

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Crizotinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. November 2016
von 10.00 Uhr bis 10.50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Fickler
Herr Dr. Saure

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Frau Dr. Schäfer
Herr Stengel

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

Frau Gillhaus
Frau Dr. Glastetter
Herr Dr. Krüger
Herr Leverkus

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

Herr Dr. Köhler
Frau Dr. Simon

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

Herr Prof. Dr. Wolf

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich bitte Sie, Platz zu nehmen, damit wir starten können. Ich begrüße von Herzen alle Gäste zur ersten Anhörung des heutigen Tages in Sachen Crizotinib. Herzlich willkommen!

Für diejenigen, die mich hier vorne noch nicht gesehen haben: Mein Name ist Vöcking. Ich vertrete heute Herrn Hecken, der verhindert ist, an dieser Anhörung teilzunehmen; insofern müssen Sie heute mit mir vorliebnehmen. Ich hoffe, dass wir es trotzdem gemeinsam zu einem guten Ende führen.

Die meisten von Ihnen kennen das Prozedere hier bei der Anhörung. Trotzdem muss ich einfach vom Protokoll her darauf hinweisen: Sie wissen, dass ein Wortprotokoll geführt wird und dass ein Tonband mitläuft. Deswegen ist meine Bitte an diejenigen, die einen Wortbeitrag leisten, dass sie Ihren Namen nennen und die Institution bzw. das Unternehmen, das sie vertreten, damit das in der Reflektion dann entsprechend zugeordnet werden kann und das Protokoll richtig erstellt wird.

Bevor wir einsteigen, ist meine Aufgabe, zunächst einmal festzustellen, wer anwesend ist, damit auch die Richtigen hier das Wort ergreifen können. Ich fange einmal in der Liste an mit dem pharmazeutischen Unternehmer an, mit Pfizer, Frau Gillhaus – ist da –, dann gehe ich weiter: Frau Dr. Glastetter sehe ich, dann Herr Leverkus – den habe ich schon gesehen, danke –, dann Herr Dr. Krüger – ist auch anwesend –, dann gehe ich in der Liste einmal von oben her: Herr Professor Dr. Wolf von der AIO – wir haben uns im Flieger schon gesehen, herzlich willkommen –, Herr Professor Wörmann – hat sich entschuldigt, er kommt, so wurde mir gesagt, etwas später, er stößt dann also zu uns dazu –, dann von Lilly Deutschland Frau Dr. Fickler – ist anwesend –, von Lilly ebenfalls Herr Dr. Saure – den habe ich gesehen –, dann von Medac Herr Dr. Erdmann – habe ich auch gesehen –, dann von Novartis Frau Dr. Schäfer – ist anwesend –, von Novartis Herr Dr. Stengel – okay –, dann von Roche Herr Dr. Köhler – anwesend –, ebenfalls von Roche Frau Dr. Simon, vom vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner – okay. Herzlich willkommen! Stellung genommen haben im schriftlichen Verfahren also der pU Pfizer, dann die AIO, die DGHO, Novartis, Roche, Medac, Lilly und der vfa. So weit erst einmal für das Protokoll.

Ich führe ganz kurz ein. Es geht heute um die Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung. Zugrunde liegt der Erstbeschluss vom 2. Mai 2013. Die Befristung ist zweimal verlängert worden bis zum 1. Juli 2016. Es gab damals Befristungsaufgaben. Da ging es einmal um die finalen Ergebnisse der Studie 1007 zum OS sowie das Sicherheitsreview zu hepatischen Störungen in Anlehnung an die EMA-Auflagen.

Die neuere IQWiG-Nutzenbewertung hat ergeben – jedenfalls so die Aussage –, dass keine neuen Erkenntnisse da sind. Es wird darauf hingewiesen, der finale Datenschnitt umfasst neue Daten zum OS und zu UEs. Diese Ergebnisse aber sind wegen des Cross-over nicht oder nur schwer interpretierbar. Das wird – so habe ich das gesehen – in Stellungnahmen auch im Ergebnis, glaube ich, so geteilt von der DGHO und AIO. Damit müssen wir uns sicherlich beschäftigen.

Pfizer hat darauf hingewiesen, dass die Ergebnisse zum OS im zweiten Datenschnitt auswertbar sind und die Ergebnisse zu den UEs zum zweiten Datenschnitt nicht stärker verzerrt sind als die beim ersten Datenschnitt; das ist beides ein wichtiger Punkt. Dann wird darauf hingewiesen, dass die Analysen für die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität und Morbidität zu berücksichtigen seien. Das nur als ein paar Highlights aus den Stellungnahmen.

Uns würde insbesondere interessieren: Wie ist der Stellenwert von Crizotinib im Anwendungsgebiet, und welche Erfahrungen liegen eigentlich in der Versorgung vor? So lauten im Grunde die Schwerpunkte, die wir den schriftlichen Stellungnahmen entnehmen.

Sie wissen, wir fangen grundsätzlich immer mit einem Statement des pharmazeutischen Unternehmers an. Daher gehe ich, Herr Leverkus, davon aus, dass Sie beginnen.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Ich darf zuerst meine Kollegen vorstellen: Auf der linken Seite sehen Sie Herrn Dr. Krüger. Herr Dr. Krüger ist Leiter der Medizin der Onkologie; neben ihm Frau Dr. Glastetter, sie ist zuständig für Crizotinib in der Medizin; zu meiner Rechten Frau Gillhaus, sie ist in meinem Team zuständig für Crizotinib. Ich bin für die Nutzenbewertung bei Pfizer zuständig.

Wir möchten uns gerne die einleitenden Worte aufteilen. Herr Dr. Krüger wird auf den medizinischen Stellenwert eingehen, und ich werde noch einmal kurz auf das Verfahren eingehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Krüger.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, bevor wir uns heute über die Details der vorliegenden Nutzenbewertung unterhalten, möchte ich gerne einmal die Chronologie der klinischen Entwicklung von Crizotinib und die klinische Bedeutung von Crizotinib für die Patienten darstellen.

Crizotinib ist ein hervorragendes Beispiel für eine stringente klinische Entwicklung in der Onkologie mit dem Ziel, innovative zielgerichtete Medikamente für Patienten schnell zugänglich zu machen. Crizotinib war die erste getestete ALK-zielgerichtete Substanz und befand sich bereits in klinischer Entwicklung, als eine bestimmte genetische Veränderung, das ALK-Gen-Rearrangement, erstmals 2007 bei einer bestimmten Lungenkrebsart, dem ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, nachgewiesen wurde.

Die klinisch beeindruckenden Ergebnisse von Crizotinib in der ersten einarmigen Studie führten bereits 2011 zu einer FDA-Zulassung ab der ersten Handlungslinie für das fortgeschrittene ALK-positive nichtkleinzellige Lungenkarzinom. Nach der ersten Zulassung in den USA gab es weltweit sowohl von Ärzten als auch von Patienten große Erwartungen und Hoffnungen bezüglich eines schnellen Zugangs zu Crizotinib.

Für die randomisierte Phase-III-Studie wurde deshalb in Abstimmung mit den Zulassungsbehörden, aber auch hinsichtlich des schnellen Zugangs von Patienten zu Crizotinib, entschieden, ein Therapie-Switching in der Studie zu erlauben. Therapie-Switching heißt, dass Patienten nach Progress im Kontrollarm der Studie einen Therapiewechsel auf die zu diesem Zeitpunkt einzig verfügbare ALK-spezifische Therapie Crizotinib erhalten konnten.

Die meisten der Patienten im Chemotherapiearm der randomisierten Phase-III-Studie wechselten auch zu Crizotinib. Dies führte zu einem in beiden Armen vergleichbaren, aber klinisch dennoch sehr bedeutsamen Gesamtüberleben von über 20 Monaten. 2012, also bereits fünf Jahre nach Erstbeschreibung des ALK-Gen-Rearrangements wurde Crizotinib eine EMA-Zulassung für vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem NSCLC erteilt. Die Umwandlung der bedingten in eine reguläre Zulassung wird zum Ende dieses Monats erwartet.

Was hat sich seit der ersten Zulassung von Crizotinib für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven nichtkleinzelligen Lungenkarzinom geändert? Crizotinib wird in nationalen und internationalen Leitlinien ab der ersten Therapielinie für das fortgeschrittene ALK-positive NSCLC empfohlen und hat sich weltweit zum Therapiestandard bei dieser Krebsart entwickelt. Neben der inzwischen auch erteilten Erstlinienzulassung von Crizotinib für Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positiven NSCLC hat es jedoch vor allem die Prognose von Patienten mit dieser Krebsart deutlich verbessert.

Mit der sequentiellen ALK-spezifischen Behandlung dieser Krebsart gelingt es heutzutage, die Lebensqualität der Patienten deutlich länger zu erhalten und krankheitsspezifische Symptome wie Schmerzen und Atemnot zu lindern. Weiterhin hat sich im klinischen Alltag gezeigt, dass durch die sequentielle Therapie mit den verfügbaren ALK-spezifischen Tyrosinkinase-Inhibitoren inzwischen Überlebenszeiten von bis zu fünf Jahren bei den Patienten mit dieser Krebsart erzielt werden. Das ist klinisch bedeutsam, da, historisch betrachtet, die Überlebenszeit bei dieser Krebsart nur circa zwei Jahre betrug.

Bei der vorliegenden Nutzenbewertung geht es heute aber im Wesentlichen um methodische Details. Wenn Sie mir erlauben, Herr Vorsitzender, würde ich deswegen an Friedhelm Leverkus direkt zurückgeben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Leverkus, Sie sind dran.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Auch in der Nutzenbewertung wurde mehrfach ein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt. Der G-BA hat im Prinzip auch gesehen, dass Crizotinib in der Versorgung eine bedeutende Rolle spielt. Crizotinib ist in mehreren Verfahren die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Wir haben 2013 in der Zweitlinie einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der überlegenen Lebensqualitätsdaten und aufgrund der Morbiditätsparameter erhalten. Die Zulassung der EMA war eine bedingte Zulassung, sodass der G-BA eine Befristung ausgesprochen hat.

In der Erstlinie konnte Crizotinib auch mit überlegener Lebensqualität, überlegener Morbidität und überlegenem Safety-Profil einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen erhalten.

Wir haben Ihnen nun die Daten übermittelt, die wir der Zulassungsbehörde vorgelegt haben. Darüber hinaus haben wir Ihnen umfassende Zusatzanalysen, die für die Verfahrensmethoden nach dem IQWiG-Methodenpapier gefordert sind, vorgelegt.

Wir kommen zu dem Schluss, dass Crizotinib einen beträchtlichen Zusatznutzen hat. Dem ist das IQWiG gefolgt. Darüber freuen wir uns.

Wir möchten darauf hinweisen, dass wir die Patientenzahlen, die wir vorgelegt haben, als sehr realistisch einschätzen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Ich frage jetzt in die Runde: Gibt es von Ihnen Fragen zu diesem Thema? Wenn nicht, dann würde ich gerne eine Frage an Professor Wolf stellen. Meine Bitte wäre, dass er als Kliniker aus dem Versorgungsalltag zu diesem Thema berichtet.

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Crizotinib ist für uns in der Uniklinik Köln bei den ALK-positiven Lungenkrebspatienten – das sind ungefähr 3 bis 4 Prozent der Patienten mit Adenokarzinom; das ist die häufigste histologische Subgruppe – der Standard, und zwar bereits in der Erstlinie. Da sind Übereinstimmungen mit allen nationalen und internationalen Leitlinien. Das wird auch in der neuen S-3-Leitlinie, die in den nächsten Wochen publiziert werden wird, für Deutschland so formuliert sein. Das heißt, wir behandeln in der Situation, um die es heute geht, nur Patienten, bei denen – da muss man eigentlich sagen: irrtümlich – in der Erstlinie keine ALK-Inhibitor-Therapie eingeleitet wurde und die dann Chemotherapie bekommen haben, mit Crizotinib. Da steht es für uns außer Frage, dass wir mit Crizotinib behandeln.

Die Überlegenheit des Crizotinib gegenüber der Chemotherapie ist ja sowohl in der Erst- wie in der Zweitlinie in zwei großen randomisierten Studien gezeigt worden. Vielleicht im Kontext der Diskussion heute: In der Zweitlinientherapie waren das über 350 Patienten. Es war ein signifikanter Vorteil bezüglich des Ansprechens, des progressionsfreien Überlebens, der Lebensqualität und Symptomkontrolle. Für uns gibt es eigentlich keine Frage, dass das die Standardbehandlung ist.

Vielleicht auch, um einen kurzen Einblick in die aktuelle Diskussion zu geben, die national und international geführt wird: Es gibt ja weitere ALK-Inhibitoren, und die Diskussion geht nicht dahin, zu fragen, gibt man einen ALK-Inhibitor oder die Chemotherapie, sondern ausschließlich dahin, in welcher Reihenfolge die ALK-Inhibitoren in Zukunft eingesetzt werden. Von daher ist das für uns sowohl bezüglich der Studienlage, bezüglich der Leitlinienlage als auch bezüglich der klinischen Erfahrung die Standardtherapie.

Eine allerletzte Bemerkung zu den Überlebensdaten. Das ist ja praktisch in jeder Sitzung jetzt ein Thema. Ich möchte auch zum wiederholten Male unterstreichen: Wenn man so große Effektunterschiede hat zwischen zwei Medikamenten, wird es aus ethischen Gründen nicht mehr möglich sein, in randomisierten Studien die Überlebensnachweise darzustellen, die wir ja mit Recht über Jahrzehnte als Goldstandard kennengelernt haben, als die Unterschiede zwischen verschiedenen Chemotherapien so gering waren. Aber das werden wir nicht mehr bekommen in Zukunft. Man kann nicht, um irgendeiner Systematik Genüge zu tun, den Patienten bis zum Tod das wirksamere Medikament vorenthalten. Aber ich möchte darauf hinweisen, dass wir lernen müssen, neue Methoden zu akzeptieren. Es gibt mittlerweile viele Registerdaten von einem großen nationalen französischen Netzwerk, von den amerikanischen Comprehensive Cancer Centers, von unserem Netzwerk Genomische Medizin, und alle zeigen, dass auch das Überleben verlängert wird.

Wir haben zum Beispiel in unserer Population ein medianes Überleben von acht Monaten für die Chemotherapie und von 23 Monaten für die Patienten, die einen ALK-Inhibitor – das war in diesem Fall immer das Crizotinib – bekommen haben. Das ist fast eine Verdreifachung der Überlebenszeit. Die Daten sind wunderbar konsistent mit den amerikanischen Daten und auch konsistent mit den Überlebensdaten in der randomisierten Studie zur Zweitlinie, die ja auch 20,3 Monate betrug. Also von uns daher eigentlich ein ganz klares Statement.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Wolf. – Für das Protokoll: Ich halte fest, Professor Wörmann ist gerade erschienen. Herzlich willkommen! Sie kommen fast wie gerufen; denn ich hatte Herrn Professor Wolf gefragt: Wie sieht eigentlich die Bewertung von Crizotinib anwendungsbedingt im Versorgungsalltag aus? Vielleicht können Sie sich spontan auch dazu äußern.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. Ich dachte, Sie wollen nur überprüfen, ob Herr Wolf und ich dieselbe Meinung haben. – Nein, wir haben die.

Der erste Punkt – wahrscheinlich hat Herr Wolf das schon gesagt – –

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Es geht nach dem Motto: Doppelt gemoppelt hält vielleicht besser.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich glauben wir, dass das zahlenmäßig inzwischen die untergeordnete Gruppe ist, weil wir denken, dass die deutliche Mehrzahl von Patienten heute in der Erstlinientherapie Crizotinib erhalten sollte, weil es deutlich besser verträglich und obendrein noch wirksamer ist als die Chemotherapie.

Wir reden aber über die kleine Gruppe von Patienten, die aus welchen Gründen auch immer, initial entweder nicht ALK-getestet worden ist oder eine, wie wir finden, nicht mehr leitliniengerechte Therapie bekommen hat. Dann ist der Punkt, den Herr Wolf sagte, genau der: Wir sehen eine verlängerte Über-

lebenszeit. Außerdem sehen wir eine dramatische Verbesserung der progressionsfreien Überlebenszeit. Und was für uns mindestens so wichtig ist: Die Nebenwirkungen sind ungleich besser. Wir reden im Vergleich immer zu einer Cisplatin-basierten Therapie. Das heißt, selbst wenn es nur gleichwertig wäre, würden wir zuerst Crizotinib empfehlen, weil es für den Patienten deutlich besser verträglich ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte einmal auf die Frage des Umgangs mit diesen Cross-over-Daten eingehen. Sie haben in Ihrem Dossier auch eine weitergehende Analyse gemacht mit diesem RPSFTM-Modell, aus dem Sie auch mediane Überlebenszeiten ausgerechnet haben, die noch einen sehr deutlichen Unterschied zeigen. Unsere Fragen dazu lauten: Warum haben Sie dieses Modell ausgewählt? Es gibt ja verschiedene Modelle. Welche Voraussetzungen haben Ihre Daten dafür qualifiziert, durch dieses Modell analysiert zu werden?

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

Frau Gillhaus (Pfizer): Wir haben eine Sensitivitätsanalyse bezüglich des OS durchgeführt mit dem RPSFTM-Modell. Hier sehen wir eindeutig einen signifikanten Vorteil für Crizotinib. Dieses Modell unterliegt der Annahme des konstanten Behandlungseffekts, das heißt, dass die Wirkung von Crizotinib immer gegeben ist, und das ist das, was diesem Modell zugrunde liegt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Eine Nachfrage? – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Wenzel-Seifert: Ja, und diese Annahme ist auch bestätigt durch Ihre Daten? Das wäre jetzt die Frage.

Herr Dr. Leverkus (Pfizer): Man kann diese Annahme nicht empirisch überprüfen, aber diese Annahme ist im Feld auch keine exotische Annahme. Wenn Sie sich das Cox Proportional Hazard Model anschauen, mit dem die Hazard Ratios in den ganzen Dossiers, in den ganzen Publikationen gemacht werden, finden Sie auch die Annahme, dass der Effekt über die Zeit konstant oder proportional ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Leverkus. – Frau Müller, eine Sekunde. Professor Wörmann hat sich gerade gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten uns auch in der Stellungnahme dazu etwas kritisch geäußert. Wir haben uns sehr intensiv mit dem Thema Switching Cross-over beschäftigt, weil es uns auch hier oft beschäftigt hat. Das Problem, das wir sehen, ist, dass, wenn man unterschiedliche Methoden anwendet, nicht identische Ergebnisse herauskommen. Ob man also das Inverse Censoring annimmt oder eben zwei Stadien von Latimer, es kommen nichtidentische Rahmen heraus. Die Sorge, die wir gelegentlich haben, ist, wenn man nur eine Methode macht, kann man das im weitesten Sinne von einem Picking suchen lassen. Also wir hätten es vorgezogen, mindestens zwei Methoden einzusetzen, um sicherzustellen, dass die Annahme wirklich stimmt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Gillhaus dazu.

Frau Gillhaus (Pfizer): Ich möchte noch zum RPSFTM-Modell ergänzen, dass dieses Modell die Eigenschaft hat, dass es die Randomisierung bewahrt im Gegensatz zu dem IPCW-Modell, sodass es hier gegenüber diesem Modell ja besser geeignet ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Professor Wörmann, wollen Sie sich jetzt dazu äußern? Sie zuckten gerade etwas.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Haben Sie einmal mit einem der anderen Modelle gerechnet?

Herr Dr. Leverkus (Pfizer): Das haben wir nicht gemacht.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das war gerade Herr Leverkus. So eine Rechnung wurde nicht gemacht, nur damit es im Protokoll richtig geschrieben wird. – Wollen Sie ergänzen, Herr Leverkus?

Herr Dr. Leverkus (Pfizer): Ja. Es ist natürlich klar, das sind Modelle. Wenn wir jetzt wirklich randomisierte Overall-Survival-Daten haben, dann sind die natürlich aussagekräftiger als solche Modellrechnungen. Die Modellrechnungen verstehen wir als Sensitivitätsanalysen, die zusätzliche Informationen liefern. Die EMA hat dieses Modell auch in ihrer Beurteilung mit berücksichtigt und gewürdigt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, zu dem Thema?

Frau Dr. Müller: Ich wollte ganz kurz auf diese Adjustierung für hohe Cross-over-Raten eingehen. Sie haben gesagt, die Annahme, dass Zeitunabhängigkeit der Therapiewirkung gegeben sei, weil es ohnehin normalerweise proportionale Hazards sind, also die Kurven proportional verlaufen würden. Ich denke, bei der Wahl der geeigneten Methode neben der Frage, gibt es unterschiedliche Ergebnisse je nach Methode, ist wichtig, ob die Annahmen wirklich erfüllt sind. Das sind ja je nach Methode andere Annahmen. Deshalb würde ich da gerne noch einmal genauer nachhaken; denn ich denke nicht, dass die Frage, ob über die Zeit der Therapie Effekte parallel verlaufen, das Gleiche ist wie die Frage, die eigentlich hier adressiert werden müsste: Wirkt Crizotinib genauso gut, wenn ich es erst nach einer Chemotherapie gebe oder wenn ich es sofort gebe? Das ist für mich eigentlich eine fast medizinische Frage.

Ich denke, das ist ein Punkt, wo man vielleicht, wenn man diese Daten hat, etwas hätte untersuchen können. Wenn Sie dazu vielleicht noch etwas sagen können? Ich sehe bisher noch nicht, dass diese Annahme hier valide belegt ist, nach dem, was Sie gesagt haben. Das wäre ein entscheidender Faktor bei der Wahl, wenn man zwischen den verschiedenen Methoden nur eine betrachtet.

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

Frau Gillhaus (Pfizer): Dieses RPSFTM-Modell wird als Ergänzung zu der regulären ITT-Analyse gesehen. Hier geht es jetzt darum, das Gesamtüberleben zu untersuchen. Es geht jetzt nicht darum, zu untersuchen, wie wirkt Crizotinib, wenn ich es noch in einer späteren Linie gebe. Diese Annahme, dass Crizotinib dann auch eine Wirkung bei den Patienten hat, die auf Chemotherapie gewechselt haben, die muss man als gegeben ansehen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Das ist etwas missverständlich. Ich glaube, da gab es ein Missverständnis. Ich meinte die Frage nach dem Cross-over. Es bekommen die Patienten ja zuerst die Therapie im Vergleichsarm und dann wechseln sie. Dieses Modell beruht meiner Meinung nach auf der Annahme, dass das keinen Unterschied macht, weil ja praktisch der Behandlungseffekt unabhängig vom Zeitpunkt des Therapiebeginns nach vorne extrapoliert wird. Hinsichtlich dieser Annahme habe ich jetzt noch nicht verstanden, inwiefern Sie das belegt sehen.

Herr Dr. Leverkus (Pfizer): Diese Annahme ist nicht belegt. Es ist eben eine Annahme; daran glaubt man oder nicht. Wir sind ja auch nicht so weit gegangen, dass wir einen Zusatznutzen aus dem Modell abgeleitet haben wollen. Da gebe ich Ihnen recht. Das kann man im Prinzip mit diesen Modellen nicht machen. Wir würden es eher so sehen, wie es die EMA gemacht hat, dass man das als Hintergrundinformation mit berücksichtigt, aber keinen Zusatznutzen daraus ableiten würde.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Also praktisch als Indiz oder wie soll man das verstehen?

Herr Leverkus (Pfizer): Ja, genau. Unter gewissen Annahmen führte das dazu, dass man so einen Überlebenseffekt, so einen Hazard Ratio sieht.

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

Frau Dr. Wieseler: Ich hatte mich eigentlich aus einem anderen Grund gemeldet, komme aber vielleicht auf genau diese Fragen noch einmal zurück. Zunächst wollte ich einfach einmal auf die Gesamtheit der Stellungnahmen eingehen. Da gibt es vollkommen gegenläufige Missverständnisse, was unseren Bericht angeht. Da ist auf der einen Seite die DGHO, die durch unseren Bericht die Aussage gestützt sieht, der Zusatznutzen ist nicht belegt. Das ist so nicht richtig. Das haben wir in unserem Bericht auch nicht geschrieben.

Auf der anderen Seite ist Pfizer. Pfizer sagt, dass das IQWiG den Zusatznutzen bestätigt hat. Das ist auch nicht richtig. Das haben wir in unserem Bericht auch nicht geschrieben.

Die Aufgabe dieser Dossierbewertung war, die nach der Befristung neu vorgelegten Daten aus dem zweiten Datenschnitt zu bewerten. Das haben wir im Detail gemacht, und diese Daten sind aus unserer Sicht nicht interpretierbar. Wir haben im Detail beschrieben, warum. Also diese beiden Interpretationen spiegeln unseren Bericht nicht wider.

Dann möchte ich auf die Diskussion um das RPSFTM zurückkommen. Da haben wir, denke ich, zwei Dinge zu diskutieren. Das eine ist in der Tat das, was Frau Müller angesprochen hat. Diese Modelle gehen von bestimmten Annahmen aus und diese Annahmen sind nicht überprüfbar. Diese eine Annahme ist der sogenannte Common-Treatment-Effekt. Da gebe ich Frau Müller recht, das ist etwas anderes als ein konstanter Behandlungseffekt, sondern es heißt, dass die Behandlung unabhängig von dem Zeitpunkt, ab dem sie beginnt, in der Krankheitsentwicklung eines Patienten den gleichen Effekt hat. Mir fällt es aus medizinischen Gründen schwer, dieser Annahme Glauben zu schenken. Herr Leverkus, Sie haben ganz richtig gesagt, das muss man glauben oder auch nicht, prüfen kann man das nicht.

Also das ist eine Annahme, die diesem Modell zugrunde liegt, die wir für hochkritisch halten, die nicht überprüfbar ist. Deshalb stehen wir diesem Modell generell kritisch gegenüber.

Der zweite Punkt ist die konkrete Berechnung, die im Dossier vorgelegt wird. Wir haben in unserer Dossierbewertung auch geschrieben, dass die Literatur beschreibt, dass je höher der Switchinganteil ist, umso unzuverlässiger diese Modelle werden. Wir haben hier einen sehr hohen Switchinganteil, also zusätzlich zu den generellen Zweifeln an diesen Modellen kommt hinzu, dass dieser hohe Switchinganteil die Aussagekraft dieser Modelle weiterhin abschwächt. Darüber hinaus hat Pfizer hier ein Modell gerechnet, das von dem in der Literatur verwendeten Modell abweicht. Ich glaube, wir brauchen hier jetzt nicht ins Detail zu gehen. Das wird schon daraus deutlich, dass Sie im Gegensatz zu der ITT-Analyse einen statistisch signifikanten Effekt generieren. Das ist bei den üblicherweise durch die Literatur gestützten Modellen nicht der Fall. Das liegt an den Berechnungen, die Sie durchgeführt haben. Aus all diesen Gründen halten wir die Aussage aus diesem Modell für nicht belastbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Leverkus, wollen Sie sich dazu äußern? Oder Frau Gillhaus?

Frau Gillhaus (Pfizer): Ich möchte gerne etwas zu der von Ihnen beschriebenen Literatur sagen. Und zwar referenziert das IQWiG in seiner Dossierbewertung auf den Artikel von Latimer. Aus unserer Sicht ist es so, dass wenn sogar Switchinganteile von bis zu 94 Prozent vorliegen, nur eine Verzerrung von maximal 3 Prozent vorliegt. Das ist aus unserer Sicht noch tragbar.

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

Frau Dr. Wieseler: Ich glaube, da interpretieren Sie die Literatur falsch. Zum einen gibt es von Latimer mehr Simulationen als Sie Patienten in Ihrer Studie haben. Die Mehrzahl dieser Simulationen zeigt hohe Verzerrungen bei steigender Switchingzahl. Diese 3 Prozent, die Sie da anführen, beziehen sich nicht auf die Verzerrung des Effekts, sondern die beziehen sich ausschließlich auf eine Simulation in der Kontrollgruppe, quantitative Aussagen auf Effektebene liegen überhaupt nicht vor. Diese 3 Prozent haben mit unserer Fragestellung überhaupt nichts zu tun. Die generelle Aussage der Literatur ist: Mit der steigenden Switchingzahl steigt die Verzerrung in diesen Modellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich glaube, das liegt ein bisschen auf der Hand. Ich würde es auch ähnlich interpretieren. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Zu dieser Annahme, Professor Wolf: Teilen Sie denn die Einschätzung rein aus klinischer Sicht, dass es völlig egal ist, zu welchem Zeitpunkt und in welcher Linie man einen Patienten behandelt, dass der Effekt völlig gleich ist?

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

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Das kann man nicht verallgemeinernd sagen, weil es tatsächlich bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren Beispiele gibt, wo die Effektivität zum Beispiel bezüglich des progressionsfreien Überlebens abhängig ist von der Linie. Hier allerdings haben wir die glückliche Situation, dass wir zwei randomisierte Studien vorliegen haben, eine in der Erstlinie und eine in der Zweitlinie. Bei beiden habe ich vergleichbare Ansprechraten und PFS-Raten, insbesondere auch in der Überlegenheit zur Chemotherapie, das heißt, in dieser Situation habe ich durch das Vorliegen zweier randomisierter Studien, genau in der ersten und in der zweiten Linie, den Beleg dafür, dass auch in der Zweitlinie von der gleichen Effektivität ausgegangen werden kann.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Grell, eine Nachfrage?

Frau Dr. Grell: Das ist sicherlich richtig, aber das Modell setzt ja da an, dass es egal ist, ob ich einen Patienten früh behandle oder spät. Dann müsste ich eigentlich sagen, dann müsste ich Patienten, auch um ihnen Nebenwirkungen zu ersparen, möglichst spät behandeln.

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

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Es geht jetzt nicht darum, ob man Patienten überhaupt behandelt, sondern wann man mit den Kinase-Inhibitor einsetzt. Wir würden auf jeden Fall sagen, dass die Patienten das nebenwirkungsärmere und das wirkungsstärkere Medikament zu Beginn erhalten sollen. Es gibt auch noch ein zweites Argument, mit dem Kinase-Inhibitor früher anzufangen – aber ich glaube, das ist nicht direkt das Thema heute –, doch weil Sie danach direkt fragen, sage ich Ihnen, dass wir von vielen Studien wissen, dass Patienten, die mit Chemotherapie anfangen, zu mindestens einem Drittel gar nicht mehr die Zweitlinientherapie erreichen, weil dann der Allgemeinzustand schon zu schlecht ist. Alleine um diesen Effekt zu vermeiden, ist es indiziert, früh zu behandeln.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Teupen, Sie haben sich gemeldet.

Frau Teupen: In dem IQWiG-Bericht steht auch, dass Sie keine Daten zu Lebensqualität und Morbidität vorgelegt haben zu dem zweiten Datenschnitt. Können Sie kurz etwas dazu sagen. Ist es vielleicht begründet durch die Interpretierbarkeit der Daten? Bitte noch einen kurzen Hinweis dazu!

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Ja, wir haben Ihnen die Daten von dem zweiten Datenschnitt vorgelegt, die wir der Zulassungsbehörde vorgelegt haben. Das waren die, die gefordert sind. Die Lebensqualitätsdaten sind im ersten Datenschnitt final, so wie Sie im Studienbericht nachlesen können. Die haben wir Ihnen auch noch einmal nach der Methodik vorgelegt, wie das gewünscht ist. Das heißt, wir haben dort Time-to-Situation-Analysen noch einmal neu berechnet, die wir bei der ersten Vorlage nicht gemacht haben.

Frau Teupen: Es gab keine aktuellen Daten zum zweiten Datenschnitt. Es waren die alten Daten?

Herr Leverkus (Pfizer): Genau. Die alten Daten der zweiten finalen Patient-Reported-Outcome-Daten, die haben wir Ihnen reanalysiert vorgelegt.

Frau Teupen: Also gab es dann keine mehr zum zweiten Datenschnitt? Wurden die nicht erhoben?

Herr Leverkus (Pfizer): Sie wurden erhoben. Aber die erste Auswertung des ersten Datenschnitts ist die finale Auswertung.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Dazu direkt: Wir haben Ihre Studiendokumentation durchforstet, um irgendwie zu verstehen, was die Studienplanung ist. Wir haben keinen Hinweis darauf gefunden, dass die Lebensqualitätsdaten mit dem ersten Datenschnitt abgeschlossen sind. Das macht auch eigentlich keinen Sinn. Sie erheben diese Daten bis zum Ende der Studie und dann ist es Standard, alle erhobenen Daten auch auszuwerten. Sie erheben die Daten ja auch weiter. Diese Daten sind, wie auch die Daten zu den unerwünschten Ereignissen, zum zweiten Datenschnitt nicht aussagekräftig. Das haben wir ja auch in unserem Bericht beschrieben. Es macht keinen Sinn, diese Daten auszuwerten, nachdem die Patienten alle aus der Vergleichsgruppe herausgefallen sind.

Aber es gibt keinen Unterschied in der Studienplanung zwischen den UE-Daten und den Lebensqualitäts- und Symptomdaten. Deshalb hat auch uns gewundert, dass Sie im Gegensatz zu den UE-Daten die Lebensqualitätsdaten nicht vorgelegt haben.

Herr Dr. Vöckner (stellv. Vorsitzender): Wollen Sie sich dazu äußern, Herr Leverkus?

Herr Leverkus (Pfizer): Ja. Die Befristung sagt im Prinzip aus, dass wir die Daten, die wir der EMA vorlegen, dem G-BA und der IQWiG vorlegen sollen. Das haben wir halt im Prinzip gemacht.

Die finalen Daten bezüglich eines progressionsfreien Überlebens und die finalen Daten bezüglich des Patient-Reported-Outcome sind die Daten aus dem ersten Datenschnitt. Das waren die finalen Daten, wie es im Protokoll nachzulesen ist.

Herr Dr. Vöckner (stellv. Vorsitzender): Kann ich das so stehen lassen? – Ja, okay. – Frau Müller. – Das hat sich erledigt.

Gibt es weitere Fragen? – Herr Müller, Entschuldigung

Herr Müller: Ich habe zwei Fragen an die Fachgesellschaften. Zum einen: Können Sie einschätzen, wie viele ALK-positive Patienten bereits in der Erstlinie mit den spezifischen Kinasehemmern behandelt werden in Deutschland? Die zweite Frage: Wenn wir dann in der Zweitlinie sind, haben wir eine zVT, Docetaxel oder Pemetrexed für die Patienten, die sich für eine Chemotherapie eignen. Könnten Sie dazu noch eine Einschätzung geben, welchen Therapiestandard Sie für die kinasevorbehandelten Patienten in Deutschland sehen? Wenn wir davon ausgehen, dass wahrscheinlich ein Großteil der Patienten inzwischen in der Erstlinie eben kinasespezifisch behandelt wird. Welche Therapie würden Sie dann in der Zweitlinie sehen?

Herr Dr. Vöckner (stellv. Vorsitzender): Eine Frage an die Kliniker. Wer fängt an? Herr Professor Wörmann oder Herr Professor Wolf?

Herr Prof. Dr. Wolf (AIO): Die Frage zum Chemotherapiestandard. Das sind ja Adenokarzinome. Da wäre es das Pemetrexed, weil in der randomisierten Studie in der Zweitlinie aufgezeigt wurde, auch wenn die Studie darauf statistisch nicht ausgelegt war, dass das Pemetrexed eine höhere Wirksamkeit hat als das Docetaxel in dieser Gruppe.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Behandlung. Ich habe es vorhin kurz angedeutet: Wenn keine Möglichkeit mit einem anderen ALK-Inhibitor besteht, dann wäre es das Pemetrexed, aber wir haben ja nach Vorbehandlung mit Crizotinib für diese Patienten ein zweites Medikament, das Zykadia, das seit dem letzten Sommer zugelassen ist. Wir rechnen mit der Zulassung weiterer ALK-Inhibitoren. Mehrere sind in der klinischen Evaluation. Zum Teil gibt es hier auch Compassionate-Use-Programme, sodass jede Diskussion in erster Linie ist, wie sequentiell therapiere ich mit den ALK-Inhibitoren; die Chemotherapie ist eigentlich nur noch die absolute Notlösung.

Ich möchte in dem Zusammenhang, bevor Herr Wörmann zu Wort kommt, noch einmal ganz kurz darauf hinweisen, dass ich von der Methodik, um das Cross-over zu neutralisieren, mathematisch nicht ganz so viel verstehe. Aber ich möchte an eines erinnern: Die Zulassungsstudie für das Docetaxel, 7,5 Monate in der Zweitlinie Gesamtüberlebenszeit. Wir haben hier im Crizotinib-Arm in der randomisierten Studie, in der Zweitlinie 20,3, und im Pemetrexed-Arm 22,8. Ich glaube, das muss man auch noch mal klar sagen: Das sind wenige Monate, die die Patienten mit Chemotherapie haben, und das ist ein Bereich von zwei Jahren ab Zweitlinie gemessen. Es gibt, glaube ich, keinen Kliniker weltweit, der daran zweifelt, dass die Patienten deutlich länger leben, nicht nur besser. Man sollte einfach die Diskussion nicht immer nur auf die Lebensqualität beschränken. Man muss auch einmal klar sagen, das wünschen wir uns schon ewig lange, dass die Patienten länger leben und nicht nur wenige Monate Überlebenszeit haben. Und hier haben sie nun noch Jahre an medianer Überlebenszeit.

Ich glaube, auch wenn das nicht in der randomisierten Studie gezeigt ist, die absoluten Daten und die Registerdaten von drei großen internationalen Arbeitsgruppen belegen das meiner Meinung nach eindeutig.

Herr Dr. Vöckner (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Herr Professor Wörmann zu den Fragen von Herrn Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dieselbe Richtung: Chemotherapie ist fast nur noch in der Drittlinientherapie drin. Das liegt zum einen daran, dass Crizotinib zugelassen ist, zum anderen aber auch, dass, glaube ich, erfreulicherweise die meisten dieser Patienten entweder in Zentren selbst oder in Netzwerken behandelt werden. Da gibt es guten Zugang zu der nächsten Generation der Kinase-Inhibitoren, die erfreulich wenige Nebenwirkungen zu haben scheinen. Die Chemotherapie ist eigentlich Drittlinie inzwischen.

Herr Dr. Vöckner (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Ich schaue in die Runde. – Ich sehe keine weiteren Fragen.

Herr Leverkus, Sie kennen im Grunde fast das Ritual am Ende einer Anhörung. Sie hätten die Gelegenheit, Ihre Sichtweise zusammenfassend darzustellen.

Herr Leverkus (Pfizer): Ja, das mache ich ganz kurz. Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Sehr geehrte Anwesende, wir danken für die offene Diskussion und die Nachfragen. Wir haben eine interessante Diskussion bezüglich des RPSFTM-Modells gehabt. Wir gehen, wie gesagt, nicht davon aus, dass wir Nutzen ableiten wollen. Von daher sind wir da auch zurückhaltend, wie es mit den Annahmen ist. Aber wenn man sich den Hazard Ratio von 0,4 anschaut, das ist ja im Prinzip auch das, was Herr Wolf in

den historischen Vergleichen gefunden hat. Von daher denken wir nicht, dass das ganz so daneben ist, und wir sollten es eher als Zusatzinformation betrachten, so wie die EMA es auch gemacht hat.

Darüber hinaus hat Crizotinib, wie wir ebenfalls gehört haben, einen beträchtlichen Zusatznutzen bezüglich der Lebensqualität, der Morbiditätsparameter und des Safety-Profiles. Über die Patientenzahlen haben wir im Zusammenhang mit die Second-Line auch gehört, dass die eher zurückgehen und dass unsere Schätzung im Dossier eigentlich eine realistische Schätzung ist.

Wir danken Ihnen vielmals für die offene Diskussion.

Herr Dr. Vöckner (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Leverkus. – Dann können wir die Anhörung schließen. Sie können davon ausgehen, dass im Licht dieser Anhörung eine entsprechende Reflektion stattfinden wird.

Danke für die Teilnahme heute. Das geht an alle Teilnehmer. Ich wünsche Ihnen einen guten Heimweg bzw. diejenigen, die zu den nächsten Themen noch da sind, bitte ich, einfach hierzubleiben.

Schönen Dank und auf Wiedersehen.

Ende der Anhörung: 10.50 Uhr