

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Encorafenib + Binimetinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Februar 2019  
von 15.14 Uhr bis 15.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Gutzmer  
Herr Prof. Dr. Hauschild

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

Frau Dr. Hartmann  
Herr Nouvertné

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

Herr Voltzenlugel  
Herr Dr. Wilken

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

Herr Prof. Dr. Keilholz  
Frau Prof. Dr. Lüftner  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH**:

Herr Lorenz  
Herr Dr. Neckermann  
Herr Dr. Rosé  
Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Hofmann  
Herr Marquardt

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 15.14 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im Stellungnahmeverfahren Braftovi und Mektovi als Kombi zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit nichtrezesierbarem oder metastasiertem Melanom mit einer BRAF-V600-Mutation. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 21. Dezember des vergangenen Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Pierre Fabre GmbH, dann die DGHO, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, Roche Pharma, Bristol-Myers Squibb, Medac, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte das Mikrofon benutzen, den Namen und die entsendende Institution oder Unternehmen nennen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Ich komme zur Anwesenheitsfeststellung. Ich begrüße für Pierre Fabre Herrn Lorenz, Herrn Dr. Neckermann, Herrn Dr. Rosé und Herrn Dr. Schwenke, für die DGHO Herrn Professor Dr. Keilholz, Herrn Professor Dr. Wörmann – Frau Professor Dr. Lüftner ist abgemeldet –, für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie Herrn Professor Dr. Hauschild und Herrn Professor Dr. Gutzmer, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Hartmann und Herrn Nouvertné, für den BPI Herrn Voltzenlugel und Herrn Dr. Wilken, für Medac Herrn Dr. Erdmann, für Roche Pharma Frau Hofmann sowie für den VfA Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen, die Gegenstand der Dossierbewertung des IQWiG waren. Wir müssten uns über die Frage unterhalten, ob nach Ihrer Einschätzung der adjustierte indirekte Vergleich auch für die Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen für die Patientengruppe der nichtvorbehandelten Patienten herangezogen werden kann. Mit den Klinikern würde ich gerne über das Sicherheitsprofil der Kombination gegenüber anderen in diesem Therapiegebiet eingesetzten Kombinationen diskutieren. Dann müssten wir uns über die zweckmäßige Vergleichstherapie für vorbehandelte Patienten unterhalten: Welchen Stellenwert haben aus Ihrer Sicht die Immun-Checkpoint-Inhibitoren zur Behandlung von vorbehandelten Patienten mit einem BRAF-V600-positiven Melanom in der Versorgung auch im Hinblick auf die Therapiesequenz? Darüber sollten wir auf alle Fälle sprechen.

Aber zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort. Wer möchte einführen? – Herr Dr. Neckermann, bitte.

**Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte. Ich werde mich in meiner Einleitung kurzfassen und möchte Ihnen kurz meine Kollegen vorstellen. Ganz links außen sitzt Herr Michael Lorenz, er leitet bei uns die Market-Access-Abteilung, Herrn Schwenke daneben muss ich, glaube ich, nicht vorstellen, er hat uns auch bei den statistischen methodischen Analysen geholfen, links neben mir sitzt Herr Dr. Christian Rosé, er ist der Medizinische Direktor bei Pierre Fabre. Mein Name ist Kai Neckermann, ich bin der Business-Unit-Leiter Onkologie.

Herr Vorsitzender, Sie haben es bereits eingeleitet. Es geht heute um die zielgerichtete Therapie bestehend aus einem BRAF-Inhibitor Encorafenib und einem MEK-Inhibitor Binimetinib. Beide Substan-

zen sind in Kombination zur Therapie von Patienten mit BRAF-mutierten Melanomen in fortgeschrittenem oder metastasiertem Stadium zugelassen. Ich werde mich in meiner Einleitung auf drei Punkte fokussieren: die Ergebnisse der Zulassungsstudie, die Auswertung des indirekten Vergleichs, wie Sie es auch schon eingeführt haben, und die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die beiden Substanzen Encorafenib und Binimetinib wurden aufgrund ihres besonderen pharmakologischen Profils in klinischen Studien untersucht, um für Patienten eine sehr wirksame Therapieoption bei gleichzeitig gutem Sicherheitsprofil und dem Erhalt der Lebensqualität zu finden. Dies ist auch gelungen. Die Kombinationstherapie hat in der Zulassungsstudie COLUMBUS ein medianes Gesamtüberleben von fast drei Jahren erzielt. Das war der bisher höchste Wert, der für eine zielgerichtete Therapiekombination bei Melanom erzielt wurde. Gleichzeitig zeichnet sich unter der Therapie ein sehr gutes Sicherheitsprofil ab. Darüber hinaus konnte die Lebensqualität der Patienten unter der Therapie erhalten bleiben.

Die Studie wurde in einem Zeitraum durchgeführt, in dem ein BRAF-Inhibitor als Monotherapie als Standardtherapie eingesetzt wurde. In der Zwischenzeit ist die Therapieentwicklung jedoch weiter vorgeschritten. Zum aktuellen Zeitpunkt ist eine Kombination aus BRAF-Inhibitor und MEK-Inhibitor als eine der Standardtherapien zu betrachten. Es gibt jedoch keine direkt vergleichende Studie, keine Head-to-Head-Studie. Deswegen haben wir den indirekten Vergleich gewählt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie haben wir einen BRAF-/MEK-Inhibitor gewählt und hierbei Vemurafenib und Cobimetinib, weil hier mit der coBRIM-Studie Daten zur Verfügung standen, mit denen alle vier Endpunktdimensionen methodisch korrekt ausgewertet werden konnten. In diesem Vergleich zeigte die Kombination aus Encorafenib und Binimetinib Vorteile in allen Endpunktdimensionen, der Wirksamkeit, der Morbidität, der Lebensqualität und der Verträglichkeit. So war Encorafenib und Binimetinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zum Beispiel bei schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen signifikant überlegen; aber nicht nur hier, sondern insgesamt in 17 Endpunkten konnten signifikante Vorteile gegenüber der Vergleichstherapie festgestellt werden. Im Gegensatz dazu war kein einziger Endpunkt bei der Cobimetinib/Vemurafenib-Kombination statistisch signifikant vorteilhaft.

Die Analyse zeigt somit ein klares Zeichen für einen patientenrelevanten Therapiefortschritt.

Ich möchte zum Ende kurz auf die zweckmäßige Vergleichstherapie eingehen. Nach dem heutigen Stand ist die zweckmäßige Vergleichstherapie eine Kombination aus BRAF-/MEK-Inhibitoren. Sie ist leitlinien- als auch versorgungskonform und entspricht der Therapie nach Maßgabe des Arztes. Ich würde mich freuen, wenn wir diesen Punkt heute nochmals diskutieren könnten.

Ich stelle zusammenfassend fest, dass wir durch einen adäquaten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenrelevante Therapiefortschritte für die Kombination aus Encorafenib und Binimetinib hinsichtlich der Wirksamkeit, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit darstellen konnten. Aus den analysierten Daten ist nach unserer Analyse ein beträchtlicher Zusatznutzen ableitbar. – Vielen Dank.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte auf einen Punkt eingehen, den Sie eben genannt haben. Wir haben den indirekten Vergleich vorliegen, wobei auf jeder Seite jeweils eine Studie vorliegt, einmal die COLUMBUS-Studie und zum anderen die coBRIM-Studie. Dem adjustierten indirekten Vergleich liegen drei grundlegende Annahmen zugrunde. Das eine ist die Ähnlichkeit der Studien, das Zweite ist die Homogenität der Studien – auf jeder Seite des indirekten Vergleichs, die kann man hier nicht prüfen, weil wir nur jeweils eine Studie haben – und darüber hinaus die Konsistenz der Ergebnisse zwi-

schen direkter und indirekter Evidenz. Aber das können wir nicht machen, weil wir keine direkt vergleichenden Studien haben, sondern tatsächlich auf beiden Seiten eine Studie. Das ist allen klar, und das ist einfach die Situation, mit der wir umgehen müssen. Aber da man die beiden Annahmen Homogenität und Konsistenz nicht prüfen kann, bleibt am Ende tatsächlich nur die Ähnlichkeit übrig; über die muss man sich Gedanken machen. Das betrifft nicht nur die Patientenpopulation, sondern es betrifft auch die Operationalisierung der Endpunkte, die Erhebungsfrequenz der Endpunkte und hier insbesondere die Endpunkte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität und auch zur Symptomatik. Allein aufgrund der unterschiedlichen Herangehensweise in den Studien – in der einen wurde zu Beginn, glaube ich, häufiger erhoben als in der anderen – kann eine Ähnlichkeit schon infrage gestellt werden. Das war der ausschlaggebende Grund, warum wir diese Daten als nicht interpretierbar angesehen haben.

Hinzu kommt – das wird aus der Tatsache, dass wir sie nicht heranziehen, nicht sofort deutlich –, dass man sich das Verzerrungspotenzial der Studien einzeln anschauen muss. Das heißt, wenn man in der für den indirekten Vergleich unsichersten Situation, nämlich auf jeder Seite jeweils eine Studie, auch noch ein hohes Verzerrungspotenzial hat, dann bleibt am Ende des Tages nicht mehr viel an interpretierbaren Daten übrig. – Dies dazu.

Ich habe eine Frage zur Patientenpopulation; sie geht eher an die Kliniker. Es fiel auf, dass der LDH-Wert in beiden Studien deutlich unterschiedlich war. Es ist bekannt, dass das ein prognostischer Faktor ist. Ich habe die Frage, inwiefern man in einer solchen Situation auch von einem prädiktiven Faktor sprechen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Professor Keilholz.

**Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO):** Die LDH ist ein guter prognostischer Faktor. Als prädiktiver Faktor geht es hin und her. In manchen Studien zeigt sich, dass sie ein prädiktiver Faktor ist, in manchen nicht. Sie ist kein sicherer prädiktiver Faktor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Dr. Schwenke.

**Herr Dr. Schwenke (Pierre Fabre):** Genau. – Ich komme zu den Punkten, die Herr Vervölgyi schon angesprochen hat. Zunächst zum indirekten Vergleich. Natürlich ist es schwer interpretierbar, wenn man auf beiden Seiten jeweils eine Studie hat. In der Tat sehen wir bei der coBRIM-Studie, die durch den G-BA schon bewertet wurde, durchgängig durch die Endpunkte ein niedriges Verzerrungspotenzial; das haben auch wir so gesehen, und das hat das IQWiG so bestätigt. Bei der COLUMBUS-Studie sehen wir es ähnlich. Der Unterschied bei den unerwünschten Ereignissen ist, dass sie als offene Studie durchgeführt wurde. Es ist denkbar, dass es da ein hohes Verzerrungspotenzial gibt. Hier haben wir in der Tat noch einmal genauer hineingeschaut und auch in der Stellungnahme aufgeführt, dass gerade bei den unerwünschten Ereignissen, die zum Therapieabbruch geführt haben, über 70 Prozent der Patienten wegen eines schweren unerwünschten Ereignisses abgebrochen haben, was höchstwahrscheinlich so auch passiert wäre, wenn es eine verblindete Studie gewesen wäre; denn schwere unerwünschte Ereignisse führen zwangsläufig dazu. Es ist patientenrelevant, weil es ein schweres unerwünschtes Ereignis ist. Dementsprechend muss man davon ausgehen, dass es auch durch die offene Studie nicht hochgradig verzerrt ist.

Zum anderen ist es so: Sie haben die verschiedenen Operationalisierungen angesprochen. Auch da haben wir in der Stellungnahme tiefer gebohrt und bei der Diarrhö und der Appetitlosigkeit die Hazard Ratios für die Symptome aus dem QLQ-C30 den unerwünschten Ereignissen auf Preferred-Term-Ebene gegenübergestellt. Hier sieht man sehr ähnliche Hazard Ratios. Das heißt, die Effekte, die wir

in dieser Symptomatik sehen, bilden sich genau so auch in den unerwünschten Ereignissen ab. Das heißt, wir können hier explizit davon ausgehen, dass dieser Vorteil nicht ausschließlich ein Effekt aus der unterschiedlichen Operationalisierung ist; denn die unerwünschten Ereignisse werden stetig, bei jedem Visit, erhoben. Dass dann auf der einen Seite bei den Preferred Terms der gleiche Effekt passiert wie bei den Symptomen im Lebensqualitätsfragebogen, auf der anderen Seite die Operationalisierung dazu führen soll, dass man die Symptomatik nicht interpretieren kann, finde ich persönlich schwierig.

Insgesamt gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse sehr wohl interpretierbar sind. Bei den Effekten haben wir in allen vier Hauptkategorien der unerwünschten Ereignisse Hazard Ratios von ungefähr 0,5, das heißt eine Halbierung des Risikos. Das alleine damit zu begründen, dass die Studien im indirekten Vergleich sind, halten wir nicht für adäquat. Deswegen haben wir es im Modul 4 und auch in der Stellungnahme anders beschrieben. Wir sehen hier also sehr wohl den deutlichen Vorteil, der in einem Zusatznutzen mündet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Rosé, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre):** Ich würde kurz gern Stellung zu der Vergleichbarkeit der Patientencharakteristika beziehen. Sie sprachen den prognostischen Faktor LDH an. Er ist sicherlich einer der wichtigen Faktoren. In den Studien – es gibt insgesamt drei Studien, die gegen Vemurafenib verglichen haben – ist es so, dass die Patientencharakteristika doch sehr homogen sind, insbesondere wenn man auf die Stadien schaut. Etwa 60 bis 65 Prozent in allen drei Studien sind im Stadium M1c. Des Weiteren muss man sagen, dass die Outcome-Parameter der drei Studien, was den Vergleichsarm, Vemurafenib, angeht, extrem homogen sind. Sie landen für das PFS immer bei rund sieben Monaten, beim Gesamtüberleben bei rund 17 Monaten. Aufgrund dessen gehen wir schon davon aus, dass die Vergleichbarkeit bzw. die Homogenität zwischen den Studien auch in Bezug auf die prognostischen Faktoren extrem konsistent und deswegen der Vergleich valide ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzungen, eine Nachfrage, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Dass die Patientenpopulationen zumindest so hinreichend vergleichbar sind, dass man den indirekten Vergleich heranziehen kann, haben wir nicht infrage gestellt; den haben wir dargestellt und auch bewertet.

Zu den unerwünschten Ereignissen habe ich eine Nachfrage, und zwar zur Vollständigkeit und Systematik der herangezogenen Ereignisse. Ihre Schlussfolgerung beruht in diesem Fall tatsächlich auf dem Weniger von Nebenwirkungen. Das Problem in dieser Situation ist, dass Sie auf der einen Seite bei der COLUMBUS-Studie – es ist Ihre eigene Studie – alle Daten haben, bei der coBRIM-Studie sieht es gegebenenfalls anders aus. Da ist es so, dass Sie auf das zurückgreifen müssen, was vorher schon vorlag, nämlich einerseits das Dossier des Herstellers zu Cobimetinib und zweitens unsere Dossierbewertung. Damals wurden in dem Addendum zu Cobimetinib die unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse für Cobimetinib und Vemurafenib dargestellt, andererseits auch UEs mit einer Schwelle von über 20 Prozent. Das heißt, dass da gezielt die UEs unter dieser Grenze herausgegriffen worden sind, die für Cobimetinib und Vemurafenib charakteristisch sind. Das heißt, genau die, die nicht charakteristisch sind und gegebenenfalls in die andere Richtung gehen würden, sind gerade nicht da. Deswegen ist die Frage, ob man von einer hinreichenden Systematik und Vollständigkeit der Ergebnisse ausgehen kann.

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

**Herr Dr. Schwenke (Pierre Fabre):** In der Tat ist es so, wir können im indirekten Vergleich natürlich nur das darstellen, was auch für die coBRIM-Studie berichtet und publiziert ist. Da haben wir zum Glück ein Modul 4, in dem sehr viele Daten dargestellt sind. Das muss man so sagen. Es ist immer wieder schön, wenn man ein Modul 4 hat, das man für einen solchen indirekten Vergleich heranziehen kann. Ich will mich nicht wiederholen, aber wir hatten dieses Thema schon. Bei den vier Hauptkategorien, also allen unerwünschten Ereignissen zumindest deskriptiv und dann die schweren, schwerwiegenden und die unerwünschten Ereignisse, die zum Therapieabbruch führen, gibt es überall einen konsistenten Effekt, der eine Hazard Ratio von um die 0,5 zeigt. Wenn wir dann durch die Bank nur Vorteile sehen, dann mag es theoretisch sein, dass sich irgendwo noch ein Preferred Term versteckt, der einen Nachteil zeigen könnte. Aber wir haben so viele Vorteile, die Hauptkategorien, die einen solchen großen Effekt zeigen, dass man davon ausgehen muss, dass das Sicherheitsprofil hier wirklich deutlichst besser ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich darf eine Frage an die Praktiker anschließen. Sowohl die DGHO als auch die ADO hatten die Nebenwirkungsrate als signifikant niedriger eingeordnet und gesagt, auch wenn der endgültige therapeutische Effekt noch einer künftigen Bewertung vorbehalten bleibt, sehen sie da eben den entscheidenden Vorteil. Wir haben jetzt darüber gesprochen. Wir sehen eine Hazard Ratio von 0,5. Ist das, was sich hier an Tendenzen zeigt, aus der klinischen Praxis belastbar? Die spannende Frage: Ist das, was wir an Daten sehen, übertragbar auf die Patientengruppe der nicht vorbehandelten Patienten? Da können wir nicht auf die Daten aus dem indirekten Vergleich zurückgreifen. Das wären meine zwei Fragen. – Wer möchte? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben das nicht untereinander abgesprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, Sie haben das nicht abgesprochen, Sie haben es nur beide geschrieben. Das ist kein Vorwurf.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich finde solche indirekten Vergleiche schwierig und finde es schwierig, aufgrund der indirekten Vergleiche zu weitgehende Schlussfolgerungen zu ziehen, auch wenn ich es dem Hersteller gönnen würde. Wir haben uns zurückgehalten. Wir sehen ähnliche Zahlen. Die Rate der Therapieabbrüche ist in etwa vergleichbar. Wir haben schon auch wahrgenommen, dass die Nebenwirkungen vor allem Labornebenwirkungen sind; das haben wir eben schon diskutiert. Insofern sind sie für die Patienten nicht so sehr belastend. Trotzdem finde ich es schwierig, daraus sehr weitgehende Schlussfolgerungen zu ziehen.

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

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Wir haben bei den BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombinationen einmal substanzspezifische Nebenwirkungen und dann klassenspezifische Nebenwirkungen. Bei Dabrafenib/Trametinib wäre das die Pyrexie, substanzspezifisch bei Vemurafenib/Cobimetinib vor allem die Photosensitivität. Encorafenib/Binimetinib hat eigentlich keine so richtige substanzspezifische Sache, bei der man sagen würde, da ist eine Nebenwirkung, die die anderen nicht haben. Aber die teilen natürlich klassenspezifische Nebenwirkungen. Insofern ist es im Alter schon so, wenn jemand eine ausgeprägte Pyrexie unter Dabrafenib/Trametinib oder eine Photosensitivität unter Vemurafenib/Cobimetinib bekommt, dass dann Encorafenib/Binimetinib eine gute Alternative ist. Es ist eigentlich von der Therapielinie her egal, ob es in der Erstlinie bei unbehandelten Patienten oder zum Beispiel nach einer Immuntherapie in der Second Line gegeben wird. Insofern ist es eine gute zusätzliche Alternative. Für einzelne klassenspezifische Nebenwirkungen bräuchte man einen Head-to-Head-Vergleich, den

wir nicht haben. Da kann man das im Einzelfall nicht genau sagen. Bei den substanzspezifischen Nebenwirkungen haben wir auf jeden Fall einen Vorteil, weil da bei Encorafenib und Binimetinib nichts ist.

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Ich teile die Argumente, die bereits vorgetragen wurden. Noch einmal aufgemacht: Es geht um die bei mehr als 25 Prozent der betroffenen Patienten vorhandenen Nebenwirkungen in allen drei Zulassungsstudien. Da muss man schon sagen, bei 11 von 13 Terminen liegt ein wirklich deutlicher Vorteil für die Pierre-Fabre-Kombination vor, also Encorafenib und Binimetinib, und bei zweien ist es ein ganz geringer Unterschied zugunsten dieser Kombination. Wenn man also nach der Häufigkeit der Nebenwirkungen gehen würde und sich das ganz unabhängig von allen Parametern anschaut, dann muss man schon sagen, dass die Kombination besser verträglich ist. Hinzu kommt natürlich, dass wir die Kombination noch nicht so lange zur Verfügung haben und jeder individuell wenig Erfahrungen sammeln konnte, es sei denn, man war in der Studie beteiligt. Die Ergebnisse der Studie kennen wir. Es bringt nichts, anekdotisch weiter zu berichten. Was das rein quantitative Auftreten der häufigsten Nebenwirkungen angeht, ist ein deutlicher Vorteil für die Pierre-Fabre-Kombination da.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Können Sie noch einmal darstellen, wie die Strategie der Erhebung der Nebenwirkungen nach der letzten Gabe der Studienmedikation aussah, und insbesondere dazu etwas sagen, wie viele UEs in der COLUMBUS-Studie durch die Folgetherapie noch zusätzlich aufgetreten sind, die wurden in dieser Studie zumindest teilweise miterfasst?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Rosé.

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre):** Dies war ein Punkt, der in der IQWiG-Bewertung aufkam, eine unterschiedliche Operationalisierung in der Nachverfolgung von UEs, und zwar in dem Sinne, dass in beiden Studien nahezu gleich lang nachverfolgt wurde, nämlich 30 bzw. 28 Tage, es dann aber in der COLUMBUS-Studie nicht die Zensierung mit dem Beginn der nächsten Behandlung gab, sondern man theoretisch weiter berichten würde, auch wenn die nächste Behandlung in diesem Zeitfenster eingesetzt worden wäre. Das heißt, wir sprechen über einen sehr spezifischen, kleinen Abschnitt der Berichtsphase; denn wir analysieren hier letztendlich die Zeit bis zum ersten Auftreten des Ereignisses. Das heißt, es sind die Patienten, die das allererste Mal in dieser Follow-up-Phase, der Nachverfolgungsphase, ein Event haben. Wir haben es noch einmal analysiert und mit unserer Stellungnahme eingereicht. Die Werte sind durchweg unter 10 Prozent, im Kombinationsarm unter 5 Prozent. Das ist bei den UEs ein einziger Patient in der Kombination, bei den Grad-3-, Grad-4-Events sind es fünf Patienten, und bei den SUEs ist es ein einziger Patient, der in dieser Phase einen Bericht bekommen hat und so in der coBRIM-Studie nicht berichtet worden wäre.

Wir gehen davon aus, wie Herr Schwenke schon ausgeführt hat, dass wir sehr große Effekte sehen, 30 Prozent Risikoreduktion im Bereich der UEs, 50 Prozent Risikoreduktion im Bereich der SUEs und der schweren Events. Daher gehen wir davon aus, dass diese geringfügige Anzahl an Patienten, die dann noch hinzugekommen sind, diese Auswertung eigentlich nicht verzerren können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Rosé. – Weitere Fragen? – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage zu der Diskussion über die zVT. Wie sehen Sie die Rolle von BRAF- und MEK-Inhibitoren in der Erst- und Zweitlinie und in der Therapiesequenz? Diese Frage richtet sich an die Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Gutzmer.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Wir hatten eben eine ähnliche Situation bei der adjuvanten Situation. Die haben wir letztendlich hier auch. Man bespricht mit dem Patienten die Optionen, wägt im Einzelfall Vor- und Nachteile, Nebenwirkungen, Geschwindigkeit des Wirkeintritts usw. ab und entscheidet sich dann für eine zielgerichtete oder für eine Immuntherapie, aber so – das sagen wir auch in den Leitlinien –, dass wir keine generellen Empfehlungen geben, entweder mit dem einen oder mit dem anderen zu starten, weil wir einfach keine Sequenzdaten haben. Diese Studien laufen. Aber solange wir keine Evidenz haben, ist es eine Einzelfallentscheidung. Auch dies sind Gespräche, die wir mit den Patienten führen müssen.

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

**Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO):** Es gibt zwei Fragen in diesem Zusammenhang. Das eine ist die grundsätzliche Frage gezielte Therapie vs. Immuntherapie. Da gibt es keine Daten. Da fangen Vergleichsstudien an. Die andere Frage, die wir in der IOTC gerade auflegen, ist, ob man nicht mit einer gezielten Therapie einige Monate behandeln kann und dann bewusst auf eine Immuntherapie umschwenkt, um diesen langfristigen Effekt zu haben. Das sind die Konzepte, die im Moment starten. Aber da gibt es keine Daten. Das sind Verfahrensstudien, die sicherlich noch fünf Jahre dauern werden, bis valide Daten da sind.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Nachfrage. Es ging um die Rolle der BRAF-/MEK-Inhibitor-Kombination in der Second Line. In der COLUMBUS-Studie waren nur ganz wenige Patienten mit einer Immuntherapie vorbehandelt, obwohl das von den Einschlusskriterien her möglich war. Wie sind da die Erfahrungen der Kliniker? Spielt es eine Rolle, ob ich vorher eine Immuntherapie bekommen habe oder nicht?

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

**Herr Prof. Dr. Hauschild (ADO):** Die Zahl der Patienten, die eine Immunvortherapie hatten, war nur 5 Prozent im Stadium 4. Hier müssen wir unterscheiden, ob Patienten eine Immuntherapie als adjuvante Therapie hatten, darunter tumorfrei geblieben sind, ein, zwei Jahre später progredient sind, Stadium 4 werden, also zum Beispiel Leber- oder Lungenmetastasen entwickeln, und dann eine Therapie bekommen. Dann könnte man sagen, das ist eine Vortherapie. Aber es ist eine adjuvante Vortherapie. Das ist grundsätzlich zu unterscheiden von einer Vortherapie im selben Tumorstadium, das heißt bei Lungen- und Lebermetastasen. Das war ein Amendment, das in die Studie eingeführt wurde. Deswegen sind nur 5 Prozent der Patienten vortherapiert und sicherlich in der Gesamtinterpretation des Ergebnisses nicht so relevant. Aber in der Praxis sind sie natürlich sehr relevant, weil wir in Zukunft in jeder Linie mit jedem der eben beschriebenen Medikamente arbeiten können. Wir haben in der Leitlinie gesagt, First-Line-Therapie für BRAF-mutierte Patienten – nur um die geht es hier –, BRAF- und MEK-Inhibitor kombiniert geht immer, niemals die Monotherapie, und dann entweder einen PD-1-Antikörper oder Ipilimumab und Nivolumab, das hier auch schon verhandelt wurde.

Das heißt, wir haben drei Behandlungsmöglichkeiten. Je nachdem, was derjenige in der First-Line-Therapie erhalten hat und wie er auf die Therapie angesprochen hat, wird dann die nächste Second-Line-Therapie ausgesucht. Also, wenn jemand eine BRAF-/MEK-Inhibitor-Therapie hatte, wird er danach bei Progredienz sicherlich eine Immuntherapie erhalten, welche von den beiden, wird abhängig davon sein, wie derjenige im Hinblick auf Nebenwirkungen belastbar ist. Umgekehrt gilt: Bei vorheriger Immuntherapie ist die BRAF-/MEK-Inhibitor-Therapie sicherlich eine Option, die aber so in Studienform bisher nicht getestet worden ist. Hierzu wird es eine amerikanische Studie geben, die hoffentlich bald auszuwerten ist, in der die beiden Sequenzen gegeneinander getestet wurden. Also: Erst BRAF und MEK, im Vergleich randomisiert zu Patienten, die Ipilimumab und Nivolumab erhalten haben, und dann der Switch auf die jeweils andere Therapielinie bei Progress. Aber es gibt dazu noch nicht einmal irgendwelche Vordaten, sodass wir hier nur spekulieren können.

(Frau Dr. Müller: Danke!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Dr. Hauschild. – Weitere Fragen? – Keine weiteren Fragen. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen.

**Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre):** Herzlichen Dank für die heutige Diskussion und die Möglichkeit, dass wir mit Ihnen nochmals die Therapien mit Encorafenib und Binimetinib erörtern konnten. Wir haben in den drei Punkten indirekter Vergleich, Sicherheitsprofil und zweckmäßige Vergleichstherapie diskutiert. Beim indirekten Vergleich haben wir aus unserer Sicht dargestellt, dass die Daten hinreichend interpretierbar sind. Beim Sicherheitsprofil haben wir die Vorteile der Therapiekombination dargestellt. Die Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde durch die Experten von ADO und DGHO beantwortet. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie hier waren und unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 15.47 Uhr