

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ceritinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. November 2015
von 10.03 Uhr bis 11.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Holler
Frau Dr. Michels
Herr Dr. Muth
Herr Dr. Stemmer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Hanne
Herr Lieb

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Meier

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Henschel
Frau Minarzyk

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

Frau Plesnila-Frank
Herr Dr. Sickmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Glowik
Frau Zimmermann

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

Herr Dr. Knoerzer
Herr Dr. Köhler

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

Herr Prof. Dr. Griesinger
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Wolf

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.03 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens zu Ceritinib. Basis des heutigen mündlichen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September 2015, die Ihnen allen ja hinlänglich bekannt ist. Wir haben es mit einem Wirkstoff zu tun, der mit einer bedingten Zulassung zugelassen worden ist, bei dem diese im Wesentlichen mit dem im Therapiegebiet bestehenden Medical Need begründet worden ist.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben Stellungnahmen abgegeben zum einen Novartis Pharma, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, dann AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Lilly, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate und Roche sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir haben heute eine ganze Reihe von Stellungnehmern hier, die ich jetzt für das Protokoll namentlich aufrufe: zum einen Herrn Dr. Holler, Frau Dr. Michels, Herrn Dr. Muth und Herrn Dr. Stemmer von Novartis, dann Frau Dr. Hanne und Herrn Lieb von Lilly, dann Herrn Meier von medac, dann Herrn Dr. Henschel und Frau Minarzyk von Boehringer, dann Frau Plesnila-Frank und Herrn Dr. Sickmann von BMS, dann Frau Dr. Glowik und Frau Zimmermann von Astra, dann Herrn Professor Dr. Griesinger und Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO, dann Herrn Dr. Knoerzer und Herrn Dr. Köhler von Roche, dann Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom vfa sowie Herrn Professor Dr. Wolf von der AIO in der DKG. Befindet sich noch jemand unter den angemeldeten Teilnehmern, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir alle.

Üblicher Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils vor Ihrer Wortmeldung Namen, entscheidendes Unternehmen bzw. Organisation angeben, damit das auch entsprechend sauber protokolliert werden kann.

Ich würde gleich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu einigen einleitenden Bemerkungen unter Bezug auf die Dossierbewertung des IQWiG geben. Wir sollten und müssen uns heute schwerpunktmäßig sicherlich mit der aufgrund der bedingten Zulassung naturgemäß limitierten Datenlage beschäftigen. Wir sollten uns mit der Frage beschäftigen, ob aus einer offenen und kontrollierten Phase-I-Studie mit nur wenigen Patienten eine so breite Datenbasis gewonnen werden kann, dass sie ausreicht, um einen Wirkstoff breit in die Versorgung zu bringen. Wir werden uns sicherlich mit der Frage beschäftigen müssen, was jetzt auf der Basis einer bedingten Zulassung, die im Wesentlichen mit Medical Need begründet worden ist, mit Blick auf ein frühes Nutzenbewertungsverfahren an Folgerungen zu ziehen ist. Und mich würde sehr die Frage interessieren, wie weit die derzeit laufende Phase-III-Studie ist. Da ist mir im Stellungnahmeverfahren untergekommen, dass Sie im nächsten Jahr mit Ergebnissen rechnen, während die EMA erst für das Jahr 2018, wenn ich das richtig in Erinnerung habe, eine erneute Befassung mit diesem Wirkstoff ins Auge gefasst hat; das wäre für uns von einigem Interesse.

Herr Holler, Sie sind schon startklar, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Holler (Novartis): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Meine Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, ein kurzes Statement von unserer Seite zur Nutzenbewertung unseres Präparates

Ceritinib vorwegzuschicken. Ceritinib ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem, ALK-positivem, nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, die mit Crizotinib vorbehandelt wurden.

Mitte des Jahres wurde eine bedingte Zulassung durch die EMA ausgesprochen. Die Zulassung ist also beschränkt auf eine sehr kleine Population an Patienten, bei denen die Erkrankung bereits sehr weit fortgeschritten ist und die Therapieoptionen bereits weitgehend ausgeschöpft sind. In Deutschland werden gegenwärtig 70 bis 80 Patienten mit Ceritinib behandelt. Die bedingte Zulassung wurde von der Europäischen Kommission ausgesprochen, um das Arzneimittel noch vor Abschluss der laufenden Phase III den schwerkranken Patienten zur Verfügung stellen zu können.

Wir sind uns der Verantwortung sehr bewusst, die sich aus der noch begrenzten Datenlage ergibt. Selbstverständlich erfolgt ein intensives Monitoring aller verfügbaren Informationen aus dem laufenden Studienprogramm und der speziellen Verpflichtungen, die sich aus der bedingten Zulassung durch die EMA ergeben.

Weiterhin sind wir uns ebenfalls bewusst, dass eine umfangreiche Nutzenbewertung auf Basis der laufenden Phase-III-Studie gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie erforderlich sein wird. Die Rekrutierung der Studie wurde bereits abgeschlossen, und wir rechnen mit den ersten Ergebnissen Mitte 2016. Wir können gerne, Herr Vorsitzender, später noch einmal genauer Auskunft dazu geben, wie da der genaue Zeitplan ist. Selbstverständlich werden wir die Erkenntnisse dem G-BA dann unverzüglich für eine weitere Bewertung zur Verfügung stellen.

Wir sind uns auch sehr bewusst, dass zum aktuellen Zeitpunkt noch keine vergleichenden Daten vorliegen. Natürlich ergeben sich daraus Unsicherheiten für die Interpretation der Ergebnisse. Dennoch lassen sich aus unserer Sicht bereits eine Reihe von Anhaltspunkten für den Zusatznutzen von Ceritinib ableiten. Die Vielzahl der Anhaltspunkte gleichgerichteter Tendenz zum Vorteil von Ceritinib rechtfertigt nach unserer Meinung die Feststellung eines Zusatznutzens – dies natürlich bei gleichzeitiger Feststellung der vorliegenden Ergebnisunsicherheit und der Befristung bis zum Vorliegen der vergleichenden Phase-III-Daten.

Mit Ihrem Einverständnis, Herr Vorsitzender, möchte ich das Wort an Herrn Stemmer übergeben, der die Ergebnisse zum Zusatznutzen und unsere Stellungnahme kurz zusammenfassen wird.

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

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Danke schön. – Wie mein Vorredner schon festgestellt hat, ist Ceritinib zugelassen für die Behandlung des fortgeschrittenen, ALK-positiven, Crizotinib-vorbehandelten, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Das bedeutet, Ceritinib wird in der dritten Therapielinie nach Platin-basierter Chemotherapie und Crizotinib eingesetzt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie hat der G-BA die Chemotherapie mit Docetaxel oder Pemetrexed festgelegt. Für Patienten, die nicht dafür in Betracht kommen, ist Best Supportive Care der Vergleich.

Die Europäische Kommission hat Ceritinib auf Grundlage nichtvergleichender Phase-I- und Phase-II-Studien eine bedingte Zulassung erteilt. Zum Nachweis des Zusatznutzens haben wir deswegen im Dossier indirekte Vergleiche durchgeführt. Wegen des Fehlens von Daten zu Docetaxel und Pemetrexed bei Crizotinib-vorbehandelten Patienten wurden die Ergebnisse zu Crizotinib-naiven Patienten aus der Crizotinib-Studie PROFILE 1007 verwendet. Das bedeutet, Ceritinib in der dritten Therapielinie wurde mit der Chemotherapie in der zweiten Therapielinie verglichen. Da sich die Patienten in der dritten Therapielinie in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium befinden und eine schlechtere Prognose aufweisen, ergibt sich aus unserer Sicht dadurch eine Verzerrung zuungunsten von Ceritinib.

Für das IQWiG war diese Gegenüberstellung von Crizotinib-vorbehandelten und Crizotinib-naiven Patienten nicht interpretierbar. In der Stellungnahme haben wir deswegen nachgearbeitet und weitere umfassende Informationen zu den Patientencharakteristika der Studie nachgereicht. Diese zeigen aus unserer Sicht, dass die Patienten in beiden Ceritinib-Studien ein deutlich fortgeschrittenes Krankheitsstadium aufweisen und weitere Faktoren existieren, die eine Verzerrung zuungunsten von Ceritinib bewirken. Hervorzuheben ist unter anderem die Anzahl der Vortherapien. So war der Anteil von Patienten mit mindestens drei Vortherapien in den beiden Ceritinib-Studien mit je rund 56 Prozent vergleichsweise hoch. In der PROFILE-Studie hatte nämlich lediglich ein einziger Patient oder 0,3 Prozent der Patienten drei oder mehr Vortherapien. Auch war der Anteil der Patienten mit Hirnmetastasen, die ja mit einer sehr schlechten Überlebensprognose verknüpft sind, mit 71 bzw. 59 Prozent in den Ceritinib-Studien sehr hoch. Im Gegensatz dazu hatten nur 34 Prozent im Chemotherapiearm der PROFILE-Studie bereits Hirnmetastasen entwickelt. Die demografischen Faktoren beider Studienpopulationen waren dagegen gut vergleichbar.

Das bedeutet, dass sich die Patientenkollektive in einigen prognostischen Faktoren sehr unterscheiden. Allerdings ist die Verzerrung durch diese Faktoren immer zum Nachteil von Ceritinib, weshalb aus unserer Sicht ein Vergleich möglich und interpretierbar ist. Tatsächlich zieht ja auch die EMA den Vergleich mit dem Chemotherapiearm der PROFILE 1007-Studie und stellt eine therapeutische Überlegenheit von Ceritinib gegenüber Pemetrexed fest. Der indirekte Vergleich zeigt trotz dieser Verzerrung einen deutlichen Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der Chemotherapie. Beispielsweise waren die Ansprechraten unter Ceritinib mit 39 bzw. 56 Prozent um ein Vielfaches höher als bei der Chemotherapie, auf die nur 20 Prozent ansprachen. Mit 5,7 bzw. 6,9 Monaten progressionsfreiem Überleben war das PFS unter Ceritinib rund doppelt so hoch wie unter Docetaxel oder Pemetrexed, wo es nur bei drei Monaten lag.

Hervorzuheben ist auch die Wirksamkeit von Ceritinib gegenüber Hirnmetastasen. Hier hatten wir Ansprechraten von 35 bzw. 40 Prozent. Demgegenüber sind Docetaxel und Pemetrexed nicht in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu überwinden bzw. sie werden mit aktiven Efflux-Mechanismen wieder aus dem Hirn herausbefördert und können deswegen keine wirksamen Konzentrationen im Gehirn aufbauen. Damit kann Ceritinib auch dazu beitragen, Strahlentherapien zu vermeiden. Die Ganzhirnbestrahlung ist nicht nur kurzfristig belastend, sie hat auch, wie kürzlich beim ASCO-Kongress publiziert, keinen Vorteil bezüglich der Lebensqualität und des Gesamtüberlebens gegenüber Best Supportive Care.

Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie verschlechterten sich die allermeisten Krankheitssymptome, während sich unter Ceritinib eine Verbesserung der meisten Symptome einstellte. Wir haben auch eine statistische Auswertung durchgeführt. Da konnten wir sehen, dass sich statistisch signifikante Vorteile für Ceritinib unter anderem für die Symptome Atemnot, Bluthusten, Brustschmerz, periphere Neuropathie, Appetitverlust und Fatigue zeigten. Lediglich für Übelkeit, Erbrechen und Diarrhöe ergab sich ein Nachteil für Ceritinib. Das ist eine typische Nebenwirkung dieses ALK-Inhibitors und ist unseres Wissens nach medikamentös gut kontrollierbar.

Unter Chemotherapie wurde auch eine Verschlechterung der Lebensqualität beobachtet; unter Ceritinib kam es dagegen zu einer Stabilisierung der Lebensqualität. Die unter der Therapie mit Ceritinib auftretenden Nebenwirkungen sind für die Patienten bedeutend, werden jedoch überwiegend als behandelbar eingestuft und weisen nicht auf eine schlechtere Verträglichkeit von Ceritinib hin. Der Anteil der Patienten, die die Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse beendeten, war mit 7,6 Prozent bzw. 11 Prozent sogar geringer als unter der Chemotherapie.

Wegen des Cross-over in der PROFILE-Studie waren die Daten zum Gesamtüberleben nicht verwertbar. In den Ceritinib-Studien konnte ein Gesamtüberleben von 14 bzw. 16,7 Monaten erreicht werden. Die EMA bewertet dieses als klinischen Vorteil gegenüber allen anderen bisherigen Therapieoptionen. Die Ein-Jahres-Überlebensraten betragen rund 55 Prozent bzw. 67 Prozent. Mit der Stellungnahme haben wir verschiedene retrospektive Analysen vorgelegt, die für die bisherigen Optionen deutlich niedrigere Ein-Jahres-Überlebensraten zwischen 14 und 33 Prozent zeigen. Beispielsweise zeigt eine Studie ein medianes Überleben von Crizotinib-vorbehandelten Patienten unter Docetaxel oder Pemetrexed von nur 3,5 Monaten. Das mediane Überleben unter Ceritinib betrug in dieser Auswertung dagegen 14,3 Monate und war statistisch signifikant länger.

Zur Anhörung haben wir außerdem eine weitere Analyse mitgebracht, die wir im Nachgang elektronisch zur Verfügung stellen werden. Diese wurde uns freundlicherweise vom Universitätsklinikum Köln zur Verfügung gestellt. Hier zeigte sich, dass Patienten, die mit Chemotherapie behandelt wurden – das waren 21 – ein medianes Überleben von 8 Monaten erreichten; demgegenüber erreichten 19 Patienten, die sowohl mit Crizotinib als auch Ceritinib behandelt wurden, mit 35 Monaten ein statistisch signifikant längeres Überleben.

Ich würde jetzt gerne wieder an Herrn Holler übergeben.

Herr Dr. Holler (Novartis): Danke schön. – In der Gesamtschau ergibt sich nach unserem Dafürhalten also ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen auf Basis gleichgerichteter Effekte, bestätigt auch über verschiedene Analysemethoden. Gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen sich unter Ceritinib Anhaltspunkte für eine bisher nicht erreichte Verlängerung des Gesamtüberlebens, eine Verbesserung der Ansprechrate, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens sowie eine Verminderung der Krankheitssymptome und eine langanhaltende Stabilisierung der Lebensqualität. Von hohem patientenrelevanten Nutzen ist aus unserer Sicht darüber hinaus die gute Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen. Wir sind überzeugt, dass Ceritinib für die Patienten in diesem fortgeschrittenen Erkrankungsstadium eine Perspektive bietet, da die bislang verfügbaren Therapieoptionen weitestgehend erschöpft sind.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Holler, Herr Dr. Stemmer. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Erst einmal vielen Dank für die klärenden Worte. – Sie haben in Ihrer Stellungnahme neben den hauptsächlich rechtlichen Aspekten zur bedingten Zulassung zwei größere inhaltliche Punkte aufbereitet. Das eine ist der Punkt Gesamtüberleben, den Sie mit retrospektiven Analysen aus Ihrer Sicht noch einmal unterfüttert haben, und als weiteren Punkt haben Sie Symptome und Lebensqualität noch einmal adressiert, ohne allerdings dazu – zumindest habe ich das so wahrgenommen – wesentliche neue Daten vorzulegen, sondern Sie haben eher vorhandene Daten interpretiert.

Ich würde mich gerne zunächst erst einmal dem Gesamtüberleben widmen. Sie haben eben gesagt, Sie hätten mehrere retrospektive Analysen vorgelegt. Die allermeisten dieser Analysen stehen nur als Poster oder als Vortrag zur Verfügung, obwohl diese von Ihnen selbst – zumindest ist das den Postern zu entnehmen – durchgeführt oder unterstützt oder was auch immer worden sind. Insofern hat es mich erst einmal gewundert, dass Sie für solche Analysen keine Studienprotokolle und keine entsprechend ausführlichen Berichte, sondern nur Poster vorgelegt haben.

Im Grunde genommen geht auch nur eine einzige dieser Analysen, die Sie vorgelegt haben, tatsächlich konkret auf die Therapielinie und die zweckmäßige Vergleichstherapie ein; denn alle anderen ha-

ben einen Mischmasch von verschiedenen systemischen Therapien, trennen also nicht zwischen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel bzw. Pemetrexed und irgendwelchen anderen Therapien. Es gibt nur eine Analyse, die das trennt, und das ist die Analyse, zu der Sie auch ein erklärendes Beiblatt von der sogenannten Analysis Group dazugelegt haben; das ist Ihr Zitat 49. Ich habe dazu eine ganz konkrete Nachfrage.

Auf der ersten Seite dieses Beiblattes schreiben Sie zur Erklärung, dass Patienten, die einen Zweitgenerations-ALK-Inhibitor bekommen haben – ich gehe davon aus, es handelt sich um Ceritinib –, nachdem sie nach Crizotinib noch eine andere Therapie bekommen haben, aus dieser Analyse ausgeschlossen worden sind. Um es einmal verständlich zu beschreiben: Die Patienten sind mit Crizotinib vorbehandelt worden – das ist ja für Ceritinib auch die Zulassungsvoraussetzung –, danach ist welche Therapie auch immer angewandt worden, zum Beispiel eine Chemotherapie, danach ist Ceritinib angewandt worden. Patienten sind also in dem konkreten Fall, dass Ceritinib nicht unmittelbar als nächste Linie nach Crizotinib angewandt worden ist, sondern erst nach einer zwischenzeitlich durchgeführten Therapie, nicht eingeschlossen worden. Das geht zumindest aus der in dieser Anmerkung genannten Analyse hervor. Das haben Sie für die Chemotherapie allerdings nicht gemacht. Das ist natürlich eine ganz erhebliche Ungleichbehandlung dieser beiden Therapien. Könnten Sie mir erstens erläutern: Ist das richtig? Ich meine, die Fußnote lässt das so erscheinen. Und die zweite Frage ist: Warum machen Sie das denn?

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Die Analyse wurde ja nicht von uns selbst durchgeführt, sondern von unseren Kollegen auf globaler Ebene. Deswegen haben wir nicht die Detailinformationen, um die Frage zu beantworten. Wir können das aber gerne im Nachgang überprüfen. Habe ich das richtig verstanden: Sie wünschen sich eine Analyse, in der die genannten Patienten, wenn sie jetzt ausgeschlossen sein sollten, mit eingeschlossen sind?

Herr Dr. Kaiser: Es geht weniger darum, was ich mir für eine Analyse wünsche, sondern meine Frage war, wie diese Analyse – die haben Sie ja eingereicht – zu verstehen ist und warum Sie hier eine Ungleichbehandlung dieser Patientengruppen machen. Man kann das auf die eine oder auf die andere Art machen. Entweder man legt für beide zu vergleichenden Patientenarme – jetzt einmal unabhängig von der Problematik einer retrospektiven Analyse überhaupt – die gleiche Ausgangssituation zugrunde – sprich: alle Therapiesituationen, auch wenn zwischendurch noch andere Therapien gegeben worden sind, wie zum Beispiel Strahlentherapie oder irgendeine andere Chemotherapie –, oder man macht das eben nicht. Aber man macht es eben nicht so, wie Sie es hier offenbar gemacht haben, dass man für das Präparat, für das man einen Zusatznutzen nachweisen will, eine bessere Situation schafft, indem man bestimmte Patienten ausschließt, aber für das Vergleichspräparat diese schlechtere Situation beibehält. Da geht es wirklich weniger darum, was ich mir wünsche, sondern mir geht es darum, wieso Sie selbst eine solche Analyse vorlegen und wie Sie sie interpretieren.

Herr Dr. Holler (Novartis): Lassen Sie uns darauf in ein paar Minuten zurückkommen. Wir würden ganz kurz reingucken. Ich hoffe, dass wir die Frage jetzt gleich hier klären können. Wir müssen einfach noch einmal einen Blick in die Daten werfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das wäre sehr hilfreich. Es ist natürlich nachvollziehbar, dass Dossiers und bestimmte Zusammenstellungen möglicherweise in der Zentrale gemacht werden, aber diejenigen, die das Unternehmen hier vertreten, sollten das dann zumindest erläutern können. Das wäre jedenfalls mein Wunsch. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Das wäre jetzt zu einer anderen Thematik, und zwar zu der ZNS-Metastasierung. Wenn vorher noch zu den nachgereichten Sachen Diskussionsbedarf ist – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, machen Sie mal.

Frau Dr. Müller: Bei Sichtung der Stellungnahmen ist uns aufgefallen, dass eigentlich von allen Seiten die besondere Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen sehr stark betont wurde. Sie haben ja eben noch einmal genannt – Herr Holler war es, glaube ich –, wie hoch der Prozentsatz jeweils in den Studien war. Ich wollte es nur noch einmal bestätigt haben, dass in Ihren beiden einarmigen Studien 71 bzw. 59 Prozent, also weit über die Hälfte, eine ZNS-Metastasierung nach Crizotinib-Vorbehandlung hatten. – Okay, das ist also richtig. Meine erste Frage geht jetzt an die Kliniker, wie ihre Erfahrung ist. Ist das eine typische Anzahl von Patienten mit einer ZNS-Metastasierung in dieser Therapiesituation, also nach einer Crizotinib-Behandlung?

Eine zweite Frage habe ich zur Strahlentherapie. Sie sind ja darauf eingegangen, dass für die Patienten ansonsten die Therapieoption eine Strahlentherapie mit den möglicherweise entsprechenden, teilweise protrahierten Folgen wie kognitiven Defiziten, bei der Ganzhirnbestrahlung teilweise akuten Folgen wäre. Gibt es dazu eigentlich andere Alternativen, oder wäre aus klinischer Sicht für diese doch über die Hälfte der Patienten in der Studie eine Strahlentherapie die adäquate Behandlung add-on zu einer Chemotherapie gewesen?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Etwa 30 Prozent der Patienten mit ALK-positiven Tumoren haben bei Erstdiagnose eine zerebrale Metastasierung, etwa 60 bis 70 Prozent oder in der vorliegenden Studie 56 Prozent der Patienten – das ist ein bisschen weniger, als man es klinisch sieht; das ist noch einmal ein wichtiger Punkt, weil für den Einschluss in die Studien teilweise symptomatische ZNS-Metastasen auch ein Ausschlusskriterium gewesen sind, sodass nicht alle Patienten eingeschlossen worden sind – haben ZNS-Metastasen. Das heißt, bei vielen Lungenkarzinomen ist das ein Problem. Beim ALK-positiven Lungenkarzinom ist das ein besonderes Problem.

Es gibt zwei Formen der ZNS-Metastasierung: einmal eine diffuse; die sehen wir häufig. Da geht nur eine sogenannte Whole Brain Radiation oder Ganzhirnbestrahlung, die mit den ja schon angesprochenen, beim ASCO in der Plenary Session publizierten negativen Auswirkungen auf die Lebensqualität einhergeht. Die andere Möglichkeit, die seltener vorkommt, ist, dass nur zwei oder drei Metastasen vorhanden sind, die dann auch einer sogenannten Radiochirurgie oder stereotaktischen Bestrahlung zugeführt werden können. Das ist aber eher die Ausnahme. Insofern ist die Frage der zerebralen Metastasierung wirklich ein erhebliches Unmet Medical Need bei Patienten nach Crizotinib. Insofern ist eine wirksame Substanz, die systemisch, aber auch im ZNS wirkt, eben von besonderer Bedeutung.

Ich möchte noch eines dazu sagen: Es gibt eine von Gainor publizierte retrospektive Analyse mit 73 Patienten; sie ist im *Clinical Cancer Research* publiziert worden. Vom Erstdiagnosezeitpunkt aus gerechnet haben diese Patienten in der Regel erst Chemotherapie erhalten und dann Crizotinib und nachfolgend Ceritinib. Sie konnten aber zwischenzeitlich noch eine Chemotherapie erhalten haben. Das mediane Überleben in dieser Gruppe von 73 Patienten war 49,5 Monate. Berechnet ab Crizotinib, betrug das Gesamtüberleben im Median 30 Monate. Insofern ist gerade auch – noch einmal zurückkommend auf die ZNS-Metastasierung, weil diese Patienten so lange leben, wenn man sie frühzeitig einer Whole Brain Radiation unterzieht – eine langfristige Einschränkung der Lebensqualität zu befürchten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Das ist genau die Antwort auf die Frage, die ich hatte, also in der Regel eine Ganzhirnbestrahlung und nicht eine lokalisierte Bestrahlung, weil es selten einzelne ZNS-Filia gibt, und die Patienten leben auch lange genug, um diese kognitiven Defizite noch zu erleben. Das sind zwei ganz wichtige Punkte.

Sehen Sie die Ganzhirnbestrahlung in dieser Patientengruppe mit ZNS-Metastasen, bisher zumindest, als Standard an – Sie haben es ja klar gesagt –, oder gibt es noch irgendwelche anderen Alternativen?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Also, bei solitären Metastasen spielen natürlich auch Verfahren der Resektion eine Rolle. Das wird aber in der Regel in der metastasierten Situation nicht angewendet. Insofern ist wirklich die Whole-Brain- oder eben die stereotaktische Bestrahlung Standard. Bei Verfügbarkeit einer systemisch wirksamen Substanz wäre es dann eben Ceritinib. Es ist zwar so, dass wir das von der DGHO noch nicht empfohlen haben, aber wir arbeiten gerade daran. Auch die Empfehlungen, die jetzt international aufgestellt werden, beinhalten, dass die Patienten regelmäßig alle drei Monate ein MRT vom Schädel bekommen sollen, damit man eben die ZNS-Metastasierung frühzeitig erfasst. Es ist auch so, dass sich zunehmend durchsetzt, dass bei einem isolierten Progress – das haben Patienten häufig, und dazu gehört eben ZNS – die Patienten umgestellt werden und eben nicht bestrahlt werden.

Frau Dr. Müller: Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zuerst Herr Rodewyk, dann Frau Teupen.

Herr Dr. Rodewyk: Ist denn bei der sehr frühen Studienlage, die wir jetzt haben, gesichert, dass bei den jetzt kommenden Studien die Patienten, die schon eine symptomatische Hirnmetastasierung haben, nicht mehr aus den Ergebnissen, die Sie jetzt haben, rausgeworfen werden, oder bleiben die weiterhin außen vor? Es wurde ja vorhin gesagt, dass Patienten, die schon zu Beginn der Studien symptomatische Hirnmetastasen hatten, gar nicht in die Studien hineinkamen. Angesichts der Datenlage wäre es ja eigentlich schwierig, diese Patienten jetzt noch außen vor zu lassen.

Frau Dr. Michels (Novartis): Grundsätzlich ist es so, dass in den klinischen Studien, zu denen wir jetzt noch Ergebnisse erwarten, Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen tatsächlich ausgeschlossen sind. Es sind also nur Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen zugelassen. Gleichzeitig werden wir noch eine weitere Phase-II-Studie speziell für Patienten mit Hirnmetastasen durchführen. Sie ist international gerade angelaufen. In Deutschland werden wir demnächst damit starten. Aber auch da sind Patienten ausgeschlossen, die akut eine Ganzhirnbestrahlung benötigen.

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

Frau Teupen: Sie haben ja erwähnt, dass es unter Ceritinib zu einer Verbesserung bzw. Stabilisierung der Lebensqualität gekommen ist. Ich nehme an, dass Sie die PROFILE-Studie wegen des Cross-over nicht auswerten konnten. Meine Frage ist: Können Sie etwas zu den Rücklaufquoten in den Studien sagen, die Sie ausgewertet haben?

Meine zweite Frage: Wie häufig haben Sie gemessen? Das war jetzt nicht so ganz eindeutig. Es war aber schon relativ häufig, wie ich sehen konnte.

Die dritte Frage lautet: In der Phase-III-Studie werden Sie wahrscheinlich auch die Lebensqualität direkt erheben.

Frau Dr. Michels (Novartis): Ich fange zunächst mit der Häufigkeit der Messungen an. Grundsätzlich war es so, dass in den Phase-II-Studien – – Also relevant für das Anwendungsgebiet ist jetzt gerade die ASCEND-2-Studie, also die A2201. Dort wurden drei Fragebögen zur Messung der Lebensqualität angewendet: einmal der QLQ-C30-Fragebogen und dann noch einmal zwei mit Bezug auf die lungenkarzinomspezifischen Symptome, also das Modul LC13 und der LCSS-Fragebogen. Die Daten wurden einmal zu Baseline erhoben, also zu Studienbeginn, dann in Monat zwei, drei und dann alle zwei Monate oder bzw. alle weiteren zwei Zyklen und noch einmal zur End-of-Treatment der Visite, also zu dem Zeitpunkt, wo der Patient aus der Studie austritt.

Zu den Rücklaufquoten können wir sagen, dass die Compliance in der Beantwortung der Fragebögen bei über 90 Prozent lag. In der ASCEND-5-Studie, das ist die A2303, also die Phase-III-Studie, zu der wir nächstes Jahr die ersten Ergebnisse erwarten, werden wir die gleichen Fragebögen einsetzen und werden dann eben auch vergleichende Daten zwischen Ceritinib und der Chemotherapie bekommen. Es wird gleichzeitig noch ein vierter Fragebogen angewandt, der für andere Länder noch einmal relevant ist. So ist der Status der Diskussion.

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

Herr Dr. Heckemann: Eine Rückfrage; ich hatte das vorhin nicht verstanden. Frau Michels, Sie hatten gesagt, auch in der neuen Studie werden die Patienten, die zu dem Zeitpunkt schon eine Ganzhirnbestrahlung benötigen, ausgeschlossen. Das habe ich jetzt nicht ganz verstanden, weil man ja gerade gesagt hat, dieses Medikament kann dort etwas bewirken. Geht man davon aus, dass es zu lange dauert, bis die Wirkung kommt, während die Bestrahlung die Wirkung gleich bringt, man das also nicht mehr abwarten kann? Was ist der Grund dafür?

Frau Dr. Michels (Novartis): Patienten, die eine Ganzhirnbestrahlung benötigen, sind in der Regel Patienten, die schwer symptomatisch sind und bei denen schneller Handlungsbedarf besteht. Grundsätzlich sind wir von der Wirksamkeit von Ceritinib bei Hirnmetastasen überzeugt. Letztendlich hat es also methodische Gründe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Logik der Methodik erschließt sich mir nicht so richtig. Wenn ich da den größten Vorteil habe, dann würde ich versuchen, methodisch den größten Vorteil zu beweisen und nicht die Gruppe, bei der man es am ehesten profitierend sieht, auszuschließen. – Herr Wörmann, Sie schütteln den Kopf. Sie können mich gleich korrigieren. – Herr Wolf, bitte.

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Ich wollte, vielleicht ergänzend zu den Argumenten von Frau Michels, sagen: Wir haben hier zwei frühe Studien, auf die wir uns jetzt berufen. Da ist eine extrem überraschende ZNS-Wirksamkeit mit einer intrakraniellen Krankheitsstabilisierungsrate in den beiden Studien von 60 bis 70, zum Teil noch mehr Prozent. Ich muss sagen: Aus der klinischen Perspektive würden wir selbstverständlich zum Teil auch Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen mit dem Medikament behandeln, aber wir diskutieren hier bei einem nicht zugelassenen Medikament über die ersten frühen Studienergebnisse. Ich denke, das kann man einfach nicht machen. Der korrekte Weg ist der Weg, den Novartis einschlägt, dass man nämlich jetzt versucht, die Wirksamkeit bei Hirnmetastasen mit einer separaten Studie zu klären.

Aufgrund der klinischen Erfahrungen vielleicht als letzte Bemerkung hierzu noch: Die Uniklinik Köln, an der ich bin, ist das Zentrum, das europaweit am meisten Patienten in die Studie mit Ceritinib eingebracht hat. Ich kann das, was Herr Griesinger sagt, bestätigen: Über zwei Drittel der Patienten hatten diffuse Hirnmetastasen. Das Mittel wirkt exzellent bei diesen Patienten.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will mich nicht zu sehr an diesem Punkt festbeißen. Wir haben grundsätzlich ethische Bedenken, Patienten mit multiplen Hirnmetastasen in randomisierte Studien einzuschließen. Da Aphasien und Kopfschmerzen extreme klinische Symptomaten sind, ist es nicht ganz unproblematisch, sie in solche Studien aufzunehmen. Das ist kein Grund, fachlich nicht darüber zu diskutieren, aber das ist ein Grund, warum man sie in Studien insgesamt selten sieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Sie würden also davon ausgehen, dass es aufgrund der gegenwärtigen Studienlage noch nicht ausreichend möglich ist, wissenschaftlich nachzuweisen, dass ZNS-Metastasen durch diese Substanz besonders stark zurückgedrängt werden, und dass man dazu eben die Folgestudien braucht?

Zum Studienausschluss von Patienten in den Folgestudien, die direkt eine Hirnbestrahlung benötigen: Ich verstehe das so, dass das lebensnotwendige sofortige Interventionen bei diesen Patienten sind, weil die Patienten unter akutem Hirndruck leiden und ansonsten akut versterben würden, und dass man jetzt nicht auf eine entsprechende Ceritinib-Behandlung warten kann; denn das wäre unethisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Antwort Herr Dr. Wolf und dann Herr Muth.

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Ganz kurzer Kommentar. Wir gehen aufgrund der bisherigen Daten schon davon aus, dass es gesichert ist, dass es bei ZNS-Metastasen eine überdurchschnittliche Wirksamkeit hat, aber wir halten es noch nicht für gerechtfertigt, es bei symptomatischen ZNS-Metastasen ohne weitere Prüfung einzusetzen. Ich glaube, hier muss man – also auf Ihren Einwand hin, Herr Heckemann – zwischen symptomatischen und nichtsymptomatischen Metastasen unterscheiden.

Herr Dr. Muth (Novartis Pharma): Mein Punkt geht genau in die gleiche Richtung. Wir sind wirklich überzeugt davon, dass bei nichtsymptomatischen Hirnmetastasen die Wirksamkeit durch die frühen Daten schon sehr klar belegt ist. Diese zusätzliche Phase-II-Studie zur Klärung der Fragestellung „Hirnmetastasen“ ist einfach aus Novartis-Eigeninitiative entstanden, um zu sagen: Wir wollen das in der speziellen Krankheitssituation kollektiv noch genauer charakterisieren.

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

Herr Dr. Ermisch: Ich muss zugeben: Ich bin jetzt leicht verwirrt. Sie sagen jetzt einerseits, es sei ethisch nicht vertretbar, Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen in randomisierte Studien einzuschließen. Andererseits sagen Sie, ohne weitere Testung sähen Sie nicht die Möglichkeit, die Patienten mit dem Arzneimittel zu behandeln. Wie, wenn nicht durch einen Einschluss in die klinische Studie, soll denn dann der angenommene Nutzen für ebendiese Patientengruppe belegt werden, gerade, wenn das die Patienten sind, für die der höchste Medical Need besteht, wie wir das ja eben schon diskutiert haben?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann war das, was ich sagte, zu verkürzt. Es gibt Patienten mit symptomatischen ZNS-Metastasen, die man nicht in klinische Studien einschließen kann, beispielsweise wenn eindeutig ist, dass sie nicht verkehrsfähig sind, dass sie nicht eingliederungsfähig sind. Das war mein einziges Argument, warum in diesen Studien – gerade in großen Phase-III-Studien – weniger Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen aufgenommen werden. Grundsätzlich halte ich es für richtig, diese Studien zu machen. Ich wollte nur darauf hinweisen, dass das aus medizini-

scher Sicht ein Argument ist, warum wir einen Teil dieser Patienten nicht in diesen Studien sehen. Das ist leider so.

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

Frau Dr. Müller: Noch einmal eine kurze Nachfrage zur Indikationsstellung für eine Ganzhirnbestrahlung oder auch vielleicht gegebenenfalls für eine stereotaktische, falls lokalisiert, und zu dem Zeitpunkt, zu dem das eingesetzt wird. Wir haben ja jetzt über die symptomatischen Hirnmetastasierungen mit Hirndruck, neurologischen Ausfällen usw. gesprochen. Macht man eine Ganzhirnbestrahlung auch schon, wenn es keine so massiven Symptome gibt, oder wartet man sozusagen ab, bis es gar nicht mehr anders geht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Meine Antwort beruht jetzt einzig auf Charité-Erfahrungen. Grundsätzlich würden wir immer vorziehen, bei Patienten eine lokalisierte Bestrahlung zu machen, Cyberknife-Methoden, wenn das geht. Wir haben allerdings ganz aktuell die Erfahrung bei diesen Patienten gemacht, dass das eine Scheibchen-Technik wird, da sie häufig dann später an anderen Stellen doch zerebrale Metastasen haben. Deswegen, weil das bei diesen Patienten so häufig ist, neigen wir inzwischen eher dazu, denen dann doch eine Ganzhirnbestrahlung zu empfehlen, wobei wir eben auch inzwischen Ceritinib dazu nehmen, weil wir damit bessere Erfahrungen gemacht haben.

Frau Dr. Müller: Aber erst, wenn es symptomatisch wird, oder auch schon vorher, wenn es sozusagen bildgebend ist?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eindeutig: Bei multiplen Metastasen warten wir nicht auf die Symptomatik.

Frau Dr. Müller: Sie warten nicht? Das ist ganz wichtig.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen dazu noch von Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wir hatten gerade einen europäischen Austausch, auch mit den Franzosen. Da haben wir das heiß diskutiert, und wir würden bei der Wirksamkeit der heutigen Substanzen eine engmaschige Kontrolle der zerebralen Metastasen, wenn sie denn eine Whole-Brain-Strahlentherapie notwendig machen, einer frühzeitigen Strahlentherapie vorziehen, eben auch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die Patienten so lange leben; denn je früher man die Strahlentherapie einsetzt, umso länger haben die Patienten mit den kognitiven Defiziten zu kämpfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde gerne zu dem zweiten Punkt, den Sie in der Stellungnahme bearbeitet haben – Lebensqualität und Symptomatik – kommen. Es ist sehr auffällig, dass in der Studie mit Ceritinib die Standardabweichungen für die Erhebung der Symptomatik deutlich geringer sind als in der Studie PROFILE, also erst einmal nur, um das so festzustellen und zur Kenntnis zu nehmen.

Wenn man statistische Analysen durchführt, die die Standardabweichung der Studie PROFILE zugrunde legen, dann bleibt als einziger statistisch signifikanter Unterschied die Dyspnoe bei der Symp-

tomatik übrig. Nur einmal als Beispiel: Sie haben bei der Hämoptysis eine Standardabweichung von 3,5 in der Ceritinib-Studie und von knapp 12 in der PROFILE-Studie. Bei dem Unterschied, den Sie dann zwischen diesen beiden Studien sehen, spielt die Standardabweichung eine ganz, ganz große Rolle, weil dann, wenn man Mittelwertdifferenzen miteinander vergleicht, die Validität da sehr stark eingeht. Der Punkt ist: Sie haben in Ihrem Dossier zwar Mittelwertdifferenzen beschrieben, aber keine standardisierten Mittelwertdifferenzen, obwohl das eigentlich in Ermangelung von Responderanalysen der Standard ist, um auch Größenordnungen von Effekten und Relevanz von Effekten zu beschreiben. Sehr viel an relevanten Effekten bleibt da nicht übrig, unabhängig davon, ob man aus diesen retrospektiven Analysen überhaupt etwas interpretieren kann, bis auf, wie gesagt, die Dyspnoe und die negativen Effekte, die Sie bezüglich Übelkeit, Erbrechen und Diarrhoe sehen.

Meine konkrete Frage ist nun: Warum haben Sie keine Responderanalysen gerechnet? Zur Ceritinib-Studie liegen Ihnen die Daten ja vor. Zur PROFILE-Studie gibt es zum einen Publikationen, zum anderen aber auch eine Bewertung im Zuge des Verfahrens des G-BA, auch des IQWiG; dazu ist damals auch ein Addendum erstellt worden, wo auch die entsprechenden Daten vom Hersteller, auch Responderanalysen, nachgereicht worden sind, sodass man hier bezüglich klinischer Relevanz noch einmal eine ganz andere Interpretationsmöglichkeit hätte. Warum haben Sie keine Responderanalysen, natürlich mit den Response-Kriterien – alles andere macht da keinen Sinn –, die dann auch in der PROFILE-Studie angewandt worden sind, durchgeführt?

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Wir hätten gerne Responderanalysen durchgeführt. Aus unserer Sicht waren aber die für die PROFILE-Studie vorliegenden Daten nicht ausreichend, um eine solche Analyse durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wofür waren sie nicht ausreichend? Für die PROFILE-Studie liegen die Responderanalysen ja vor. Dass Sie die Daten der PROFILE-Studie nicht haben, ist für mich nachvollziehbar, weil Sie die Studie nicht durchgeführt haben. Aber die Ergebnisse liegen ja in dem Verfahren zu Crizotinib vor. Das heißt, es hätte eigentlich nur durch Sie eine Responderanalyse für Ihre Daten zu Ceritinib durchgeführt werden müssen. Warum haben Sie also für die Ceritinib-Studie – und das war meine konkrete Frage – für die EORTC-Fragebögen nicht eine entsprechende Responderanalyse durchgeführt? Auch in den ganzen Unterlagen zum Crizotinib-Verfahren ist beschrieben, nach welcher Methodik der Hersteller von Crizotinib damals die Responderanalysen durchgeführt hat. Das heißt, Sie hätten genau diese Methodik anwenden können.

Aber vielleicht können Sie mir noch einmal erläutern, was Sie damit meinen, dass Sie die Daten nicht zur Verfügung hatten?

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Wir hätten natürlich zu unseren eigenen Studien Daten für eine Responderanalyse gehabt, haben auch versucht, für die PROFILE-Studie die entsprechenden Daten zu finden, um auch dafür die entsprechende Analyse und den Vergleich durchzuführen. Aus unserer Sicht waren die für die PROFILE-1007-Studie vorliegenden Daten nicht ausreichend, um das entsprechend zu rechnen.

Herr Dr. Kaiser: Noch einmal ganz konkret: Haben Sie in die Unterlagen zum Verfahren Crizotinib geguckt? Da sind alle Responderanalysen enthalten.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Wir haben geguckt, aber die Aussage, die mir gegenüber gemacht wurde, war: Die Daten sind nicht ausreichend.

Herr Dr. Kaiser: Okay. – Gut, daraus hat der G-BA seinen Zusatznutzen abgeleitet.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, Herr Kaiser, dass der indirekte Vergleich dadurch nicht besser werden würde, wenn die Responderanalysen da wären. Wir hätten trotzdem das Problem, dass, wenn man vergleichen würde, keine Monochemotherapie alleine ausreichend gewesen wäre; das denken wir jedenfalls. Was man vergleicht, ist dann eher eine Kombinations-Chemotherapie. Insofern glaube ich, dass die Schwächen des indirekten Vergleiches dadurch nicht ausgemerzt würden, auch wenn ein kleiner Punkt dadurch vielleicht ein bisschen hübscher aussehen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, bitte, dann Frau Müller.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch eine Frage zu den Hirnmetastasen: Wie weit reicht denn der Range der Symptome, die letztendlich für eine Ganzhirnbestrahlung vorhanden sein müssen? Es gibt ja klare Symptome, die auf einen lokalen Fokus verweisen, sprich eine Metastase, die von mir aus eine Halbseitenlähmung, eine Sprachstörung oder Ähnliches verursacht. Da würde ich wahrscheinlich jetzt eher weniger Gefahr in Verzug und die Notwendigkeit für eine sofortige Bestrahlung sehen als bei diesen Hirndruckzeichen. Wobei ich auch da wiederum nicht weiß, welche Hirndruckzeichen ausreichen. Also, es gibt ja Übelkeit, Erbrechen, Doppelbilder, Sprachstörungen und Ähnliches. Ich gehe davon aus, dass man ein Kontroll-MRT oder ein Kontroll-CT macht und dann guckt: Sind denn die Reserveräume noch vorhanden, oder ist jetzt Gefahr in Verzug, ja oder nein? Also, mir geht es darum, wie man sowohl klinisch als auch in klinischen Studien definiert, ab wann eine Hirnmetastase symptomatisch oder nicht ist.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Da mag es sicherlich gute Algorithmen geben. Ich würde einmal sagen – das ist jetzt natürlich ein bisschen aus dem Stehgreif heraus –: Für die Whole-Brain-Strahlentherapie alles über 3 cm; denn alles über 3 cm Größe ist halt schwierig, stereotaktisch zu bestrahlen, sodass man dann eben eine Ganzhirnbestrahlung machen müsste.

Was die Symptomatik angeht: Symptomatisch bedeutet jetzt nicht, dass ein Patient neurologische Symptome hat. Das können Parästhesien sein, das können Lähmungen sein, das kann eine Hemiparese sein, das kann aber auch ein organisches Psychosyndrom sein, und es können auch, was nicht selten der Fall ist, zerebrale Krampfanfälle sein, die natürlich für den Patienten vital besonders bedrohlich sind. Wenn solche Symptome auftreten, ist eben Gefahr in Verzug. Dann wird in der Regel ein Verfahren gewählt, das möglichst rasch Abhilfe schafft. Das ist eben eine Kortison-Therapie oder eine hochdosierte Dexamethason-Therapie plus eine entsprechende Strahlentherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Ergänzung, Herr Wolf.

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Keine Ergänzung hierzu, vielmehr würde ich gerne einmal die Ceritinib-Diskussion in den Gesamtzusammenhang der Therapieoptionen stellen, die ein Patient im fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Bronchialkarzinom hat. Wir reden hier von Patienten, die bereits ein Versagen auf Platin-Therapie haben. Ich wollte nur kurz daran erinnern: Das zugelassene Medikament Docetaxel, der Standard für diese Patienten, hat in der Zulassungsstudie eine Ansprechrate von unter 10 Prozent gehabt. Die überwiegende Mehrzahl der Patienten wird umsonst behandelt. Das PFS betrug 3,5 Monate – das heißt, die zweite Kontrolluntersuchung mit dem CT zeigt schon, dass das Medikament nicht mehr wirkt –, das mediane Überleben 7,5 Monate, Therapieabbruch 30 bis

40 Prozent aufgrund von Nebenwirkungen. Das ist der Hintergrund, vor dem wir die Diskussion heute führen.

Wir haben dann für die ALK-positive Gruppe bei Crizotinib eindeutig einen erheblichen Zusatznutzen festgestellt, weil in dieser Situation die Ergebnisse für das Ansprechen, für das PFS, für die Symptomkontrolle, für das Nebenwirkungsprofil deutlich besser waren. Und jetzt haben wir Patienten, die nach Platin-Versagen mit Crizotinib behandelt werden, und haben wieder ein Rezidiv. Für die wäre jetzt wieder nur die Chemotherapie da. Jetzt haben wir aber ein Medikament, das genau das Gleiche, was Crizotinib bringt, noch einmal bezüglich Ansprechen, bezüglich Lebensqualität, bezüglich Symptomkontrolle, bezüglich progressionsfreiem Überleben bringt. Auch wenn das jetzt bei dieser seltenen genetischen Subgruppe nicht in der strikten Symptomatik des IQWiG nachzuweisen ist, ist es doch eigentlich offensichtlich, dass das einen erheblichen Mehrwert für die Patienten darstellt. Das ist doch auch der Grund, warum das sowohl von der FDA als auch von der EMA zugelassen worden ist, warum das in den amerikanischen Leitlinien der ASCO und der Comprehensive Cancer Centers, in den ESMO-Leitlinien und in den DGHO-Leitlinien jetzt die Standardbehandlung ist.

Letzte Bemerkung noch einmal zu den Überlebensdaten: Die sind jetzt nicht so wachsw weich. Wir haben eine Kohorte von 85 Patienten ausgewertet: nur Chemotherapie, um dieser Kontroverse „prädiktiv oder prognostisch“ gerecht zu werden, alles ALK-positive Patienten, in Nordrhein-Westfalen behandelt. Die Überlebensdaten sind belastbar, weil sie vom Epidemiologischen Krebsregister Nordrhein-Westfalen erhoben worden sind. Die mediane Überlebenszeit nur mit Chemotherapie ist 8 Monate, nur mit Crizotinib 23 Monate, und es sind 35 Monate in der Sequenztherapie. Das ist übrigens sehr nahe auch an den amerikanischen Daten.

Ich glaube, auch wenn wir keine randomisierten Studien haben, weil das ethisch nicht mehr vertretbar ist, den Überlebensvorteil ohne Cross-over nachweisen zu wollen, sind doch die Registerdaten eindeutig, dass es nicht nur bezüglich Ansprechen, Lebensqualität und PFS, sondern auch bezüglich Überleben für diese Patienten deutlich besser ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Nur fürs Protokoll: Ich gehe davon aus, dass Sie die strikte Systematik des IQWiG gemeint haben, als Sie von „striker Symptomatik des IQWiG“ gesprochen haben.

(Heiterkeit)

Symptomatik habe ich dort noch nicht festgestellt, aber gut.

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Ich bedanke mich für die Korrektur.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, noch dazu oder zu einem anderen Punkt?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum selben Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte auch das Thema direkt ansprechen. Ich bin ja dankbar, dass heute im Ausschuss mehr Leute sind, als wir an entsprechenden Patienten im Jahr behandeln. Das Verfahren, über das wir heute hier beraten, ist ja ein ziemlich wegweisendes. Wir haben aber die Problematik, dass wir eine Zulassung haben, die auf einer relativ dünnen Datenbasis beruht. Und Sie hören hier – unter den anwesenden Kollegen sind ja, wie ich glaube, nicht wirklich die Marktschreier –: Das ist offensichtlich ein wirksames Präparat, mit dem wir die Chance sehen, diese kleine

Gruppe der ALK-positiven Patienten ohne Chemotherapie über Jahre mit Lebensqualität zu versorgen. Die Frage ist, wie wir jetzt grundsätzlich mit diesem Verfahren bei dünner Datenlage, aber Zulassung umgehen.

Ein schlechtes Szenario für uns wäre, wenn das Präparat nicht verfügbar wäre, wenn wir es importieren müssten und Sie nicht dauerhaft in der Diskussion über die weiteren Daten drin wären. Das heißt, unsere Vorstellung, unser Wunsch wäre es, dass das Präparat verfügbar ist, aber dass alles, was an Daten da ist, mit ganz engen Befristungen von Ihnen kontrolliert würde, um wirklich langfristig zu sehen, ob der absehbare Zusatznutzen, der sicher jetzt nicht quantifizierbar ist, vielleicht noch als höherer Zusatznutzen qualifiziert werden kann – unseretwegen dann auch mit unterschiedlichen Preisgestaltungen in der Zeit. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Bei Gelegenheit können Sie uns dann mal sagen, wen Sie zum Kreis der marktschreierischen Kollegen zählen. Aber das machen wir nicht in öffentlicher Sitzung, sondern später.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Danke für das Angebot!)

Herr Müller, Sie hatten eine Nachfrage.

Herr Müller: Ich habe heute mehrfach gehört, dass die Lebensqualität, auch gerade nach der Ganzhirnbestrahlung, so wichtig ist, weil die Patienten in der Regel noch lange leben. Jetzt hatten Sie gerade eben gesagt: Aus Registern ergibt sich ein medianes Überleben von 8 Monaten. Bisher war immer die Aussage, dass die Patienten zum Teil 30 Monate, 40 Monate leben. Wie passt das zusammen und wie kommen Sie jetzt darauf, gerade diesen Überlebensvorteil dann auf Ceritinib zurückzuführen, wenn offensichtlich die Patienten auch jetzt schon länger leben? Das würde ich gerne noch einmal hören.

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Da war ich vielleicht nicht klar genug. Das sind ausschließlich ALK-positive Patienten, und der Vergleich ist: ALK-positive Patienten, die nur Chemotherapie erhalten – 8 Monate –, die einen TKE, also das Crizotinib erhalten – 23 Monate –, und die sequenziell nach dem Crizotinib noch das Ceritinib erhalten – 35 Monate.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Mayer, dann Frau Müller.

Herr Dr. Mayer: Ich möchte noch einmal ganz kurz auf einen Beitrag eingehen. Ich glaube, nicht nur das IQWiG hat noch Probleme mit der Evidenz. Meines Erachtens ist auch im Benefit-Risk Assessment der EMA ganz klar festgehalten, dass kein Grund besteht, für die nicht-ALK-vorbehandelten Patienten eine Zulassung auszusprechen, dass dagegen für die vorbehandelten Patienten die Datenlage so dünn ist, dass es gerade für ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnisses reicht. So lese ich die EMA-Auslassungen. Also auch die EMA ist von dem Datenpaket noch nicht ausreichend überzeugt. Von daher ist es, glaube ich, keine IQWiG- oder G-BA-Systematik oder Logik, die es nicht ermöglicht, hier weiter bewerten zu können, sondern auch die EMA sagt meines Erachtens: Hier ist die Datenlage noch sehr dünn, trotz aller fachmännischen, ich sage jetzt einmal, Vorschusslorbeeren, die vergeben werden.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Andererseits muss man sagen: Es handelt sich hier um eine eindeutig molekular definierte kleine Subgruppe von Patienten. Es handelt sich um eine intelligent designte Substanz, die genau da wirkt, wo sie wirken soll, mit Ansprechraten, wie wir sie von allen TKIs kennen, und mit einer Ansprechrate, wie schon Herr Wolf gesagt hat, die mit der Ansprechrate von

Crizotinib, das etwas breiter und weniger spezifisch wirksam ist, nach Versagen von Crizotinib vergleichbar ist. Ich glaube, wir haben hier schon ein gutes Paket von präklinischer und klinischer Evidenz. Insofern haben wir eine andere Situation als bei vielen anderen Substanzen, wo wir große Phase-III-Studien benötigen, um wirklich den Nutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

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

Frau Dr. Müller: Es dauert jetzt nicht lange, weil, wie ich glaube, alles Wichtige schon gesagt worden ist. – Noch einmal dazu, ob die Vergleichstherapie unter Umständen eine Untertherapie wäre, eine Monochemotherapie, wie ja thematisiert wurde. Wir gehen ja bei der Bestimmung der zVT davon aus, dass ein Arzneimittel zulassungskonform eingesetzt wird. Das heißt, wir sind davon ausgegangen, dass die Patienten, die mit Crizotinib behandelt wurden, was ja für eine Ceritinib-Behandlung Voraussetzung ist, bereits die Platin-basierte Chemotherapie bekommen haben, weil die Crizotinib-Zulassung so lautet. Nun ist das ja wohl in der Realität heute nicht mehr der Fall: Crizotinib wird eben nicht entsprechend der Zulassung, sondern auch schon First Line gleichwertig zur Platin-basierten Chemotherapie empfohlen. In dem Fall müsste man sich natürlich wirklich die Frage stellen, ob das eine Untertherapie ist, wenn wir hier eine Monotherapie machen.

Meine Frage an die Kliniker ist jetzt: Könnten Sie vielleicht etwas dazu sagen, wie hoch ungefähr der Anteil dieses First-Line-Einsatzes von Crizotinib bei den ALK-mutierten Patienten inzwischen ist?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum ersten Punkt: Es ist schwierig, solche Empfehlungen zu machen, wenn die Zulassung anders ist. Es sind aber immerhin publizierte Daten von der Phase-III-Studie vorhanden, und die Phase-III-Studie ist Erstlinie gegen Chemotherapiekombination. Das Problem bei diesen Lungenkarzinompatienten ist, dass Platin im Vergleichsarm ist. Das ist weithin mit das Toxischste, was wir trotz aller Bemühungen für Antiemese haben. Insofern gibt es eine Reihe von Patienten, die inzwischen Crizotinib an erster Stelle bekommen.

Zur Frage: Wir haben keine Zahlen. Vielleicht sollten Sie da einmal mit den Kollegen von den Krankenkassen sprechen.

Frau Dr. Müller: Und für diese Patienten wäre dann eine Monochemotherapie eine Untertherapie?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Frau Dr. Müller: Oder auch für die, die eine Platin-basierte Kombinationschemotherapie bekommen haben, dann Crizotinib, und jetzt in der dritten Linie sind?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn wir uns, aus welchen Gründen auch immer, am Anfang für Crizotinib entscheiden und gegen Cisplatin. Und wenn sie in einem besseren Zustand sind, wir potenzielles Rezidiv schneller sehen als bei Erstdiagnose, dann in der Zweitlinientherapie potenzielle Kombinationstherapie mit Cisplatin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Muth.

Herr Dr. Muth (Novartis): Zu dem Kommentar von Herrn Mayer bezüglich EMA-Aussagen, Zulassungsstrategie kann ich vielleicht noch zwei, drei erklärende Sätze ergänzen. Es wurde von vornherein für ein Conditional Approval eingereicht aus der Erkenntnis, dass die Datenlage noch nicht vollständig ist, aber auch aus der Überzeugung, dass das Nutzen-Risiko-Profil günstig ist. Das hat die

EMA bestätigt. Sie hat auch anerkannt, dass ein Major Therapeutic Benefit da ist, das heißt, durchaus die Güte der Daten auch gewürdigt. Im Laufe des Verfahrens ist dann, nach Absprache mit den Zulassungsbehörden, die Kohorte bzw. die Patientenpopulation „nicht Crizotinib-vorbehandelt“ aus dem Zulassungsverfahren herausgenommen worden, nicht, weil die Datenlage weniger überzeugend wäre oder wir von der Wirksamkeit nicht überzeugt waren, sondern weil für die Patientenpopulation mit Crizotinib schon Daten aus einer Phase-III-Studie vorliegen und mit Sicherheit auch in Kürze die Zulassung zu erwarten ist. Insofern hat die EMA da wahrscheinlich nicht den hohen Handlungsbedarf gesehen wie für die Post-Crizotinib-Patienten, wo die Zulassung dann ausgesprochen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Griesinger, Sie hatten sich noch einmal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich möchte kurz noch einmal eine Stellungnahme zu der Frage der First-Line-Therapie abgeben, die hier aufgekommen ist. Seitdem die Studie publiziert worden ist – und das ist ja jetzt wohl schon anderthalb Jahre her; ich glaube, auf dem ASCO letztes Jahr ist sie publiziert worden – und gezeigt worden ist, dass Crizotinib nicht nur gegenüber der Monotherapie in der Second-Line-Therapie, sondern auch als Kombinationstherapie in der First-Line-Therapie nicht nur gleichwertig, sondern überlegen gewesen ist, ist natürlich die Bereitschaft größer geworden, die Daten mit den Patienten zu besprechen und dann gegebenenfalls auch Crizotinib in der Erstlinientherapie einzusetzen.

Die Frage, wie viele Patienten das wirklich bekommen haben, ist für mich sehr schwierig zu beantworten. Das hängt auch mit der Schnelligkeit des Testergebnisses zusammen. Viele der Patienten werden da vielleicht schon einen Kurs der Chemotherapie bekommen haben. Dann kommt das Testergebnis zurück, man bespricht mit den Patienten die Daten, und die Patienten werden sehr schnell auf Crizotinib umgestellt. Sie haben dann aber keine sechs oder vier Kurse plus Erhaltungstherapie als First-Line-Kombinationstherapie erhalten. Insofern – das hatten wir ja auch in der Stellungnahme gesagt – ist eine Kombinationstherapie, wenn man Crizotinib in der First-Line einsetzt, tatsächlich eine Möglichkeit der Therapie, wenn man keine anderen Medikamente zur Verfügung hätte.

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

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur kurz zur zeitlichen Einordnung. Es gibt ja schon die Positive Opinion für die Crizotinib-Monotherapie. Sie ist am 22. Oktober ausgesprochen worden, sodass man, wenn die EU-Kommission dem folgt, ab nächstem Jahr auch die Zulassung hat, was dann ja eigentlich auch für Ceritinib eine andere Zulassungssituation nach sich zieht, nämlich ab der zweiten und nicht mehr ab der dritten Linie zugelassen zu sein, ohne dass sich die Zulassung für Ceritinib selber geändert hätte, weil die Zulassung ja von der Crizotinib-Behandlung abhängt. Das muss man vielleicht im Verfahren auch noch einmal bedenken, dass diese klinische Situation, die Sie beschrieben haben, in zwei bis drei Monaten erst einmal rein formal mit der Zulassung vor der Tür steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Ja, bitte schön.

Herr Dr. Köhler: Wie erklären Sie sich die Zunahme der klassischen Chemotherapie Nebenwirkungen Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen?

(Unruhe)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Wer beantwortet die Frage von Herrn Köhler?

(Herr Dr. Holler (Novartis): Könnten Sie die Frage kurz wiederholen?)

– Er hatte gefragt, wie man sich die Zunahme der klassischen Chemotherapie Nebenwirkungen unter dem jetzt hier zur Begutachtung anstehenden Wirkstoff erklären könne.

Herr Dr. Muth (Novartis): Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie Diarrhoe, Erbrechen als die klassischen Nebenwirkungen genannt. Das ist letztlich der Klasseneffekt der ALK-Inhibitoren. Das ist also das typische Nebenwirkungsspektrum von ALK-Inhibitoren, was auch bei Chemotherapie auftritt und wo dann natürlich durch den ALK-Inhibitor die Häufigkeit noch einmal ansteigt. Das ist bei allen ALK-Inhibitoren zu beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also für alle drei – Diarrhoe, Übelkeit und Erbrechen – dann eben. – Herr Köhler, Nachfrage?

Herr Dr. Köhler: Ja. – Ganz überzeugend erscheint mir das nicht. Wie verhält es sich denn dann mit den Hauterscheinungen, die bei den TKIs auch klassisch sind?

Herr Dr. Muth (Novartis): Unseres Wissens sind Hautnebenwirkungen keine klassische Nebenwirkung, die bei ALK-Inhibitoren auftritt, bei Chemotherapien schon. Da können wir vielleicht auch noch einmal an die Kliniker verweisen, ob sie es beobachten. Aber unsere Studiendaten zeigen, dass Hautnebenwirkungen eben kein Klasseneffekt von ALK-Inhibitoren sind und dementsprechend auch nicht verstärkt werden. Es geht also nicht generell um eine Verstärkung der Nebenwirkungen von Chemotherapien, sondern es gibt spezifische Nebenwirkungen der ALK-Inhibition.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann und Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden gerne das Wort „klassisch“ vermeiden. Der Körper hat eine bestimmte Art, auf Giftstoffe zu reagieren. Er kann zum Beispiel mit Diarrhoe reagieren. Das kennen wir aber sowohl von spezifischen Inhibitoren, zum Beispiel von EGFR-Inhibitoren, genau wie von ALK-Inhibitoren und eben von Chemotherapien. Nebenwirkungen wie Diarrhoe oder Hauttoxizitäten sind also leider nicht exklusiv für die Chemotherapie. Deswegen reden wir heute immer von Klasseneffekten. Ich glaube, der Punkt der dahintersteht, ist: Es ist trotzdem absolut ernst zu nehmen. Wir machen keine Therapie light mit diesen Inhibitoren. Das ist trotzdem etwas, was sorgfältig überwacht werden muss.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Es muss überwacht werden, aber es ist auch möglich, es zu überwachen. Wir haben als Ärzte bei neuen Medikamenten ja immer eine gewisse Learning Curve. Man kann das aber sehr gut managen. Wenn man die Patienten gut anleitet, die entsprechenden prophylaktischen Medikamente rezeptiert und die Patienten anleitet, diese dann auch einzunehmen, ist das in der Regel sehr gut verträglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Mit dem Begriff der sehr guten Verträglichkeit habe ich immer ein bisschen ein Problem, wenn in solch relevantem Ausmaß bei den Patienten Durchfall, Erbrechen und Übelkeit auftreten. Aber das ist meine persönliche Meinung dazu.

Sie haben eben von typischen Nebenwirkungen der ALK-Inhibitoren gesprochen. Laut den Daten treten bei Crizotinib auch sehr stark Sehstörungen auf; bei über der Hälfte der Patienten kommt es zu

relevanten Sehstörungen. Ich habe Ihrem Dossier jetzt keinerlei diesbezügliche Angaben zu Ceritinib entnommen. Können Sie dazu etwas aus Ihren Studien sagen?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wir haben relativ viele Erfahrungen mit Crizotinib gemacht; unter Ceritinib sehen wir das nicht. Herr Wolf kann dazu ja vielleicht auch noch Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wolf.

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Ich kann das, was Herr Griesinger sagt, bestätigen. Das sehen wir eigentlich unter Ceritinib nicht.

Zu dem, was Sie, Herr Kaiser, zu den schweren Nebenwirkungen gesagt haben, vielleicht noch einmal: Wenn ein Patient einmal einen heftigen Durchfall hat, dann wird er halt als Grad 3 oder 4 klassifiziert. Das sagt ja noch nichts darüber aus, wie lange er das hat. Das muss man immer im Kopf behalten. Und das, was Herr Griesinger sagt, kann ich nur bestätigen. Es ist erstens eine Lernkurve, zweitens sind diese Nebenwirkungen sehr gut behandelbar – entweder durch spezifische Medikamente oder durch einen Schritt Dosisreduktion. Ein härterer und aussagekräftiger Parameter ist da vielleicht die Studienabbruchrate. Sie liegt in diesen Studien zwischen 6 und 8 Prozent. Das ist eine geringe Zahl, wenn man als Vergleichsmaßstab Abbrecher unter Chemotherapie sowohl in den Studien als auch im klinischen Alltag heranzieht. Ich glaube, das ist ein aussagekräftiger Parameter für die Verträglichkeit des Medikaments.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Sehstörungen geben Sie aber in der Fachinformation mit 7,2 Prozent an. Ich verstehe jetzt nicht, dass Sie das nicht sehen, wenn Sie doch so viele Patienten haben.

Ich möchte Herrn Kaiser noch einmal unterstützen: Wenn wir hier Diarrhoe und Übelkeit bei 80 Prozent der Patienten haben, wo ist dann die Behandlungsfähigkeit? Das hätte man dann doch verhindern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir jetzt mit Frau Michels an, und dann geht es mit Herrn Professor Griesinger weiter.

Frau Dr. Michels (Novartis): Zunächst zu den Sehstörungen. Ich gebe Ihnen vollkommen recht, Frau Dr. Grell, wir haben sie in den Studien mit einer Inzidenz von 7,4 Prozent gesehen. Das ist auch in der Fachinformation so wiedergegeben. Grundsätzlich war das aber eine Nebenwirkung, die für die Patienten nicht besonders belastend ist. Das wurde uns jedenfalls von den behandelnden Ärzten so zurückgespiegelt. Grundsätzlich ist das aber auch Bestandteil der Safety-Monitoring-Geschichten. Es wird streng überwacht, und jeder Fall wird dokumentiert und regelmäßig an die Behörden zurückgespiegelt.

Zugleich haben wir auch in der Gebrauchsinformation darauf hingewiesen, dass Patienten, die unter Therapie mit Ceritinib stehen, zum Beispiel, wenn sie am Straßenverkehr teilnehmen, besondere Vorsicht walten lassen sollten, da es eben auch zu verschwommenem Sehen oder auch zu Fatigue, also Müdigkeit, kommen kann.

Zu den GI-Toxizitäten können wir sagen: Ja, es tritt auf, und es tritt auch sehr häufig auf. Wir wissen allerdings aus den klinischen Studien und den Erfahrungen, die uns die Ärzte widerspiegeln, dass es grundsätzlich mit den Standardtherapeutika, die man zur Verfügung hat, sehr gut zu managen ist. In Diskussionen mit den behandelnden Ärzten ist immer wieder zurückgespiegelt worden, dass viele

jetzt schon prophylaktisch zum Beispiel Loperamid mit aufschreiben und dass man damit die Patienten sehr gut proaktiv führen kann. Es gab letztendlich in den klinischen Studien, aus denen wir mittlerweile ausgewertete Daten von 525 Patienten haben, nur genau drei Fälle, die aufgrund von GI-Toxizitäten die Therapie abgebrochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Griesinger, dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann jetzt aus dem Alltag auch nur bestätigen: Wir würden Loperamid bei gastrointestinalen Toxizitäten nicht einsetzen, wenn nicht schon einmal Durchfall aufgetreten ist. Dann wird das eben einmal dokumentiert. Das bedeutet aber nicht, dass dieser Durchfall durch die Einnahme von in der Regel Loperamid gut kontrollierbar ist. Das ist ein einmaliges oder vielleicht einmal in der Woche auftretendes Ereignis, und damit ist die Behandlungsfähigkeit der Patienten nicht beeinträchtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Nachfrage Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Es ist ja häufig so, dass Fremd- und Eigeneinschätzung unterschiedlich sind, also zum Beispiel, wenn ich einen Onkologen zur Sehfähigkeit seines Patienten frage. Daher wundert es mich. Sie haben ja einen dezidierten Warnhinweis, wie Sie ihn ja auch geben, wiedergegeben. Was haben denn die Patienten zu den Nebenwirkungen gesagt, wenn Sie schon die Ärzte befragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Wir können gerne aus klinischer Sicht kurz Stellung dazu nehmen. Die Patienten leiden definitiv. Das klinisch relevanteste Nebenwirkungsspektrum ist das der gastrointestinalen Nebenwirkungen. Das sind Diarrhoe und Übelkeit, ganz klar; das ist auch so angegeben. Das tritt bei fast allen Patienten auf, bei zwei Dritteln schwer – völlig klar. Aber wie gesagt: nicht auf Dauer, sondern behandelbar. Und unser Vorgehen ist, dass wir zuerst, wie es Herr Griesinger schon erläutert hat, spezifisch behandeln, und dann, wenn das nichts bringt, um eine Dosisstufe reduzieren. Mit diesem Vorgehen – das ist einfach die Erfahrung – sind auch die Patienten, die das monatelang einnehmen, eigentlich in einem sehr guten Zustand und haben das unter Kontrolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Muth.

Herr Dr. Muth (Novartis): Wir haben darüberhinausgehend, Frau Dr. Grell, keine weiteren Erkenntnisse, weil natürlich auch wir die Patientenerfahrungen nur aus dem Mund der behandelnden Ärzte erfahren. Die Studienlage zeigt aber, dass trotz der hohen Rate an GI-Nebenwirkungen die Lebensqualität konstant bleibt, also dass dadurch auch der globale Gesundheitsstatus nicht negativ beeinflusst wird, was wiederum bestärkt, denke ich, dass diese Nebenwirkungen gut behandelbar sind und die Ärzte sie in den Griff bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Griesinger und dann noch einmal Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich will vielleicht nur zwei Beispiele aus dem klinischen Alltag bringen. Eine von meinen Patientinnen ist unter Ceritinib. Sie ist Apothekerin. Sie hat zerebrale Metastasen. Sie ist nicht Whole Brain bestrahlt worden, und sie geht täglich zehn oder zwölf Stunden ihrer Apothekertätigkeit nach. Eine andere Patientin ist im Packdienst tätig, hat dort einen Halbtagsjob, ar-

beitet drei Tage in der Woche halbtags und läuft nebenher Marathon unter Ceritinib. Also so viel zur guten Verträglichkeit der Medikamente.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zum Marathonlauf, Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe jetzt schon wieder gehört, dass von guter Verträglichkeit gesprochen wurde. Vielleicht kann man doch einmal vermeiden, die Werbebotschaften aus den Anzeigen zu verwenden, indem man sagt, das ist gut verträglich.

Wir haben hier – das kann man erst einmal feststellen – eine große Zahl schwerer gastrointestinaler Nebenwirkungen. Das bildet sich auch, selbst wenn man argumentiert: „Das tritt am Anfang einmal auf, und dann tritt es nicht mehr auf, weil man es ja gut behandeln kann“, in diesem retrospektiven Vergleich in einer erheblichen Einschränkung der symptombezogenen Lebensqualität, bezogen auf die gastrointestinalen Ereignisse, ab. Das ist eine Patientenbeurteilung. Ich glaube, es macht Sinn, das einmal zur Kenntnis zu nehmen und nur nicht einfach von guter Verträglichkeit zu reden, also mehr bei den Inhalten zu bleiben statt bei den Werbebotschaften.

Ich würde gerne noch eine Einordnung zu den Sehstörungen machen. Meine konkrete Frage war ja: Warum haben Sie die Daten nicht drin? Mir war nämlich zunächst nicht klar, ob das hier auch ein Klasseneffekt ist; wir haben ja eben von Klasseneffekten gesprochen. Ganz offensichtlich ist das hier kein Klasseneffekt, weil unter Crizotinib diese Sehstörungen in viel größerem Ausmaß aufgetreten sind, nämlich bei 60 Prozent. Mir ging es um eine Klärung dieser Frage. Wenn ich jetzt sehe, dass in der Fachinformation von 7,4 Prozent die Rede ist, dann befindet sich das in einer Größenordnung, wie man es auch unter der Chemotherapie beobachtet, weil bei der UE-Erfassung ja nicht nur Nebenwirkungen erfasst werden, sondern auch folgende Erkrankungen und was auch immer. Insofern ist für mich im Grunde genommen die Frage beantwortet, dass Sehstörungen hier nicht als Klasseneffekt der ALK-Inhibitoren zu sehen sind. Das war meine konkrete Frage.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage zur Phase-III-Studie; vielleicht wurde es auch schon definitiv beantwortet und ist mir durchgerutscht. Haben Sie schon ganz konkret gesagt, welche Daten wann vorliegen? Mir geht es vor allem um Overall Survival. Bisher habe ich nur mitgenommen, dass es erste Daten nächstes Jahr gibt. Das wird sich vermutlich auf progressionsfreies Überleben beziehen, nehme ich an. Also wann sind erste Overall-Survival-Daten zu erwarten?

Frau Dr. Michels (Novartis): Das ist korrekt. Bei der Phase-III-Studie ist die Rekrutierung jetzt im Oktober abgeschlossen worden; es wurden 220 Patienten rekrutiert. Die erste Analyse, die mit den ersten interpretierbaren Ergebnissen geplant ist, wird vor allem die finale PFS-Analyse enthalten, laut Protokoll bei 161 Events. Gleichzeitig mit dieser finalen PFS-Analyse wird sich das erste Mal auch das Overall Survival angeschaut. Hier müssen wir aber einfach abwarten, weil es natürlich eine eventgetriebene Studie ist, wie viele Todesfälle bis dahin vorliegen und wie aussagekräftig das Ganze ist. Die ersten interpretierbaren Ergebnisse werden, wie gesagt, Mitte 2016 erwartet, der abschließende Studienbericht im September 2018.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hatten wir immer noch die Frage von Herrn Kaiser zu der Tabelle und den Schlussfolgerungen, die ganz zu Beginn gestellt wurde. Sie wollten da noch einmal nachschauen. Kann die Frage jetzt beantwortet werden? – Herr Muth.

Herr Dr. Muth (Novartis): Wir sind noch einmal in die Auswertung hineingegangen. Herr Kaiser, wenn meine Ausführungen Ihre Frage nicht ganz treffen, können Sie es vielleicht noch einmal konkretisieren. In der Auswertung wurden ja Patienten nach Crizotinib verglichen. Ein Arm hat Docetaxel bzw. Pemetrexed erhalten, also praktisch die zweckmäßige Vergleichstherapie. Im anderen Arm wurde Ceritinib gegeben. Im Chemotherapiearm wurden in der Auswertung Patienten ausgeschlossen, die einen Second-Generation-ALK-Inhibitor bekommen haben, also im weiteren Verlauf letztlich Ceritinib, was aus unserer Sicht auch sinnvoll ist, um nicht das Ergebnis zu verfälschen, also einen Docetaxel- bzw. Pemetrexed-Arm zu berichten, in dem mit Ceritinib behandelte Patienten enthalten sind. Sonst hätten wir ja quasi einen Cross-over, wenn man so will, also sozusagen einen Effekt, der das Ergebnis wiederum zuungunsten von Ceritinib verfälscht. – Ist das für Sie eine ausreichende Erklärung?

Herr Dr. Kaiser: Das ist jetzt noch einmal eine ganz andere Interpretation dieser Fußnote. Letztendlich bleibt es dabei, dass Sie je nach Arm eine bestimmte Situation nach Therapie von Crizotinib einschließen oder ausschließen, also entweder Zweit-, Dritt- oder Vierttherapie nach Crizotinib einschließen oder ausschließen, abhängig davon, was sonst noch gegeben worden ist, also eine Ungleichzusammensetzung der Patienten. Ich hatte ja schon erwähnt, dass bei diesen ganzen Analysen einmal ein Poster und einmal so ein rudimentäres Beiblatt beiliegt. Haben Sie das jetzt einem Studienprotokoll entnommen? Man kann die Fußnote ja auch ganz anders interpretieren.

Herr Dr. Muth (Novartis): Nein, wir haben auf Basis des Posters sozusagen noch einmal die beigelegte Auswertung angestoßen. Ich bin jetzt auch genau dort hinein. Ich habe jetzt keine weiteren Informationen vorliegen. Ziel der Auswertung war letztlich, zwei saubere Behandlungsgruppen darzustellen: die reine Chemotherapie- und die reine Ceritinib-Gruppe.

Herr Dr. Kaiser: Wenn Sie die Fußnote andersherum interpretieren, machen Sie durch die Wegnahme der zwischenzeitlichen Chemotherapie zwischen Crizotinib und Ceritinib auch eine reine Ceritinib-Gruppe. Das heißt, die Fußnote kann man auch so interpretieren.

Herr Dr. Muth (Novartis): Man kann das so sehen; das ist völlig richtig. Wir können das aber gerne noch einmal verifizieren. Ich interpretiere das aber so: Die Fußnote bezieht sich nur auf den Chemotherapiearm. Es wurde bei der Ceritinib-Gruppe nichts weggenommen, sondern es wurde lediglich ausgeschlossen, dass in der Chemotherapie-Gruppe irgendwann im Verlauf auch Ceritinib gegeben wurde. Das ist unsere Interpretation der Fußnote. Und dann sind es zwei getrennte saubere Kollektive.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das nehmen wir zur Kenntnis. Falls noch eine andere Interpretation in Betracht käme, können Sie uns das noch wissen lassen.

Keine weiteren Wortmeldungen mehr? – Herr Holler, eine Zusammenfassung, wenn Sie möchten. Bitte schön.

Herr Dr. Holler (Novartis): Vielen herzlichen Dank für die intensive Diskussion. Ich denke, wenn man die Diskussion in der Gesamtschau noch einmal reflektiert, muss man sagen: Ja, wir haben hier in dieser Situation eine höhere Ergebnisunsicherheit. Das ist bei Produkten, die eine bedingte Zulassung erhalten haben, nicht weiter verwunderlich.

Wenn man an der Basis der Daten etwas ändert, verändern sich natürlich die Ergebnisse. Das ist bei jeder wissenschaftlichen Arbeit so. Aber wir haben – und das ist etwas, was wir hier, wie ich denke, feststellen müssen – einfach über verschiedene Analysemethoden geschaut: Welchen Zusatznutzen können wir für dieses Produkt ableiten? Ich denke, über verschiedene Ansatzpunkte sind wir zu äh-

lichen Ergebnissen gelangt. Aus unserer Sicht sind also eine Reihe von Anhaltspunkten für den Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie sichtbar.

Wir haben dann auch angefügt: Es läuft eine Phase-III-Studie. Wir gehen davon aus, dass wir Mitte nächsten Jahres die ersten Ergebnisse daraus sehen können. Zusätzlich laufen natürlich eine ganze Reihe von weiteren Datenerhebungen, sowohl im Rahmen der EMA-Auflagen als auch weitere Studien, die vonseiten Novartis aufgelegt wurden, um weitere Ergebnisse zu sammeln. Das heißt, all das findet in einem sehr eng monitorierten Rahmen statt. Schließlich haben wir eine Patientenpopulation, die so klein ist, dass wahrscheinlich – ich glaube, Herr Griesinger sagte es vorhin – mehr Menschen in diesem Raum sind, als es Patienten in Deutschland gibt. Wir werden alles Erdenkliche tun, um hier ein sehr enges Monitoring sicherzustellen.

Festzuhalten ist, dass die Nutzen-Risiko-Abwägung der EMA für dieses Medikament erst einmal positiv ausgefallen ist. Wir gehen davon aus, dass wir dann mit den erweiterten Daten genau hier weitere Erkenntnisse auch dem G-BA zum Zusatznutzen dieses Produktes zur Verfügung stellen können. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Holler. Ganz herzlichen Dank an alle, die an der Anhörung teilgenommen haben, sich auch sehr rege beteiligt haben.

Wir werden das jetzt selbstverständlich zu wägen haben und in unsere Entscheidungen einbeziehen, was hier gesagt wurde. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.22 Uhr