

# 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 6. Februar 2017  
von 14.12 Uhr bis 15.05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Augustin

Herr Dr. Griebisch

Angemeldeter Teilnehmer von der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG:**

Herr Ebner

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer von der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Frank-Teewag

Frau Dr. Steck

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

Frau Gillhaus

Frau Dr. Glastetter

Herr Dr. Krüger

Herr Dr. Leverkus

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

Herr Prof. Dr. Sebastian

Herr Prof. Dr. Wolf

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

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Herr Levin

Beginn der Anhörung: 14.12 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, seien Sie herzlich willkommen beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren nach § 35a SGB V, wieder einmal Crizotinib, hier ein neues Anwendungsgebiet zur Behandlung von ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom, ein Verfahren, das auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember 2016 stattfindet, wozu zum einen der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma Stellung genommen hat, dann die AIO und die DGHO, ferner Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, MSD und Medac, dann der vfa, und zudem gab es eine Stellungnahme einer ROS1-Patientin unter Crizotinib-Therapie.

Wir haben wieder einmal für das Protokoll die Anwesenheit zu überprüfen. Für Pfizer müsste zum einen Frau Gillhaus da sein – ja –, dann Frau Dr. Glastetter – ja –, dann Herr Dr. Krüger – ja. Herr Leverkus ist auch da? – Jawohl. Außerdem müsste für die AIO Herr Professor Sebastian da sein – er ist wieder da, jawohl. Herr Wolf hat eben auch schon da gesessen, genau. Weiter müssten für Boehringer Herr Augustin und Herr Dr. Griebisch anwesend sein – ja – und für Bristol Herr Ebner – ja. Ferner müsste Herr Professor Griesinger wieder da sein – ja –, ebenso Herr Wörmann – ja –, dann Herr Erdmann – ja, er ist wieder da –, dann für MSD Frau Frank-Teewag – ja – und Frau Dr. Steck – ja. Herr Levin und Herr Dr. Rasch sind auch wieder da. Ist jemand da, der nicht erwähnt worden ist? – Nein, es sind alle aufgerufen worden.

Wie üblich: Wir führen Wortprotokoll. Bitte benutzen Sie das Mikrofon und nennen Sie Namen sowie entsendende Institution bzw. Unternehmen.

Ich würde zuerst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenfassend zur Dossierbewertung des IQWiG die aus seiner Sicht wichtigen Punkte vorzutragen. Für uns wäre von Interesse, wie insgesamt die Vergleichbarkeit der Patienten mit ALK-positivem und ROS1-positivem Tumor und die Übertragbarkeit der Bewertungsergebnisse zu bewerten ist, weiter, wie die Durchführbarkeit eines RCTs unter der Bedingung, dass es sich bei der ROS1-positiven NSCLC um eine sehr seltene Erkrankung handelt, überhaupt eingeschätzt werden kann, ob das überhaupt funktioniert und was man da überhaupt darstellen kann. Dann steht die Frage: Wie wird der klinische Stellenwert von Crizotinib bei Patienten mit ROS1-positivem NSCLC insgesamt eingeschätzt? Daneben sind natürlich alle anderen Fragestellungen, die aus Ihrer Sicht und aus Sicht der Bänke und der Patientenvertretung von Relevanz sind, Gegenstand der Anhörung.

Wer möchte mit der Einleitung beginnen? – Herr Leverkus, bitte schön.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Zunächst möchte ich meine Kollegen vorstellen: Zur Linken sehen Sie Herrn Dr. Hagen Krüger; er ist Leiter der Medizinonkologie bei Pfizer. Links von ihm sitzt Frau Dr. Esther Glastetter; sie ist die für Crizotinib zuständige Medizinerin. Zu meiner Rechten sitzt Frau Gillhaus; sie ist in meinem Team für das Crizotinib-Dossier zuständig. Mein Name ist Friedhelm Leverkus, und ich bin für die Nutzenbewertungen bei Pfizer zuständig. Die einleitenden Worte möchten wir gerne aufteilen. Ich würde gerne noch einmal einen generellen Überblick geben; Herr Dr. Krüger wird dann in die Details abtauchen.

Crizotinib ist jetzt in der dritten Indikation im Nutzenbewertungsverfahren. Der G-BA hat Crizotinib für die beiden anderen Indikationen, Erstlinie und Zweitlinie bei ALK-positiven Patienten, einen beträcht-

lichen Zusatznutzen zugesprochen. ROS1 ist nun eine neue spezifische molekulare Subtumorentität, die biologisch der ALK-Mutation sehr ähnlich ist. Systematisch wurden Patienten mit ROS1 in einer klinischen Studie mit Erfolg behandelt. Die amerikanische Zulassungsbehörde kam dann 2013 und 2014 auf Pfizer zu und ermutigte Pfizer, die Zulassung für ROS1-Patienten zu beantragen. Schon kurz darauf, bereits vor der Zulassung, wurde Crizotinib in die Leitlinien für ROS1 aufgenommen und dafür empfohlen. 2016 hat Pfizer dann die Zulassung für Crizotinib bei ROS-Patienten in Europa und somit auch in Deutschland erhalten. Damit können ROS1-Patienten in Deutschland im Label behandelt werden.

Das führt nun zu einem Dilemma: Auf der einen Seite ermöglicht die Zulassung eine Verordnungssicherheit für ROS1-Patienten; eine Off-Label-Anwendung nach den Leitlinien ist nicht notwendig, ROS1-Patienten sind im Label. Die klinische Datenlage für Crizotinib bei ROS1 war so klar, dass die Zulassung und die Empfehlung in mehreren medizinischen Leitlinien auf Basis der einarmigen Studie erfolgten. Wir sind uns bewusst, dass diese Evidenzbasis im Rahmen der Nutzenbewertung schwierig ist, aber Pfizer ist der Auffassung, dass Crizotinib auch für diese Indikation einen Zusatznutzen hat. Wir sind fest davon überzeugt, dass Crizotinib auch für ROS1-Patienten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, der Chemotherapie, einen Zusatznutzen hat.

Des Weiteren möchten wir heute gerne mit Ihnen über die Patientenzahl sprechen. Wir sind davon überzeugt, dass die Patientenzahl, die wir im Dossier angegeben haben, eine für diese Patientengruppe realistische und adäquate Patientenzahl ist. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Ich würde gern an Herrn Dr. Hagen Krüger übergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Krüger, dann untermauern Sie die feste Überzeugung der Firma Pfizer, bevor wir dann zu den Patientenzahlen kommen. – Glaube, Hoffnung, Liebe. – Bitte schön.

**Herr Dr. Krüger (Pfizer):** Sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren! Das Medikament Xalkori wurde weltweit vor dem Hintergrund überzeugender klinischer Aktivität bei ROS1-positivem metastasiertem Lungenkarzinom auf Basis von einarmigen Studiendaten zugelassen, wie Herr Leverkus schon ausführte. Crizotinib ist ein Hemmer der onkogenen ALK- und ROS1-Tyrosinkinasen. Gen-Rearrangements führen bei beiden onkogenen Fusionskinasen zur Überaktivierung, die das Tumorwachstum antreibt. 2007 wurde gezeigt, dass Zelllinien mit ROS1-Rearrangement auf eine Hemmung der ROS1-Tyrosinkinasen ansprechen. Die pivotale Studie PROFILE 1001 wurde daraufhin um eine zusätzliche einarmige Kohorte für Patienten mit ROS1-positivem nicht kleinzelligem Lungenkarzinom erweitert. Vor dem Hintergrund der geringen Inzidenz des ROS1-Rearrangements von circa 1 Prozent war dies der damals beschrittene Weg, zügig klinische Evidenz bei dieser seltenen Tumorart zu sammeln.

Klinische Daten zur Wirksamkeit von Crizotinib bei dieser Tumorart wurden erstmals 2012 präsentiert, und erste Lungenzentren begannen, die für diese hochwirksame Therapie notwendige ROS1-Testung zu etablieren. Zu diesem Zeitpunkt waren die klinische Wirksamkeit und Verträglichkeit von Crizotinib beim ALK-positiven NSCLC in der Fachwelt gut bekannt. Vor diesem Hintergrund bestätigte auch die EMA die regulatorische Akzeptanz der einarmigen Kohorte aus der Studie PROFILE 1001 und erteilte 2016, wie wir gehört haben, die Zulassungserweiterung beim ROS1-positiven NSCLC.

Die Zulassung von Crizotinib bei ROS1-positiven Patienten hat große praktische Bedeutung: Einerseits erhöht sich die Chance von Patienten, auf das Merkmal ROS1 getestet zu werden, dramatisch und damit auch die Möglichkeit, Zugang zu dieser effektivsten Therapie zu erhalten. Andererseits

ergibt sich, wie Herr Leverkus schon ausführte, für die behandelnden Ärzte die Verordnungssicherheit, da die Off-Label-Problematik beseitigt wurde.

Die Subpopulation ROS1-positives NSCLC wurde erstmals in der Patientenkohorte der Studie PROFILE 1001 genauer charakterisiert. Vorher bestand keine Notwendigkeit zur Testung und auch zur systematischen Analyse dieser Subpopulation, da dies keine therapeutische Relevanz hatte. Nach Vorliegen der eindrucksvollen klinischen Daten aus der einarmigen Kohorte gab es auch nach Gesprächen mit Klinikern keine gute medizinische Rationale mehr, Patienten mit ROS1-Rearrangement einer vergleichenden Studie mit schlecht verträglicher Chemotherapie im Vergleichsarm zu unterziehen. Dies führt uns, wie Herr Leverkus ausführte, für die Nutzenbewertung in das bereits benannte Dilemma, da die Zulassung in dieser seltenen Tumorentität nicht auf Basis einer randomisierten, kontrollierten Studie erteilt wurde. Anders als das IQWiG sind wir dennoch davon überzeugt, dass die heterogene Datenlage, die nach der Entdeckung von ROS1 retrospektiv gesammelt wurde, einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen rechtfertigt.

Drei relevante Aspekte möchte ich für die Bewertung nochmals hervorheben, erstens die Homologien zwischen ALK-positivem und ROS1-positivem NSCLC-Subtyp, zweitens die Wirksamkeit der zweckmäßigen Chemotherapie bei ROS1-positivem metastasiertem NSCLC und drittens die Evidenz aus dem intraindividuellen Vergleich bei ROS1-positiven Patienten der Studie PROFILE 1001.

In der schriftlichen Stellungnahme haben wir die präklinische und klinische Homologie zwischen ALK-positiver und ROS-positiver NSCLC-Kohorte näher erläutert. Die Kinasedomänen von ROS1 und ALK sind zu circa 80 Prozent identisch. Crizotinib bindet an beide Domänen mit hoher Affinität und mit vergleichbaren Hemmkonzentrationen, was Ausdruck der hohen Homologie ist. Für beide NSCLC-Kohorten zeigen sich auch ähnliche Patientencharakteristika wie Adenokarzinom-Histologie, jüngeres Alter und eine hohe Prävalenz bei Nichtrauchern. Ebenfalls zeigen sich unter Crizotinib-Therapie bei beiden NSCLC-Subtypen klinisch eine vergleichbare Zeit bis zum Ansprechen und ähnlich hohe Ansprechraten. In beiden NSCLC-Subgruppen ist weiterhin ein sehr vergleichbares Verträglichkeitsprofil von Crizotinib beschrieben, und die Verträglichkeit ist besser als bei Chemotherapie.

Hinsichtlich des Punktes 2, der Wirksamkeit der zweckmäßigen Chemotherapie, belegt die aktuell verfügbare Literatur eine besondere Wirksamkeit von pemetrexedhaltiger Chemotherapie bei ROS1-positivem Lungenkarzinom. Dies ist auch für Patienten bei ALK-positivem Lungenkarzinom der Fall. Darüber hinaus wurde Ende letzten Jahres erstmals ein indirekter Vergleich einer ROS1-Patientenkohorte veröffentlicht. Bei diesem Vergleich wurde einerseits die Wirksamkeit pemetrexedhaltiger Chemotherapie gegenüber anderen Chemotherapien, andererseits aber auch die Überlegenheit von Crizotinib gegenüber pemetrexedhaltiger Chemotherapie demonstriert.

Diese neuen Daten fügen sich schlüssig in den dritten Punkt ein, die eingereichten Daten zum intraindividuellen Vergleich bei ROS1-positiven Patienten der Studie PROFILE 1001 hinsichtlich Wirksamkeit. Hinsichtlich Wirksamkeit zwischen vorhergehender Chemotherapie und den Ergebnissen unter Crizotinib-Therapie zeigt sich: Bei denselben Patienten mit fortgeschrittenem ROS1-positivem Lungenkarzinom wurde selbst in späterer Therapielinie unter Crizotinib eine höhere objektive Ansprechrate als unter der zuvor verabreichten Chemotherapie erreicht.

Zusammenfassend kommen wir zu dem Schluss, dass die verfügbare Evidenz in der Indikation ROS1-positives Lungenkarzinom bei dieser seltenen Tumorentität für Crizotinib in der Gesamtschau einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen rechtfertigt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Krüger. – Ich will jetzt nur noch etwas nachtragen, damit wir es auch im Protokoll haben, weil es eben von Herrn Leverkus angespro-

chen worden ist: Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme die Patientenzahlproblematik präzisiert. Ich sage dies, damit wir das abgehakt haben. Sie sagen, dass die Angaben des IQWiG zu den Patientenzahlen eine deutliche Überschätzung darstellen, die überprüft und korrigiert werden müssten, weil das IQWiG von 586 Patienten im Anwendungsgebiet b laut IQWiG ausging versus 480 Patienten mit ALK-positivem NSCLC, die wir im G-BA-Beschluss adressiert haben, und dies, sagen Sie, könne so nicht zusammenpassen. Wir schauen uns die Zahlen also noch einmal an. – Nur deshalb, damit das eben jetzt an dieser Stelle auch eingeführt ist. – Fragen, bitte! – Frau Dr. Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank. – Meines Erachtens ist uns allen hier die Problematik in dieser Bewertung bewusst, ebenso die Schwierigkeit, bei einer derart kleinen Patientenzahl – darüber, wie klein sie wirklich ist, scheinen die Meinungen auseinanderzugehen – eine große randomisierte Studie vorzulegen. Was ich an Ihrem Dossier aber dennoch als enttäuschend empfand – anders kann ich das eigentlich nicht formulieren –, ist dann doch der Mangel an Evidenz, die Sie uns vorgelegt haben. Sie haben eine Reihe von Annahmen aufgestellt, um eben die Situation zu heilen, dass Sie keine direkt vergleichende Studie haben, und haben zu diesen Annahmen eigentlich durch die Bank keine Evidenz vorgelegt. Das war ja etwas, was wir auch in unserer Nutzenbewertung beschrieben haben. Sie versuchen, zwei Wege zu gehen, um die Frage zu beantworten, die die Nutzenbewertung hat, und die Frage ist eben nicht, ob es ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis gibt, so wie es in der Zulassung ist, sondern sie lautet: Wie verhält sich der Effekt von Crizotinib im Vergleich zu dem der zweckmäßigen Vergleichstherapie?

Sie identifizieren einarmige Studien. Daher wäre natürlich der erste mögliche Weg gewesen, einarmige Studien oder was auch immer bei ROS2-Patienten mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu identifizieren und dies gegenüberzustellen. Das wäre ein möglicher Weg gewesen. Diesen Weg sind Sie nicht gegangen. Sie haben keine Recherche nach Evidenz für ROS2-Patienten unter der Chemotherapie gemacht und vorgelegt, um da zu einem Vergleich zu kommen. Sie haben jetzt in der Stellungnahme eine Recherche vorgelegt, die aus unserer Sicht nicht nachvollziehbar ist, weil Sie die Studien, die wir orientierend identifiziert haben, nicht identifiziert haben. Also, diese Recherche hilft uns nicht weiter.

Der zweite Weg, den Sie zu gehen versuchten, bestand darin, eine Analogie zu den Patienten mit einer ALK-Mutation herzustellen. Da beziehen Sie sich auf zwei Argumentationslinien. Sie sagen zum einen, die Patientencharakteristika zwischen Patienten mit ROS- und ALK-Mutation seien ähnlich, und Sie sagen zum anderen, beide Patientengruppen hätten eine ähnliche Prognose unter Chemotherapie. Wenn diese Annahmen stimmen, würden Sie auf die RCTs bei den Patienten mit ALK-Mutation zugreifen. Für diese beiden Annahmen, die ja ganz essenziell sind, damit Sie den nächsten Schritt gehen können, nämlich, die Daten bei den Patienten mit ALK-Mutation für unsere Fragestellung heranzuziehen, legen Sie ebenfalls bezüglich der Ähnlichkeit der Patientencharakteristika nur sehr lückenhafte Daten vor, bezüglich der Vergleichbarkeit der Prognose unter Chemotherapie überhaupt keine Daten. Bei allem Respekt für die Schwierigkeit, in der vorliegenden Situation zu einer vergleichenden Nutzenbewertung zu kommen, halte ich das einfach für zu wenig. Das wird der Fragestellung und auch der Schwierigkeit, die dieses Verfahren hier hat, nicht gerecht. – Das ist vielleicht erst einfach ein Ausdruck meiner Enttäuschung über das hier vorgelegte Dossier.

Kommen wir zu den Daten. Wir haben ja dann, weil wir so gar nichts hatten, womit wir arbeiten konnten, entgegen unserer Verpflichtung in diesem Verfahren eine orientierende Recherche durchgeführt und eben diese beiden Punkte bearbeitet, die Sie als Annahme in den Raum gestellt haben, nämlich, dass die Patientencharakteristika von Patienten mit ROS- und ALK-Mutation ähnlich sind und dass der Therapieverlauf unter Chemotherapie vergleichbar ist. Aus unserer Sicht zeigen die Daten dies

nicht. Bezüglich der Patientencharakteristika lässt sich weder nachweisen, dass sie vergleichbar sind – das ist die Annahme, auf der Ihre Bewertung beruht –, noch lässt sich eindeutig nachweisen, dass die unterschiedlich sind; die Datenlage ist einfach zu lückenhaft. Das ist natürlich ein Problem, wenn ich mit diesen einarmigen Studien eine Bewertung durchführen möchte.

Bei dem Therapieverlauf unter Chemo ist die Datenlage ebenfalls dünn. In den Daten, die es gibt, sehen wir aber zumindest Hinweise, unter anderem auch aus der Arbeitsgruppe von Herrn Wolf, wenn ich das richtig verstehe, dass die Prognose der Patienten mit ALK- und ROS-Mutation durchaus unterschiedlich ist. Das ist natürlich ein Problem, wenn Sie das Nutzenbewertungsverfahren auf Daten von Patienten mit ALK-Mutation stützen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wolf, sollen wir bei Ihnen mit der zweiten Frage anfangen, weil sie sofort an Sie adressiert war? Vielmehr war es keine Frage, sondern eine Feststellung. Frau Wieseler hat ja hier adressiert, sie meine, dass insbesondere Ihre Arbeitsgruppe eben doch eine Unterschiedlichkeit in den Therapieverläufen unter Chemo als möglicherweise erkennbar bezeichnet habe. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

**Herr Prof. Dr. Wolf (AIO):** Ja, da hat sie recht. Die Patienten sprechen besser auf Chemotherapie an, haben noch höhere Ansprechraten als Patienten mit ALK; das ist von unserer Arbeitsgruppe gezeigt. Es gibt noch eine chinesische Arbeit vom letzten Jahr, die das zeigt: Die Ansprechrate auf das Pemetrexed betrug in dieser Arbeit 40 Prozent, auf das Crizotinib allerdings 80 Prozent. Das heißt, es ist durchaus so, wie Sie sagen: Diese Patienten sprechen besser auf Chemotherapie an, aber sie sprechen eben noch einmal deutlich besser auf Crizotinib an. Deswegen sollte man vielleicht Folgendes auseinanderhalten: die Vergleichbarkeit mit ALK, das Ansprechen, und die Vergleichbarkeit mit der ALK-Population hinsichtlich der Toxizität. Bezüglich des Ansprechens gibt es wohl diesen Unterschied. Trotzdem sind die Daten meines Erachtens eindeutig.

Allerdings gibt es nur einarmige Studien. Ich kann aus eigener Erfahrung sagen, es ist eine riesige Herausforderung, auch schon eine einarmige Studie zu machen. Wir haben die einzige prospektive europäische Studie nach der amerikanischen gemacht, und um 34 Patienten einzuschließen, mussten wir 6.000 Patienten screenen. Das konnten wir nur machen, weil die spanische Arbeitsgruppe in der Durchsatztypisierung von Patienten sehr erfahren ist. Interessant ist aber folgender Aspekt: Bei diesen verschiedenen Daten aus einarmigen Studien entsprechen sich die Ergebnisse absolut, so die Ansprechraten in der amerikanischen Studie mit 72 Prozent und bei uns mit 70 Prozent. Es gibt das französische AcSé-Programm, bei dem man versucht, den Patienten schon vor der Zulassung Medikamente zukommen zu lassen, das die gleichen Ansprechraten zeigt. Das ist meines Erachtens eigentlich schon eine sehr starke Evidenz, dass es ein sehr wirksames Medikament ist.

Ein zweiter Aspekt ist die Toxizität. Da muss man sagen, dass es zwar auch relativ kleine Fallzahlen im Vergleich zu ALK sind, aber die Ergebnisse sehr konsistent sind. Wenn man in die amerikanische Studie schaut, so gibt es bei den schwereren Nebenwirkungen, also Grad 3, die nicht Laborveränderungen sind, eigentlich nur eine einzige, nämlich das Erbrechen mit 2 Prozent. Das ist in unserer prospektiven Studie genau das Gleiche. Es gibt also extrem wenig Grad-3-Nebenwirkungen; es ist ein sehr gut verträgliches Medikament.

Es gibt vielleicht noch einen dritten Aspekt – obwohl es da methodisch nicht ganz so sauber ist, sage ich es jetzt trotzdem –, was den Mehrwert aus klinischer Sicht auch noch einmal unterstreicht: Die ROS1-Patienten sind eine etwas spezielle Gruppe. Sie sind extrem gut organisiert, es gibt eine ROS1-Selbsthilfegruppe in Deutschland, in der ungefähr 30 Patienten sind; 20 haben sich auf unserem Patiententag am Samstag in Köln getroffen. Sie sind auch international vernetzt. Es gibt eine Fa-

cebook-Gruppe ROS1-positiver Patienten, 130 Patienten, die auch ihre Krankheitsverläufe zur Verfügung stellen. Das sind Patienten, die alle schon zwei, drei Chemotherapien bekommen haben und jetzt zum Teil zwei, drei Jahre in der Remission sind; bei der Patientin, die Ihnen geschrieben hat, die ein Statement für den G-BA verfasst hat, sind es schon viereinhalb Jahre. Dies ist vielleicht noch ein weiterer Aspekt des Zusatznutzens neben einer hohen Wirksamkeit und einer exzellenten Verträglichkeit, dass es auch in dieser verzweifelten Situation, wenn eine Chemotherapiebehandlung schon stattgefunden hat, noch einmal solche langen krankheitsfreien Überleben gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Vielleicht, Herr Wolf, können Sie ja auch, wenn Sie gerade schon das Mikrofon hatten, einmal den Versuch einer Quantifizierung der Patientenpopulation vornehmen. Sie haben gesagt, Sie haben so unendlich viele screenen müssen, um dann einmal 30 oder 32 zu kriegen. In der Selbsthilfegruppe sind 30 drin, von denen 20 in Köln waren, das ist toll. Wie viele Patienten haben wir denn so etwa nach Ihrer Wahrnehmung, nach Ihrer Schätzung in der Bundesrepublik?

**Herr Prof. Dr. Wolf (AIO):** Der Anteil an allen Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkrebs ist 1 Prozent. Das heißt, wenn wir 50.000 Neuerkrankungen haben, nehmen wir vielleicht 20 Prozent für die Kleinzeller weg. Dann haben wir 40.000 Neuerkrankungen, und davon 1 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** 1 Prozent, danke. Da liegen wir mit den 400 ja doch relativ gut. Dann ist es gar nichts Besonderes. – Bitte?

**Herr Prof. Dr. Wolf (AIO):** Ja, das sind jetzt alle, das sind Metastasierte und nicht Metastasierte, aber 80 bis 85 Prozent sind ja bei Erstdiagnose metastasiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dann streiten wir jetzt schon einmal über die Patienten. Wer von den beiden, Herr Wörmann oder Herr Griesinger, wer möchte?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, wir waren immer von den 1 Prozent ausgegangen. Wenn wir jetzt die Kölner Zahl angucken, dass Sie von über 6 000 Patienten 30 herausgesucht haben, dann waren es 0,5 Prozent, wenn das so ist.

**Herr Prof. Dr. Wolf (AIO):** Moment! Wir haben gesagt: Wir müssen 6.000 screenen. Man kriegt ja nicht jeden Patienten, der positiv ist, in eine Studie. Wir sind sehr optimistisch, weil das zeigt, wie motiviert die Patienten sind, in eine Studie zu gehen. Das macht man sonst nie so. Wir sind davon ausgegangen, dass wir 50 Prozent der Patienten, die wir in Europa identifizieren, auch in die Studie bekommen, und es war genau so. Also, dann passt das wieder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Etwa ein Viertel der ALK-positiven Patienten sind ROS-positiv. Ich denke, das kann man grosso modo sagen.

(Zuruf: Zwischen 100 und 400!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay; also Bandbreite zwischen 100 und 400. – Frau Schwalm.

**Frau Dr. Schwalm:** Ich würde gerne an dieser Stelle noch einmal auf die Dossievorlage verweisen. Darin steht, dass es darum geht, die Patienten zu bestimmen, die für eine Behandlung mit Crizotinib

gemäß Zulassung infrage kommen. Ich glaube, ein Punkt, an dem Sie sich auch gestoßen haben, ist Folgendes: Sie haben hier die Anzahl der Patienten mit ROS1-Status bestimmt, die getestet sind, und wir haben gesagt, dass wir grundsätzlich eigentlich davon ausgehen, dass jeder, der diese Mutation hat, für die Behandlung infrage kommt, unabhängig davon, ob er getestet ist oder nicht. Jetzt aber noch meine Frage: Wie stabil halten Sie denn die von Ihnen angesetzte Testrate von 30 Prozent? Kann man sie als konstant ansehen?

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

**Frau Gillhaus (Pfizer):** Zu Ihrer ersten Anmerkung: Bezüglich der Testrate ist es so, dass die Patienten, bevor sie mit Crizotinib behandelt werden dürfen, auf den ROS1-Status getestet werden müssen, da ansonsten ja gar nicht bekannt ist, dass sie ROS1 haben. Es muss einfach ein validiertes Testverfahren für die Patienten durchgeführt werden, dass sie diese ROS1-Mutation haben. Das heißt, der Test muss durchgeführt werden, weswegen wir auch die Testrate bei der Herleitung der Patientenzahl mit berücksichtigen.

Zu der Frage zur Testrate mit den 30 Prozent: Es ist ja so, dass die ROS1-Mutation und -Testung wahrscheinlich noch am Anfang steht. Es wird dort vielleicht noch eine Entwicklung geben; sie aber vorherzusagen ist nicht möglich. Das sind die Daten, die wir aktuell verwenden konnten.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde gerne noch einmal auf die Frage zurückkommen, welche Studien in der vorliegenden Situation möglich gewesen wären. Sie haben beschrieben, dass Sie zu einem bestimmten Zeitpunkt begonnen haben, die Patienten mit der ROS-Mutation als weiteren Arm in die Studie 1001 einzuschließen; nach unserer Information war das im November 2009. Sie haben im September 2009 einen RCT mit Patienten mit ALK-Mutation gestartet, die Studie 1007, sodass für mich die Frage ist, warum Sie zu diesem Zeitpunkt, da Sie ja offensichtlich eine Studie, einen RCT bei Patienten mit ALK-Mutation für möglich, verantwortbar, machbar gehalten haben, diese Gelegenheit nicht ergriffen haben, auch Patienten mit ROS-Mutationen in diese Studie einzuschließen, um einfach eine interpretierbare Evidenz zu generieren.

Das war auch nicht der letzte RCT, den Sie in Patienten mit ALK-Mutation begonnen haben. Sie haben dann im Januar 2011 die Studie 1014, einen RCT mit Patienten mit ALK-Mutation, begonnen und im September 2012 eine weitere randomisierte Studie mit Patienten mit ALK-Mutationen, die Studie 1029 mit asiatischen Patienten.

Für mich ist folgender Sachverhalt ein wenig fragwürdig: Sie haben, nachdem Sie die Patienten mit ROS-Mutationen als mögliche Patientenpopulation für das Präparat identifiziert haben, drei RCTs mit Patienten mit ALK-Mutation laufen lassen, wobei Sie eben Crizotinib gegen den Chemotherapiestandard verglichen haben; aber Sie haben die Gelegenheit nicht genutzt, hierbei auch belastbare Evidenz für Patienten mit der ROS-Mutation zu generieren. Das bringt uns zu der Situation, in der wir heute sind, dass wir keine wirklich vergleichende Evidenz haben. Ist nie in Erwägung gezogen worden, Patienten auch in diese RCTs einzuschließen?

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

**Herr Dr. Krüger (Pfizer):** Die Antwort darauf ist im Zeitablauf zu sehen. 2009 betrug die bekannte Inzidenz 1 Prozent – manche sagten auch, weniger als 1 Prozent –, und die Inzidenz von ALK ist schlichtweg viermal höher. Das heißt, ALK ist an der Grenze der Machbarkeit einer randomisierten

Studie. Bei ROS war es eine Abwägung zwischen den Alternativen, jemals zu einer Zulassung zu kommen, versus randomisierte Studie. Zu diesem Zeitpunkt war nach der Abwägung, zügig klinische Evidenz zu sammeln, die Entscheidung für eine einarmige Kohorte getroffen worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung? – Frau Glastetter.

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer):** Eine Klarstellung: Das muss man sich wirklich im chronologischen Kontext genau anschauen. Die ersten Daten aus der Phase-I/II-Studie für die ALK-Kohorte wurden 2009/2010 in der Plenary Session der ASCO vorgestellt, die überhaupt erste einarmige Studie, die dort vorgestellt wurde. Anschließend wurden auch schnell randomisierte Studien für die ALK-positiven Patienten aufgesetzt. Erstmals Daten aus einer Studie – aus der Studie 1001 für ROS1-positive Patienten – wurden 2012 vorgestellt. Damals gab es dann schon erste Ergebnisse aus der vergleichenden Studie für ALK. Insofern gibt es da auch eine gewisse Koinzidenz der verfügbaren Evidenz, als dann eben der Zug praktisch zeitlich abgefahren war.

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

**Herr Prof. Dr. Sebastian (AIO):** Ja, ich habe zwei Punkte. – Zuerst einmal zur Testrate: Mittlerweile haben wir in unseren Guidelines – auch in der bald erscheinenden S3-Guideline – die ROS1-Testung vor Erstlinientherapiebeginn empfohlen, und wenn wir uns jetzt unsere ersten CRISP-Registerdaten angucken, so sind wir mittlerweile schon relativ gut. Wir nähern uns bei der ROS1-Testung der ALK-Testung, wir sind bei etwa 70 Prozent, kleines Patientenkollektiv.

Ein Kommentar noch zu einer randomisierten Studie von ROS1-Patienten: Da muss man schon einmal etwas zwischen Wunsch und Machbarkeit unterscheiden. Die größte bislang durchgeführte und publizierte Studie ist die Mazières-Studie. Sie hat zunächst einmal 12.000, 13.000 Patienten aufgenommen und dann nach dem Merkmal geguckt; ein Drittel dieser Patienten konnte dann randomisiert werden. Selbst wenn wir die größte bislang publizierte Studie nehmen würde, kämen wir nach den EUCROSS-Daten, die ja ganz realistisch sind, auf eine Patientenzahl von 60, 65, 70. Da können wir noch keine Evidenz machen. Ich glaube wirklich, dass wir in diesen extrem kleinen Indikationen keine randomisierten klinischen Studien machen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sebastian. – Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Das ist ja immer so eine Frage: Wer macht wann klinische Studien? Bei der Kinderonkologie habe ich natürlich sehr kleine Patientenzahlen und mache trotzdem randomisierte Studien.

(Zuruf: Nicht mehr!)

– Also, wenn ich mir zum Beispiel die ALL im Kindesalter angucke, so ist die Patientenzahl viel tiefer, und in Bezug auf Wilms-Tumoren haben wir damals randomisierte klinische Prüfungen gemacht. Wenn ich Clinical Trials angucke, dann gibt es 20 klinische Prüfungen zu einer so seltenen Entität, die da erfasst sind. Das verstehe ich irgendwie alles gar nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann und dann Frau Wieseler.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Erster Punkt kurz dazu: Als Pädiater sind wir relativ nahe dran. Wir haben ja leider inzwischen die Rate randomisierter Studien auf unter 50 Prozent heruntergefahren, auch wegen der Schwierigkeiten der Durchführung und wegen der relativ raschen Schlagzahl bei neuen Arzneimitteln. ALL ist zwar selten, aber die letzte ALL-Studie ging über elf Jahre und war zu-

dem eine multizentrische Studie, an der sogar südamerikanische Zentren teilgenommen haben. Das macht es nicht ganz einfach.

Ich bedanke mich für die Nachdenklichkeit hier. Ich glaube, es fällt uns nicht leicht zu sagen, wir verzichten in bestimmten Indikationen auf randomisierte klinische Studien. Das darf, glaube ich, auf keinen Fall so passieren.

Ich glaube, hier bestehen zwei Voraussetzungen, die seltener sind. Die erste Voraussetzung ist: Wir fangen nicht mit einem neuen Arzneimittel an, sondern mit einem Arzneimittel, von dem wir zumindest schon in einer größeren Zahl etwas zur Sicherheit und Verträglichkeit wissen. Das macht es ein bisschen anders als mit anderen Präparaten. Ich glaube, wir würden jetzt nicht die Tür öffnen wollen, um zu sagen, bei seltenen Indikationen verzichten wir komplett auf vergleichende Studien. Hier haben wir zumindest schon einmal Daten aus anderen Indikationen, wobei es in diesem Fall mit Chemotherapie verglichen wird, sodass wir auch bei unserer Patientenaufklärung ihnen zumindest sagen können, worauf sie sich einlassen. Das ist anders, als wenn man mit einem komplett neuen Präparat arbeitet.

Die zweite, meines Erachtens ganz kritische Voraussetzung ist, dass wir ein genau definiertes molekulares Target haben. Auch das ist anders, als wir das bei anderen Entitäten haben. Ich würde so etwas auch nie für eine Krankheit empfehlen, die nur selten und in sich sehr viel heterogener ist. Das ist vielleicht auch der Grund für uns als Rechtfertigung, warum wir von der DGHO es zu dem Thema positiver formuliert und gesagt haben: Ja, es ist ganz schwierig durchzuführen, aber es ist nicht die erste Indikation, erst einmal formal, was am Anfang Off-Label dazu ist, und wir haben ein sehr definiertes molekulares Target. Da denken wir, dass man Register machen darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Für mich ist einfach die Abgrenzung zu den Patienten mit ALK-Mutation noch unklar. Es ist richtig, sie sind mit 4 Prozent viermal so häufig; aber das ist jetzt auch nicht wirklich eine sehr große Patientenzahl. Wie gesagt, obwohl in dieser einarmigen Studie bereits positive Ergebnisse gesehen wurden, sind im Anschluss noch drei RCTs gelaufen. In den einarmigen Studien, die jetzt angeführt werden, sind allein in von Pfizer gesponserten Studien – das ist die 1001 und die Goto 2016, wo Sie ja auch Cosponsor waren – insgesamt 180 Patienten behandelt worden. Das ist durchaus eine Patientenzahl, mit der ich ganz sicherlich eine aussagekräftige RCT machen kann; die hätten zudem noch nicht einmal alle da hineingemusst. Ich denke, wenn Sie große Therapieeffekte erwarten, reichen ja auch kleine Patientenzahlen aus, um aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten.

Ich glaube, wir müssen dies erörtern, weil das eine Diskussion ist, die wir zunehmend führen. In jedem zweiten Artikel zur Onkologie wird beschrieben, dass die Patientenpopulationen immer kleiner werden und sie immer stärker auf bestimmte Mutationen zugeschnitten werden. Ich glaube, wir wären auf dem falschen Weg, wenn wir die kritische Diskussion darüber, wie wir aussagekräftige Evidenz – denn darum geht es im Endeffekt – auch für diese Patienten generieren können, nicht führten.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz grundsätzlich hätte ich diese Tendenz vor vier, fünf Jahren unterschrieben, dass es immer kleinere Gruppen sind, aber inzwischen glaube ich das schon nicht mehr. Gerade bei den Immuntherapieindikationen sehen wir viel größere Indikationen. Deswegen glaube ich nicht mehr, dass es als Grundtendenz zutrifft, dass wir nur noch in kleinen Subentitäten arbeiten.

Ganz grundsätzlich: Ja, ich bleibe auch bei den randomisierten Studien. Aber Sie haben in unserer Stellungnahme auch gesehen, wir haben relativ sorgfältig recherchiert und haben auch zwei Studien identifiziert, in denen Chemotherapie gegeben wurde. Die eine ist eine rein taiwanische Population,

die andere ist eine koreanische Population. Wenn wir sie jetzt in einem größeren Maß, was ja möglicherweise realisierbar ist, in Studien hätten und eine zu 80 Prozent asiatische Gruppe bei vielleicht 70 randomisierten Patienten hätten, ergäbe sich für die Diskussion hier ebenso ein Problem. Wir müssen also durchaus gucken, was wirklich machbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Fragen? – Antworten? – Mehr Fragen als Antworten.

(Vereinzelt Heiterkeit)

– Nein, ich sage es in aller Ernsthaftigkeit. Herr Wörmann hat es ja eben angesprochen, und man merkt es ja auch. Frau Wieseler hat am Anfang in ihrem Statement ihre Bedrückung über die minimale Evidenzlage zum Ausdruck gebracht und hat ja in erster Linie auch kritisiert, dass auf der Basis dessen, was jetzt hier verfügbar ist, dann eben falsche Annahmen oder nicht belegte Annahmen gesetzt wurden, aus denen anschließend Ableitungen getroffen worden sind.

Wir sind hierbei in der Tat an sehr problematischen Punkten; deshalb brauchen wir uns jetzt hier wahrscheinlich nicht gegenseitig vorzuwerfen, was man alles hätte machen können, wenn die Welt anders wäre, oder darüber zu spekulieren, ob die Daten verwertbar gewesen wären, wenn mehr Asiaten darin gewesen wären. Es ist natürlich ein Grenzfall. Aber man muss selbstverständlich aufpassen, dass man eben nicht irgendwann den Rubikon überschreitet und sagt, wenn es dann eben nur wenige sind, dann machen wir es einfach nach Bauch evidenz; denn damit würde es natürlich auch irgendwann etwas problematisch. – Bitte schön, Frau Gillhaus.

**Frau Gillhaus (Pfizer):** Sie haben es jetzt gerade auch noch einmal angesprochen. Es ist so, dass wir im Rahmen der Stellungnahme erneut Literaturrecherchen durchgeführt haben, sowohl für weitere Untersuchungen zu Crizotinib als auch für weitere Untersuchungen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir haben hierbei keine weiteren Studien als diejenigen identifiziert, die schon entweder im Dossier stehen oder die das IQWiG in der orientierenden Recherche gefunden hatte. Sie haben wir in der Stellungnahme diskutiert, und hier sehen wir ein Bild, was auch für die Vergleichbarkeit sprechen kann.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, wie gesagt, die Recherche nach Studien zu ROS-Patienten unter Chemotherapie ist aus unserer Sicht nicht adäquat. Die Recherchestrategie hat aus unserer Sicht Mängel. Sie sehen auch aus der Tatsache, dass Sie mit Ihrer systematischen Recherche weniger Studien identifizieren als wir mit unserer orientierenden Recherche, dass da irgendwo ein Problem liegt. Dieser Mangel ist also aus unserer Sicht nicht behoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Glastetter.

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer):** Ich habe die verfügbare Evidenz aus medizinischer Sicht auch qualitativ noch einmal gesichtet. Aus meiner Sicht stellt dies eher die Wertigkeit der systematischen Literaturrecherche an sich infrage, weil man per Hand offensichtlich mehr findet und die Suchparameter ja in irgendeiner Form einschränken muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, wir nehmen das so zu Protokoll und zur Kenntnis. Frage? – Herr Leverkus.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Frau Wieseler, hat es denn irgendeine Relevanz, dass wir uns jetzt hier streiten, welche Recherche für die Nutzenbewertung die beste ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, wir streiten uns hier gar nicht; wir unterhalten uns. Streit definiere ich ganz anders, Herr Leverkus.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Ja, okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich wusste gar nicht, dass man bei Pfizer so empfindlich ist. Das ist irgendwie anders angekommen. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, ich meine, das ist nun einfach der Standard der evidenzbasierten Medizin, dass ich, wenn ich Dinge gegenüberstellen möchte, die Evidenz systematisch vollständig zusammenstelle. Das ist in der Tat auch ein Problem, wenn wir jetzt wieder über diese Bewertung hinausschauen, das wir im Umgang mit nicht randomisierten Studien sehen, also tatsächlich die Möglichkeit, die Basisstandards der evidenzbasierten Medizin sicherzustellen, weil die Berichterstattung und die Recherchierfähigkeit dieser Daten im Vergleich zu RCTs schwierig ist. Wie gesagt, es ist insofern von Bedeutung, als die Qualitätsstandards der Bewertung nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin nicht erfüllt sind. Das ist aus unserer Sicht problematisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Wir hätten gern der Vollständigkeit halber von der DGHO noch einmal eine Stellungnahme zum Stellenwert von Crizotinib. Wie schätzen Sie das trotz der doch sehr lückenhaften Evidenzlage derzeit ein?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir empfehlen es zurzeit in der ersten Linie. Wir würden es aber auch tun, wenn wir nur den Hinweis hätten, dass es äquieffektiv wäre, weil die Alternative, die platinhaltige Chemotherapie, so viel schlechter verträglich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wolf.

**Herr Prof. Dr. Wolf (AIO):** Auch nur ganz kurz: Wenn man jetzt, da wir keine randomisierten Studien haben, aber von der besten verfügbaren Evidenz ausgeht, dann halte ich das gar nicht für so unbefriedigend. Es gibt immerhin, was die Effektivität anbelangt, keinen Zweifel daran, sowohl aus ganz konsistenten prospektiven kleinen Studien mit einer kleinen Patientenzahl als auch aus den französischen retrospektiven Daten, dass es ein Medikament ist, das eine sehr hohe Effektivität hat. Wir können nur nicht quantifizieren, um wie viel besser als Chemotherapie es ist. Aber auch daran, dass es besser ist, besteht von den Daten, die es hierzu vergleichend gibt, kein Zweifel, ebenso bezüglich der Toxizität und Verträglichkeit, die ja gerade, wenn wir keine randomisierten Daten aus dem Überleben usw. haben, hier doch eine immer größere Rolle spielen.

In den anderen Diskussionen ist die Datenlage doch exzellent. Das wissen wir doch von den ALK-Patienten. Wir wissen doch aus Untersuchungen an Hunderten Patienten, in denen Crizotinib mit Chemotherapie verglichen wurde, dass es besser verträglich ist, wir wissen, wie gering die Zahl der Grad-3-Nebenwirkungen ist, wir kennen Patient-Reported-Outcome-Daten, wir kennen Lung-Cancer-Symptoms-Core-Daten und was es da alles gibt. Da ist die Evidenz meines Erachtens hervorragend.

Insofern wollte ich nur noch einmal sagen: Das war auch für uns der Grund, dies in der S3-Leitlinie als Therapie der ersten Wahl zu empfehlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wolf. – Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Kann man eigentlich nicht aus den alten Studien zur Chemotherapie die ROS-Patienten nachanalysieren, genauso, wie man das mit Cetuximab gemacht hat, um die Effektgröße noch einmal festzustellen?

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

**Herr Prof. Dr. Sebastian (AIO):** Frau Grell, das ist ein FISH-Verfahren, und ich weiß nicht, ob wir das wirklich an diesem doch sehr alten archivierten Tumormaterial so gut machen können. Vielleicht gibt es da wirklich methodische Probleme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, sagen Sie einmal etwas.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn das ein Hauch von Ansatz für einen Kofinanzierungsvorschlag ist,

(vereinzelt Heiterkeit)

dann würden wir natürlich die AIO außerordentlich gern dabei haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, beim Innovationsfonds brauchen Sie nicht anzutreten, Herr Wörmann – da hacken ja Ihre Freunde schon genug auf Ihnen herum –, wobei wir das heute nicht zu diskutieren brauchen; das machen wir nach der Veranstaltung. – Okay.

Gibt es weitere Fragen? – Solche sehe ich nicht mehr. – Herr Leverkus, wollen Sie oder sonst jemand kurz zusammenfassen? Die Evidenzlage ist dünn, der Patientenpopulation geschuldet, so haben Sie es am Anfang gesagt. Die Zulassungsbehörden haben auf Zulassung gedrängt. Sie sehen die Wirksamkeit, Sie sehen das günstige Nebenwirkungsprofil.

Da ich aber nicht dazu da bin, Ihre Stellungnahme jetzt hier zusammenfassend abzugeben, bitte ich Sie, entweder das zu wiederholen, es zu bestätigen oder selber etwas zu sagen. – Bitte schön.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Ich könnte es gar nicht besser; vielen Dank, Herr Vorsitzender. Wir gehen davon aus, dass Crizotinib einen Zusatznutzen gegenüber der Chemotherapie hat. Wir haben die klinische Bedeutung von den Kollegen aus den Fachgesellschaften gehört, dass Crizotinib ein sehr wirksames Medikament ist, das sehr sicher ist und von daher die Aussagekraft der klinischen Studien, der einarmigen Studie im konkreten Fall, eben gegeben ist. Wir haben auch gehört, dass wir eine sehr kleine Patientenzahl mit ROS1-Patienten haben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja; ganz herzlichen Dank für die Diskussion. - Wir werden das zu wägen haben, was jetzt hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 15.05 Uhr