine einzelne Läsion beschränkt, oder es erscheint eben nur sehr wenig zusätzliche Tumormasse neu, die anderweitig zu kontrollieren ist, zum Beispiel durch Chirurgie oder Strahlentherapie, und der Gesamtnutzen ist für den Patienten durch eine Fortführung der Therapie aufrechtzuerhalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu noch Herr Hennig, bitte.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Ich möchte einen kleinen statistischen Aspekt dazu noch ergänzen. Ja, es gab diese Patienten, die Sie angesprochen haben, die nach Progress weiter Dabrafenib erhalten haben, aber es gab keinen Effekt auf die Auswertung, weil sie natürlich zu dem Zeitpunkt durchgeführt wurde, als der Progress stattgefunden hat. Von daher gab es da also keine Beeinflussung auf die primäre Auswertung des PFS.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Herr Ermisch.

Herr Dr. Ermisch: Fasse ich das so richtig zusammen, dass zwar die RECIST-Kriterien für den Progress gewählt wurden, Sie sie aber eigentlich bei diesen Patienten als nicht relevant einstufen, da unter den BRAF-Hemmern die RECIST-Kriterien nicht aussagekräftig sind, da sie nur einen minimalen Progress andeuten und damit keine Patientenrelevanz besitzen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte diese Zusammenfassung entweder bestätigen oder widerlegen? – Dann fangen wir mit Herrn Dethling an und dann Herr Hauschild.

Herr Dr. Dethling (GlaxoSmithKline): Herr Ermisch, ich kann Sie in diesem Punkt jetzt nicht widerlegen. Wenn Sie es so sehen, dann gibt es solche Fälle. Es gibt Patienten, bei denen es offenbar Sinn macht, sie über den Progress hinaus mit der Therapie zu behandeln. Das gibt es bei den BRAF-Hemmern; dass es das bei Dacarbazin gibt, wage ich zu bezweifeln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hauschild.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ich möchte das aus Sicht des Klinikers kommentieren. Ich glaube, so formal ist das gar nicht, wie es sich hier anhört. Natürlich gelten für alle Tumoren die gleichen RECIST-Kriterien. Wenn es im Protokoll so drinsteht, gelten sie nach wie vor. Also ich denke nicht, dass man hier für „targeted therapies“ eine Ausnahme bilden sollte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nicht bilden sollte, sondern gebildet hat.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Absolut. – Ich sage jetzt einmal aus klinischer Sicht, wie das Ganze zustande kommen kann. Wir haben einen Staging-Termin vereinbart, der radiologische Befund dauert zwei Wochen. Das gibt es bei uns durchaus, weil keiner befinden kann, bis wir den schriftlichen Befund haben. Was macht man in der Zeit, in der man das Ergebnis noch nicht hat? Man führt die Therapie fort, gerade wenn der Patient nicht massiv progredierend und symptomatisch ist. Das heißt, hier kann es zu einer Verlängerung der Therapie kommen.

Auch ein zweites Szenario ist relativ einfach beschrieben: Die Patienten selbst sagen: Mir geht es gut unter der Therapie und ich habe eine einzige neue Läsion, meinerwegen eine Hautmetastase, entwickelt. – Nach RECIST bedeutet das, dass es Progress der Erkrankung ist. Jede neu aufgetretene Metastase ist Progress der Erkrankung. Aber die anderen Metastasen können durchaus in Remission gegangen sein, bei Leber und Lunge also rückläufig sein. Bei so einem Patienten würde man als Kliniker ungern die Therapie beenden – sie wird fortgeführt. Auch in der heutigen Situation würden wir das immer so machen: mit jedem Medikament fortführen. Und das Gleiche gilt aus meiner Sicht heraus für DTIC. Das heißt, auch dort würden Sie die Therapie in Zweifelsfällen fortführen, wenn der radiologische Befund nicht eindeutig ist. Das heißt, es wird immer solche Grenzfälle geben, wo jegliche Therapie fortgeführt wird. Ob vielleicht diejenigen beim DTIC mehr davon überzeugt sind, dass es nicht wirkt, und beim Dabrafenib mehr, dass es wirkt, das bleibt jedem selbst belassen. Aber das ist die klinische Situation. Ihre Frage ist aber sehr gut, weil uns das natürlich auch gewundert hat, dass es doch 20 Prozent waren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Unsere Anmerkung geht in die Richtung der Frage von Frau Teupen und dem Umgang mit dem EQ-5D. Das haben wir schon in unserer Stellungnahme hinreichend beschrieben. Der neue Umgang mit dem EQ-5D-Index und dem EQ-5D-VAS hat uns verwundert, denn diese Endpunkte wurden im Rahmen der frühen Nutzenbewertung vom IQWiG durchaus berücksichtigt und als patientenrelevante Endpunkte eingeschlossen. Für den G-BA selbst war der EQ-5D-Index in einem Verfahren sogar – das war das Verfahren zu Ivacaftor – der ausschlaggebende Endpunkt.

Ich stimme in einem Punkt Frau Wieseler natürlich zu: Der EQ-5D-Index basiert auf einem „tariff“; das stimmt. Ich sehe allerdings ein Problem beim Umgang mit diesem Endpunkt. Es wurde in diesem Raum einmal der Vorwurf geäußert, die Hersteller und die Zulassungsbehörden würden die Lebensqualitäten nicht hinreichend berücksichtigen. Die EMA hat diese Endpunkte im EPAR sehr wohl aufgegriffen, auch den EQ-5D-Index. Die Fragestellung der EMA mag nicht zu 100 Prozent kongruent sein zu der in der frühen Nutzenbewertung, aber es ist sicherlich keine gesundheitsökonomische Evaluation. Insofern würde ich schon den EQ-5D-Index als patientenrelevanten Endpunkt sowohl im Rahmen der Zulassung als auch im Rahmen der frühen Nutzenbewertung sehen.

Die Beschreibung in der frühen Nutzenbewertung, warum man den EQ-5D nicht akzeptiert hat, ist relativ kurz. Man schreibt, das sei ein Nutzwert und damit kein eigentlicher Nutzenparameter. Wir haben uns mit diesen Begrifflichkeiten ein bisschen schwergetan. Nutzenparameter haben wir im IQWiG-Sprachgebrauch noch nicht so häufig angetroffen. Nutzwert als Begriff steht sehr wohl auch im Me-

thodenpapier des IQWiG, und zwar zur Kosten-Nutzen-Bewertung. Ich lese einfach mal die ein, zwei Sätze daraus vor:

In seiner weiten Bedeutung umfasst der Begriff „Nutzen“ nicht nur die Gesundheits-effekte einer Intervention per se, sondern berücksichtigt auch den Wert, den der Patient diesem Effekt zuschreibt (sogenannte Nutzwerte/Utilities). Diese Nutzwerte können zur Gewichtung von Effekten genutzt werden und hierdurch die Bedeutung eines Effektes aus Sicht der Betroffenen erhöhen oder reduzieren.

Also, wenn das nicht ein patientenrelevanter Endpunkt ist, dann weiß ich auch nicht weiter.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Den entscheidenden Punkt haben Sie selbst zitiert. Es geht darum, ob ein Patient diesen Gesundheitszustand bewertet oder nicht. Das ist ja hier explizit nicht passiert – das ist noch einmal bestätigt worden –, sondern es ist der Tarif der Allgemeinbevölkerung verwendet worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Hammerschmidt und dann Herr Dintsios.

Herr Dr. Hammerschmidt (GlaxoSmithKline): Es stimmt, es ist einmal der Tarif verwendet worden, aber einmal auch in diesem Rahmen des EQ-5Ds die visuelle Analogskala, die vom Patienten selbst ausgefüllt wird. Insofern wurden auch – beide Daten sind dargestellt – patientenerhobene Daten verwendet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dintsios, bitte.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich greife auf, was Frau Wieseler vorhin gerade geschildert hat. Zuerst steht in der IQWiG-Bewertung wortwörtlich, dass es sich um Nutzwerte handelt, die per se einen Nutzenparameter darstellen. Die Frage ist jetzt für Frau Wieseler ein Argument, das für den einen Teil dieser Nutzwerte gilt, dass bei der Erhebung sozusagen im Rahmen eines Time-Tradeoff – ich gehe davon aus: bei der englischen Bevölkerung, weil das ein britischer Tarif war – hier quasi die Präferenzen der Allgemeinbevölkerung hinterlegt sind. Bei der VAS gilt das nicht. Aber ich frage zurück an das IQWiG: Wie würde man damit umgehen, wenn Time-Tradeoff- oder Standard-Gamble-Verfahren angewendet würden?

Die zweite Frage ist: In welchem der Lebensqualitätserhebungsinstrumente überhaupt per se wird jemals die Wertbestimmung der Lebensqualität patientenseitig erhoben? Die anderen Lebensqualitätserhebungsinstrumente sind reine psychometrische Konstrukte. Da fragen Sie doch den Patienten auch nicht, was er mit dem Ergebnis anfangen kann und wie er das selber zu- oder einordnet. Das ist in Wahrheit noch intransparenter. Und nur zur Erinnerung: Der Nutzwert basiert auf einer Theorie, für die der Nobelpreis vergeben wurde, der Erwartungsnutzentheorie, der Random Utility Theory. Er ist damit theoretisch fundierter als Teile der psychometrisch basierten Lebensqualitäts-Erhebungsinstrumente.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dintsios. Der Nobelpreis als solcher ist sicher ehrenvoll, Obama hat auch einen bekommen, ob jetzt dadurch wirklich Evidenz zu generieren imstande ist, das wage ich hier einmal zu bezweifeln. Aber egal.

Wir haben Herrn Wörmann und dann Frau Wieseler, und dann würde ich gerne kurz auf die Patientenzahlen eingehen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir machen uns jetzt unbeliebt. Ich finde trotzdem, dass eine Schwachstelle dieser Studie die Patient-reported Outcomes sind. Da gibt es viele Studien, die deutlich besser aufgestellt sind. Das ändert nichts für uns an der Gesamtbewertung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das haben Sie auch geschrieben in der Stellungnahme. – Frau Wieseler, zwei Sätze noch, und dann schauen wir uns die Patientenzahlen an.

Frau Dr. Wieseler: Ich glaube, es geht jetzt hier zu weit, den Unterschied zwischen Lebensqualität und Utilities zu diskutieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wobei wir noch viel Zeit haben. Aber besser ist, wenn Sie es nicht machen.

Frau Dr. Wieseler: Also, die Zeit würden wir damit ohne Weiteres rumkriegen. Wir haben noch zwei andere Fragen.

Ich glaube, diese Unterschiede und ihre Berechtigungen hier zu diskutieren, würde zu weit führen. Dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität die Beschreibung des Einflusses der Erkrankung auf die Lebenswirklichkeit des Patienten darstellt und per se patientenrelevant ist, steht, glaube ich, nicht infrage.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. Sie haben gesagt, Sie haben noch zwei andere Fragen.

Frau Dr. Wieseler: Zum einen eine Frage zu der Auswertung der unerwünschten Ereignisse. Sie haben ja ganz richtig darauf hingewiesen, dass wir da Probleme beschrieben haben, weil wir einfach unterschiedliche Beobachtungszeiten haben und damit die naiven Proportionen so nicht aussagekräftig sind. Wir haben vorgeschlagen, dass man das Problem durch eine Time-to-Event-Analyse heilt. Sie haben jetzt das Inzidenzdichteverhältnis vorgelegt. Dazu haben wir in unserem Bericht geschrieben, dass wir das eigentlich nur bei sehr kleinen Raten für aussagekräftig halten. Deshalb vielleicht meine Frage an Sie: Warum haben Sie diese Auswertung gewählt? – Die zweite Frage würde ich gerne im Anschluss stellen.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Das ist eine berechtigte Frage. Wir haben uns bei der Auswertung mit den Inzidenzdichte-Ratios auch an Ihren Ausführungen orientiert. Sie hatten ja in der IQWiG-Stellungnahme dieses Verfahren angeführt, zwar auch auf die Limitationen hingewiesen, haben das aber auch als adäquate Auswertungsmöglichkeit gesehen, die nach unserer Auffassung letztendlich auch diese unterschiedlichen Gewichte mit berücksichtigt. Letztendlich läuft es bei diesen Verfahren ja darauf hinaus, dass Sie die einzelnen Häufigkeiten bezüglich der Beobachtungszeit gewichten. Dementsprechend haben wir diese Verfahren auch angewendet.

Das Alternativverfahren, das Sie vorgeschlagen haben, also eine Time-to-Event-Analyse durchzuführen, ist aus methodischer Sicht sicherlich eine interessante Alternative, aber aus Patientensicht ist es, wie wir meinen, nicht nur entscheidend, wann ein Ereignis auftritt, sondern auch, wie viele Ereignisse auftreten und wie viele Patienten von den Ereignissen betroffen sind. Deswegen haben wir diesem Verfahren, das wir angewendet haben, mehr Bedeutung zugemessen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. Wie gesagt, die Limitationen, die insbesondere bei höheren Raten bestehen, sind einfach noch einmal zu diskutieren.

Meine zweite Frage. Wir haben die Frage des Gesamtüberlebens ja nach wie vor nicht wirklich geklärt, auch nach der Surrogatvalidierung nicht. Ich denke, dass Sie aufgrund des Studiendesigns, das Sie angelegt haben, diese Problematik voraussehen konnten. Meine Frage deshalb: Haben Sie erwogen, zu dem Zeitpunkt, als Vemurafenib verfügbar war, eine direktvergleichende Studie zu machen? Eine aktiv vergleichende Studie gegen Vemurafenib wäre ja die andere Möglichkeit, um den Überlebens effekt Ihres Präparates zu beschreiben. Dann könnte man sehen, ob Sie ein vergleichbares Überleben haben oder Vor- oder Nachteile bezüglich des Überlebens. Sie hätten in dieser Studie auch die postulierten Vorteile, was die unerwünschten Ereignisse angeht, adressieren können. Meiner Kenntnis nach gibt es eine solche Studie nicht. Die Frage ist: Warum nicht, und planen Sie solch eine Studie? Damit könnten Sie den Patienten Auskunft darüber geben, was eine Behandlung mit Dabrafenib für ihr Überleben bedeutet.

Herr Dr. Dethling (GlaxoSmithKline): Frau Wieseler, das wäre in der Tat eine theoretische Möglichkeit gewesen. Allerdings war zu dem Zeitpunkt, zu dem Vemurafenib zugelassen war, diese Studie schon fertig, und vermutlich würden wir dann hier mit einer noch nicht ganz ausgewerteten Vergleichsstudie sitzen. Die Vergleichsstudie ist aber nicht gemacht worden. Wir haben stattdessen eine andere Substanz studienparallel untersucht und haben auch schon Weiterentwicklungen gemacht. Insofern haben wir uns dafür entschieden, quasi die Therapie weiter voranzutreiben, und haben jetzt keine Vergleichsstudie gemacht; denn die Daten waren uns so vergleichbar, dass sich aus Sicht von GSK das vielleicht für die Patienten nicht so unbedingt gelohnt hätte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schadendorf und dann Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Vielleicht noch zur Dynamik der Entwicklung in dem Feld. Wir haben ja vorhin von der Problematik gesprochen, dass die BREAK-3-Studie in ihrem Design quasi ein bisschen eingeholt wurde von den Ergebnissen der ersten BRIM-3-Studie und der Problematik, die sich aus ethischen Gründen ergeben hat. Sie haben recht, auch aus wissenschaftlicher Sicht wäre es interessant gewesen, einen Vergleich zwischen beiden Substanzen zu haben, nicht nur, was die Wirkung angeht, sondern auch, was das Langzeitüberleben und das Nebenwirkungsspektrum angeht. Allerdings ist, wie gesagt, die Entwicklung so dramatisch schnell – inzwischen gibt es ja Phase-II-Daten in der Kombination von Dabrafenib mit einem MEK-Inhibitor, mit Trametinib –, dass sich GSK offensichtlich entschieden hat, nicht Monotherapie Vemurafenib gegen Monotherapie Dabrafenib praktisch zu überprüfen, so wie das Ihr Wunsch aus methodischer Sicht war, sondern die möglicherweise neue Standardtherapie, die Kombination von Dabrafenib mit Trametinib, im Vergleich zur Monotherapie einmal mit Dabrafenib und einmal in einer zweiten unabhängigen Phase-III-Studie mit Vemurafenib zu prüfen. Erste Ergebnisse aus dieser Studie werden irgendwann im Laufe dieses Jahres möglicherweise zur Verfügung stehen, aber die entsprechen dann quasi dem neuen Standard, eine Monotherapie mit einem BRAF-Inhibitor, gegen möglicherweise dann den neuen Standard, nämlich einer Kombination von BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor. Somit würden wir die BRAF-Inhibitoren derzeit als den aktuellen Therapiestandard für alle Patienten mit V600E-Mutation sehen, so wie es auch in der S3-Leitlinie niedergelegt ist und von Herrn Professor Hauschild schon entsprechend zitiert wurde, werden aber möglicherweise zukünftig, in etwa zwölf Monaten, von einem neuen Therapiestandard für diese Patienten berichten können und müssten hier wahrscheinlich auch darüber diskutieren, nämlich über die Kombination von BRAF- plus MEK-Inhibitor, die dann erneut eine Überlegenheit zu möglicherweise beiden BRAF-Inhibitoren demonstrieren kann – unzweifelhaft hoffentlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, bitte, und dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das, was Herr Schadendorf ansprach, ist genau der Punkt. Des Weiteren steht das zweite zugelassene Arzneimittel Yervoy[®], die ganze Immuntherapie ja auch dem BRAF-positiven Patienten zur Verfügung. Das heißt – Frau Wieseler, ich entschuldige mich hinterher bei Ihnen –, das ist eine korrekte Elfenbeinstudie, aber nicht mehr der medizinischen Realität entsprechend.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön Herr Wörmann. – Frau Müller, bitte. – Frau Müller zieht zurück. Gibt es noch Fragen zu dem Komplex? – Das ist nicht der Fall. Dann müssen wir noch kurz über die Patientenzahlen sprechen. Es war adressiert worden von Roche im Stellungnahmeverfahren, dass es hier Inkonsistenzen zwischen den Patientenzahlen gebe. Bei Dabrafenib sind wir in der Größenordnung von 2.800, während wir bei Vemurafenib bei über 5.000 liegen. Insofern müssten wir uns hier noch einmal darüber unterhalten, woraus die Unterschiede bei den Patientenzahlen resultieren könnten. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Das lässt sich relativ leicht erklären. Es gibt in der Fachinformation von Dabrafenib im Abschnitt 5.1, wenn ich mich richtig erinnere, einen Hinweis, der die Population stärker einschränkt. Auf diesem Hinweis der Fachinformation beruht diese unterschiedliche Patientenzahl.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, bitte dazu.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Es dreht sich ja tatsächlich nur um die IQWiG-Modelle. Die Modelle der pharmazeutischen Unternehmer sind grosso modo die gleichen, und es gibt eben eins, das abweicht. Wir haben versucht, das IQWiG-Modell in der Dabrafenib-Bewertung nachzuvollziehen. Da gehen Sie schon auf alle Stadien mit ein, Frau Wieseler. Ich bin jetzt nicht ganz sicher – vielleicht habe ich es jetzt auch bloß nicht richtig verstanden –, wo Sie diesen Unterschied sehen. Im Grunde werden ja alle Stadien von I bis IV auch in beiden Modellen von Ihnen herangezogen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hauschild, zunächst Sie und dann Frau Wieseler noch einmal.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Sind Sie so lieb und sagen Sie noch einmal die Zahlen, die kolportiert wurden?

Herr Hecken (Vorsitzender): Kolportiert wurde gar nichts, sondern die Zahlen stehen in der IQWiG-Bewertung. Wir haben es bei Dabra mit 2.865 und bei Vemura mit 5.191 zu tun, also eine um 50 Prozent höhere Quote.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Wir haben ja ein Register, das sehr gut geführt ist. Aus dem Register geht eine Todesfallquote von 15 Prozent bei 18.600 Melanomen in Deutschland hervor. Wenn man das einmal hochrechnet, komme ich für mich auf knapp 3.000 Patienten. Und nur die versterben ja, die eine Fernmetastasierung kriegen. Die Heilungsquote dort ist uns nicht bekannt, dürfte aber klein sein, sodass die Zahl von knapp 3.000 extrem realistisch ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: In die Patientenzahlen gehen gemäß Zulassung die Patienten der Stadien III und IV ein, und bei Dabrafenib ist es so, dass in der Fachinformation das metastasierte Stadium III ausgeschlossen wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schadendorf, noch einmal dazu.

Herr Prof. Dr. Schadendorf (ADO): Das metastasierte Stadium III ist eigentlich nur das Stadium, in dem das dazuzuzählen ist, was nicht mehr chirurgisch angebar, zu resezieren ist. Ansonsten sind im Stadium III die Patienten, die eine regionale Metastasierung haben, sprich eine Lymphknotenmetastasierung. Standard of Care ist hier die chirurgische Ausräumung dieser Patienten; danach sind die Patienten tumorfrei. Es ist dann zu erwägen, ob eine adjuvante vorbeugende Therapie durchzuführen ist, die heute nicht Gegenstand der Erörterung ist. Nur die Patienten, die chirurgisch nicht mehr angebar sind und zum Beispiel Lymphknoten bis ins kleine Becken hoch gewachsen haben, würden eigentlich unter diese Definition fallen und sind quasi auf der Grenze zum Stadium IV, weil, wie gesagt, die Ausdehnung schon so ist, dass sie nicht mehr operabel ist. Die Anzahl dieser Patienten ist verschwindend gering. Also bezogen auf die Gesamtpatientenzahl, die hier behandelt wird, macht es wahrscheinlich weniger als 5 Prozent aus.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hauschild.

Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO): Ganz kurz noch als Nachtrag. Die 5 Prozent stimmen überein mit dem, was wir in den anderen Studien hatten. Das ist in der Tat ein ganz kleiner Prozentsatz. 95 Prozent sind operabel und damit tumorfrei und kommen für eine Systemtherapie nicht in Betracht. Das sind Kandidaten für adjuvante Therapiestudien, die im Moment gerade durchgeführt werden.

Ganz kurz noch mal zu der Zahl 2.800, die ich eben nannte. Sie müssen sie natürlich durch zwei teilen wegen der BRAF-Mutationen, die bei höchstens 50 Prozent der Patienten vorliegen. Ich hatte das bezogen auf alle Patienten, die in Deutschland sind, und auf alle, die im Stadium IV sind. Bei den BRAF-Mutierten sind es dann 50 Prozent davon, sodass ungefähr 1.400 übrig bleiben würden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lilla, bitte.

Frau Dr. Lilla (GlaxoSmithKline): Ich hätte zum Verständnis eine Rückfrage an Frau Wieseler. Wir können hier gerade nicht ganz nachvollziehen, worum sich die Diskussion dreht. Das Anwendungsgebiet von Vemurafenib und Dabrafenib ist im Wortlaut identisch. Deswegen sind auch die Zielpopulationen quasi identisch und die Modelle, wie Herr Knoerzer schon sagte, geringfügig unterschiedlich.

Frau Dr. Wieseler: Ich habe die Fachinformation gerade leider nicht vorliegen, deshalb kann ich Ihnen nicht die exakte Stelle nennen, in der diese Referenz vorliegt, nach der, so wie Herr Schadendorf das beschrieben hat, diese Patienten im Stadium III, die aber noch resezierbar sind, herausgenommen werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wir werden das noch einmal nachprüfen. Ich glaube, das kriegen wir jetzt nicht heraus. Wir können auch sagen, das ist dann eben nach übereinstimmender Auffassung eine relativ kleine Gruppe, die darunterfällt, und man auf alle Fälle den Unterschied zwischen den jetzt am Schluss 1.400 und 5.000 nicht erklären kann. Das habe ich jetzt einfach einmal – iudex non calculat – kopfrechenmäßig herunterdekliniert, sodass wir an der Stelle auf alle Fälle nicht über 2.800 vs. 5.300 sprechen, sondern über eine Gruppe, die vielleicht bei 1.400, 1.500 liegt, und eine Vergleichsgruppe, die möglicherweise marginal darüber liegen könnte und jetzt unter Vemurafenib eben

die korrekte Patientenzahl wäre. Das habe ich jetzt so für mich mitgenommen. Damit müssen wir uns dann beschäftigen.

Ich sehe: Keine Fragen mehr. Dann möchte ich Ihnen noch die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht kurz zusammenzufassen. Sie müssen nicht, dürfen aber gerne. Ich glaube, wir haben hier umfänglich die Streitfragen diskutiert. – Bitte schön, Herr Dethling.

Herr Dr. Dethling (GlaxoSmithKline): Ich bedanke mich zunächst für die ganz intensive und sehr interessante Diskussion, beruhend auf Ihren guten Fragen. Ich glaube, wir haben in der Tat die Substanz, wir haben das Studiendesign und die Unsicherheiten diskutiert, die es bei den Wirksamkeitsdaten mit dem vorliegenden Design gibt. Wir haben den Aspekt Lebensqualität angesprochen, die sich nicht verschlechtert hat, und den Bereich Nebenwirkungen. Vielen Dank für diese Diskussion.

Aus unserer Sicht ist noch einmal zu wiederholen, dass wir trotz der Unsicherheiten, die das Design der Studie mit sich brachte, der Ansicht sind, dass die Gesamtschau der Evidenz, die wir haben, doch einen patientenrelevanten Nutzen erkennen lässt. – Insofern vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Es war aus unserer Sicht eine wirklich sehr spannende Diskussion.

Wir werden jetzt im Lichte der schriftlichen Stellungnahmen, der Nutzenbewertung durch das IQWiG und der Ergebnisse der heutigen Anhörung zu entscheiden haben. Einzelne Teilnehmer sehen wir ja gleich schon bei der nächsten Anhörung. Sie werden wir, wie wir eben schon gehört haben, auch in absehbarer Zeit wiedertreffen, spätestens dann, wenn es um Kombinationstherapien geht.

In diesem Sinne: Danke schön und einen schönen Resttag!

Schluss der Anhörung: 11.35 Uhr