

# Mündliche Anhörung



**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA**

**hier: Wirkstoff Ceritinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. Februar 2017  
von 13.00 Uhr bis 14.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Augustin  
Herr Dr. Griebisch

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

Herr Ebner  
Frau Kucka

Angemeldeter Teilnehmer der **Firma Medac GmbH**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Novartis Pharma GmbH**

Herr Dr. Holler  
Frau Dr. Schäfer  
Herr Dr. Stemmer  
Herr Stengel

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Roche Pharma AG**

Herr Dr. Köhler  
Frau Dr. Ziegler

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft**

Herr PD Dr. Fetscher  
Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.**

Herr Dr. Sebastian  
Herr Prof. Dr. Wolf

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V.**

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

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**

Herr Levin  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, 35a-Verfahren, Ceritinib, zur Behandlung des ALK-positiven fortgeschrittenen Lungenkarzinoms nach Crizotinib-Vorbehandlung. Basis der heutigen mündlichen Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren ist die IQWiG-Dosierbewertung vom 22. Dezember 2016, die Ihnen hinlänglich bekannt ist. Dazu haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Novartis, dann die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., dann die DGHO, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann Boehringer Ingelheim, dann Bristol-Myers Squibb, dann Medac, dann Roche und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Es sind für Novartis zunächst einmal Herr Dr. Holler, Frau Dr. Schäfer, Herr Dr. Stemmer und Herr Stengel anwesend. Für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft sind Herr Professor Wolf und Herr Dr. Sebastian da, für die AkdÄ Herr Dr. Fetscher und Herr Dr. Spehn. Für Boehringer sind Herr Augustin und Herr Dr. Griebisch anwesend, dann für Bristol Herr Ebner und Frau Kucka, für die DGHO Herr Professor Griesinger und Herr Wörmann, dann für Roche Pharma Herr Dr. Köhler und Frau Dr. Ziegler, Herr Levin und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Wenn ich das richtig gesehen habe, sind alle aufgerufen. – Herrn Erdmann von der Firma Medac habe ich vergessen; da ist er. Jetzt ist niemand mehr im Raum, der nicht erwähnt wurde.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen wieder Wortprotokoll. Deshalb jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen, bevor Sie das Wort ergreifen. Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort gebe, um ein kurzes Einleitungsstatement zu erhalten, zwei, drei Punkte, die aus unserer Sicht wichtig sind. Wichtig wäre, dass wir über die Frage diskutieren, wie die Ergebnisse zum progressionsfreien Überleben und dem Tumoransprechen, insbesondere auch bei Hirnmetastasen hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung zu bewerten sind und ob ein positiver Einfluss auf Symptomatik und/oder Lebensqualität auf der Basis der Daten gezeigt werden kann. Dann können wir uns noch mit der Frage beschäftigen, wie Ceritinib bei Patienten mit Resistenz auf die Crizotinib-Erstlinientherapie wirken könnte. Daneben sollte natürlich noch eine ganze Reihe anderer Fragen erörtert werden.

Zunächst hat die Möglichkeit der pharmazeutische Unternehmer. – Herr Dr. Holler, ich nehme an, Sie beginnen. – Bitte schön.

**Herr Dr. Holler (Novartis Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank, dass ich ein paar einleitende Punkte adressieren kann. Die EMA hat im Jahre 2015 Ceritinib eine bedingte Zulassung erteilt, um den Patienten das Arzneimittel schnellstmöglich verfügbar zu machen. Ich erinnere mich noch gut an die Anhörung vor etwas mehr als einem Jahr. Damals haben wir intensiv über die methodischen Herausforderungen bei Produkten mit bedingter Zulassung diskutiert. Auf Basis der noch gültigen Entscheidungslogik hat der G-BA damals den Zusatznutzen von Ceritinib als nicht belegt eingestuft. Gleichzeitig haben Sie mit einer sehr kurzen Befristung eine zügige Neubewertung der nun vorliegenden Phase-III-Studie ASCEND-5 ermöglicht. Ich bin stolz darauf, dass wir trotz der widrigen Umstände mit den Kollegen vom GKV-Spitzenverband eine Einigung gefunden

haben, um deutschen Patienten Zugang zu dieser Therapieoption für diese Übergangszeit zu gewährleisten. Sie können mir glauben, dass dies ein weiter Weg war, der mit beidseitiger Kompromissbereitschaft schlussendlich zum Erfolg geführt hat.

Nun sind wir in der Neubewertung auf Basis einer randomisiert kontrollierten Phase-III-Studie. Darin wurde gegen die vom G-BA geforderte zweckmäßige Vergleichstherapie getestet. Ein paar Dinge sind mir bei der Bewertung dieser Studie wichtig. Zum einen: Es handelt sich um eine vergleichsweise kleine Patientengruppe mit einer ALK-Mutation. Die Patienten, die sich im fortgeschrittenen Stadium des Lungenkarzinoms befinden, haben leider eine relativ begrenzte Restlebenserwartung.

Zum Zweiten: Den Patienten wurde gemäß den gültigen Anforderungen an klinische Studien die Möglichkeit zum Cross-over gegeben, wenn der primäre Endpunkt PFS erreicht war. Dies haben zwei Drittel der Patienten aus dem Chemotherapiearm in Anspruch genommen. Dementsprechend ergeben sich unterschiedliche Beobachtungsdauern. Anders als vom IQWiG beschrieben, beträgt die Beobachtungszeit im Chemotherapiearm 36 Prozent und nicht 21 Prozent im Vergleich zum Ceritinibarm. Ein derartiger Unterschied ist der Effektivität der Ceritinibtherapie geschuldet; in anderen G-BA-Verfahren, zum Beispiel Enzalutamid, wurde ein solcher Unterschied bereits akzeptiert.

Natürlich bringen diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern biostatistische Herausforderungen mit sich. Sie dürfen jedoch keinesfalls dazu führen, die patientenrelevanten Effekte von Ceritinib aus den Augen zu verlieren. Im Einzelnen sind dies eine Verdreifachung des progressionsfreien Überlebens mit einer spürbar besseren Kontrolle der Krankheitssymptomatik und eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität der Patienten mit einer Verringerung von teils schweren Nebenwirkungen. Von unserer Seite also ein klares Votum, dass diese Studie für die Bewertung relevant ist und den beträchtlichen Zusatznutzen von Ceritinib gegenüber der ZVT belegt.

Um dies noch weiter zu untermauern, haben wir im Rahmen der Stellungnahme umfassende weitere Analysen vorgelegt. Mit Ihrer Erlaubnis, Herr Vorsitzender, wird Herr Dr. Stemmer diese kurz zusammenfassen.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma):** Vielen Dank. – Ich möchte für Sie die wichtigsten Punkte unserer Stellungnahme zusammenfassen. Ceritinib bewirkt in der Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Verlängerung des PFS auf mehr als das Dreifache und eine Verbesserung der Ansprechraten auf mehr als das Fünffache. In seinem Bericht sieht das IQWiG die Ansprechraten und das PFS nicht als patientenrelevant an. Wie in unserer Stellungnahme ausführlich erläutert, sind diese Endpunkte sowohl therapie- als auch patientenrelevant. Hervorzuheben sei an dieser Stelle die höhere Wirksamkeit von Ceritinib gegen Hirnmetastasen. Hirnmetastasen sind häufig mit schwerwiegenden Symptomen, einer Beeinträchtigung der Lebensqualität und einem schlechteren Überleben assoziiert. Die Leitlinie empfiehlt bei nachweisbaren zerebralen Metastasen die frühzeitige Durchführung einer Bestrahlung. Die Wirksamkeit von Ceritinib gegen Hirnmetastasen ist daher schon allein deshalb patientenrelevant, da durch sie Bestrahlungen vermieden werden können.

In der Studie wurden die patientengerichteten Zielgrößen, also Lebensqualität, Symptome und Gesundheitszustand bis zur Progression erhoben. Die höhere Wirksamkeit von Ceritinib gegen die Krankheitsprogression führte zu unterschiedlichen Beobachtungszeiten in den Studienarmen. Daher wurden Time-to-Event-Analysen durchgeführt, bei der die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung verglichen wurde. So konnten unter anderem für Fatigue, Atemnot, Husten, Schmerzen und periphere Neuropathie signifikante Vorteile von Ceritinib nachgewiesen werden. Die Zeit bis zur Verschlechterung des Gesundheitszustandes wurde von 4,4 Monate im Kontrollarm auf 19,7 Monate im Ceritinibarm verlän-

gert. Ein signifikanter Vorteil von Ceritinib ergab sich auch für drei von fünf Funktionsskalen des Lebensqualitätsfragebogens EORTC-QLQ-C30 sowie für alle drei zur Messung der Lebensqualität vorgesehenen Fragen des LCSS-Fragebogens. Dagegen ergab sich für keines der Symptome und für keine Skala ein signifikanter Unterschied zuungunsten von Ceritinib.

Das IQWiG erachtet die Erhebung der Zeit bis zur dauerhaften Veränderung als – ich zitiere – „grundsätzlich adäquat und sinnvoll“. Allerdings hält das IQWiG die Ergebnisse aufgrund der früheren Progression im Kontrollarm und des dadurch bedingten früheren Endes der Beobachtung nicht für verwertbar. Das IQWiG ermittelt die Beobachtungszeiten über die Behandlungsdauern. In dieser Studie können jedoch Behandlungsdauer und Beobachtungsdauer nicht gleichgesetzt werden. Beispielsweise war eine Behandlung über die Progression hinaus möglich, wovon rund 80 Prozent der Patienten im Ceritinibarm, aber nur rund 20 Prozent der Patienten im Chemotherapiearm Gebrauch machten. Richtigerweise ist aufgrund der Erhebung der Patientenbericht in Zielgrößen bis zur Progression die Beobachtungszeit für das progressionsfreie Überleben heranzuziehen. Sie betrug 4,2 Monate im Ceritinibarm und 1,5 Monate im Chemotherapiearm. Damit liegen die Unterschiede der Beobachtungszeiten nicht über dem vom IQWiG und G-BA in anderen Verfahren akzeptierten Ausmaß. Herr Holler hat ja Enzalutamid mit erwähnt.

Zudem ist die Berechnung der Unterschiede bei den Rücklaufquoten durch das IQWiG aus unserer Sicht mathematisch fehlerhaft. So lagen für den als Beispiel angeführten LCSS-Fragebogen zum dritten Zeitpunkt für rund 90 Prozent der Patienten im Ceritinibarm und rund 98 Prozent der Patienten im Chemotherapiearm Daten vor und nicht, wie vom IQWiG angegeben, circa 90 Prozent und unter 50 Prozent der Patienten. Als mögliche Fehlerursache könnten wir uns vorstellen, dass sich das IQWiG für den Ceritinibarm, wie im Bericht angegeben, auf die Zahl der Patienten unter Risiko bezog, beim Chemotherapiearm dagegen fälschlicherweise auf die ITT-Population. Auch die Unterschiede der in der Überlebenszeitanalyse berücksichtigten Patienten gibt das IQWiG zu hoch an. Korrekt berechnet liegen die Unterschiede auch hier unterhalb der in früheren Verfahren akzeptierten Differenz. Die kürzere Beobachtungszeit im Kontrollarm kann aus Sicht des IQWiG dazu führen, dass tatsächlich ein Vergleich zwischen der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung im Ceritinibarm und der Zeit bis zur einmaligen oder temporären Verschlechterung im Chemotherapiearm stattfand.

Es erscheint aus unserer Sicht medizinisch wenig plausibel, dass eine Verschlechterung infolge der Tumorprogression nur temporär sein sollte. Zusätzlich wurde in der Stellungnahme ein Vergleich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung vorgelegt. Diese Sensitivitätsanalyse bestätigt den Zusatznutzen von Ceritinib. So bestätigen sich zum Beispiel die Vorteile von Ceritinib für die vom G-BA als bedeutsam eingestuft Symptome Husten und Schmerzen sowie für mehrere Lebensqualitätsskalen. Ceritinib ist im Vergleich zur Chemotherapie außerdem mit einer Vermeidung von teils gravierenden Nebenwirkungen assoziiert. Von besonderer Bedeutung ist dabei die fast vollständige Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen der Systemorganklasse Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems. Die Vorteile von Ceritinib in Bezug auf unerwünschte Ereignisse wurden vom IQWiG nicht berücksichtigt, da die Auswahl spezifischer Ereignisse selektiv seien. Hierzu ist Stellung zu nehmen, dass die Auswahl keineswegs willkürlich erfolgte, sondern entsprechend der Vorgehensweise des IQWiG bei früheren Verfahren anhand der Fachinformationen. Wie vom IQWiG gefordert, wurden in der Stellungnahme Zusatzanalysen zu allen Systemorganklassen vorgelegt. Diese bestätigen den geringeren Schaden durch den Nachweis weiterer signifikanter Unterschiede zugunsten von Ceritinib.

Zusammenfassend lässt sich also feststellen, dass die im Dossier vorgelegten Daten interpretierbar sind und zusammen mit den Zusatzanalysen den beträchtlichen Zusatznutzen von Ceritinib bestätigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ebenfalls vielen Dank für die Einführung. Sie ist ein bisschen selektiv ausgefallen, wie es auch in der Stellungnahme beschrieben ist. Zunächst zum Punkt der Beobachtungs- und Behandlungsdauer. Sie machen hier einen vermeintlichen Unterschied auf, der völlig irrelevant ist. Es ist letztendlich egal, ob die Beobachtungsdauer 30 Prozent im Kontrollarm beträgt oder 20 oder 40 Prozent. Sie weicht jedenfalls erheblich zwischen den Armen ab und ist deutlich unterschiedlich, sodass Sie nur mit zeitadjustierten Analysen hier weiterkommen. Das haben Sie ja selber auch gesagt. Das ist auch von unserer Seite aus überhaupt kein Grund gewesen, zu sagen, weil es 30 Prozent Beobachtungsdauer wäre, könnte man grundsätzlich keine Analysen machen, sondern die zeitadjustierten Analysen wären zu verwenden. Sie haben ja auch bei den Gesamtraten der schweren und schwerwiegenden UE gesehen, dass wir sie herangezogen haben, weil Sie da dieses verzerrende Element der dauerhaften Verschlechterung, das Sie für die Symptomskalen hereingebracht haben, eben nicht haben.

Was ist das Problem bei den Symptomskalen? Sie haben eine künstliche Beschreibung fast jeglicher Veränderung in der Kontrollgruppe, also einmalige Veränderung/Verschlechterung durch den sofortigen Beobachtungsabbruch, der übrigens überhaupt nicht sein muss. Durch den vorzeitigen Beobachtungsabbruch ist jede einmalige Verschlechterung praktisch auch eine dauerhafte Verschlechterung; denn das ist Ihre Definition. Sie messen eine einmalige Verschlechterung, und wenn danach nicht noch einmal gemessen wird, sehen Sie das als dauerhafte Verschlechterung an.

Im Gegensatz dazu haben Sie in der Interventionsgruppe eine viel längere Beobachtung, sodass Sie eben auch ondulierende, fluktuierende Veränderungen, die ja in beiden Gruppen vorkommen können, nicht als dauerhafte Verschlechterung ansehen. Man kann das auch wunderbar an Ihren nachgereichten Daten sehen; das meine ich jetzt auch mit der selektiven Darstellung. Sie haben beschrieben, dass Ihre nachgereichten Daten – Sie nennen das Sensitivitätsanalysen, ich würde das in diesem Kontext als primäre Analysen bezeichnen – den Zusatznutzen bestätigen. Was man hier sieht, ist nahezu konstant über alle untersuchten Symptome und alle untersuchten Lebensqualitätsskalen, dass entweder der Effekt deutlich verringert wird oder nicht mehr vorhanden ist oder sogar eine Effekturnkehr zuungunsten von Ceritinib stattfindet, zum Beispiel bei Appetitverlust und Obstipation. Das heißt, natürlich macht es Sinn, sich jetzt diese Daten anzuschauen, nur die selektive Darstellung, die Sie jetzt gerade gebracht haben, gibt das nicht so richtig wider, was Ihre Daten zeigen, die Sie jetzt nachgereicht haben.

Dann haben Sie zu den unerwünschten Ereignissen – da kommt jetzt meine Frage – gesagt, Sie hätten die Systemorganklassen ausgewertet. Warum haben Sie das denn nur für die unerwünschten Ereignisse gesamt gemacht? Wir interessieren uns doch auch immer für die schwerwiegenden und die schweren unerwünschten Ereignisse. Warum fehlen diese Aussagen aus dieser Analyse?

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

**Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma):** Ich muss mich kurz sortieren. – Zum einen haben wir die Darstellung zu den Systemorganklassen nachgereicht, weil es so im Bericht gefordert wurde. Sie haben ja in Ihrem Bericht geschrieben, zumindest in allen Systemorganklassen sollte das vorliegen. Das haben wir damit erfüllt.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Damit das nicht stehenbleibt: Wir haben im Bericht nicht geschrieben: „Bitte reichen Sie keine Systemorganklassenauswertung für schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach“, sondern wir wollen natürlich – das ist die übliche Operationalisierung, die Sie selber auch für die

Gesamtraten vorgelegt haben: unerwünschte Ereignisse gesamt, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse nach CTCAE, völlig übliche Auswertung – die haben Sie nicht vorgelegt für schwere und schwerwiegende Ereignisse. Deswegen noch einmal die Frage: Warum nicht?

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

**Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma):** Haben Sie unsere letzte Tabelle 6 in der Anlage geprüft? Hier haben wir schwere unerwünschte Ereignisse im Schweregrad 3 und 4 vorgelegt, zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, zum Ablauf unerwünschter Ereignisse und eben zu den SOCs. Vielleicht liegt ja auch nur ein Missverständnis vor. Ich wüsste nicht, was fehlt.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ich kann das noch einmal wiederholen: Sie haben in Ihrem Studienbericht – jetzt gehen wir einmal von den Überlebenszeitanalysen weg, die Sie eigentlich vorlegen müssten – im Anhang Tabellen; in diesen Tabellenanhängen haben Sie zum einen eine Gesamtrate von unerwünschten Ereignissen und Sie haben eine Gesamtrate von, sagen wir einmal, schweren unerwünschten Ereignissen – für schwere ist es genau dasselbe. Dann haben Sie in diesen Tabellen ja auch sowohl auf SOC-Ebene als auch auf PT-Ebene Auswertungen einmal für unerwünschte Ereignisse gesamt und einmal für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, also zum Beispiel schwerwiegende unerwünschte Ereignisse in der Organklasse gastrointestinale Veränderungen. Das ist ja eine ganz übliche Auswertung; hier vermischen wir Überlebenszeitanalysen zu schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen auf SOC-Ebene, übrigens etwas, was wir in vergangenen Verfahren sowohl immer wieder an verschiedener Stelle angemerkt haben als auch herangezogen haben. Und das finde ich auch nicht in Ihrer Tabelle 6.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma):** Wir können es gerne nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fragen? Wer möchte? – Dann frage ich einmal die Fachgesellschaften DGHO und AkdÄ, Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie. Wenn ich mir AkdÄ und DGHO anschau, dann bleibt der Stellenwert oder der Mehrwert des hier in Rede stehenden Wirkstoffs so ein bisschen unklar. Sie sagen auch, dass eine ganze Reihe von Dingen auf der Basis der vorliegenden Evidenz nicht so eindeutig zu klären ist. Deshalb noch einmal ganz konkret die Frage: Sehen Sie ganz konkret auf der Basis des jetzt vorliegenden Dossiers im Gegensatz zu der letzten Bewertung Punkte, aus denen man einen Zusatznutzen ableiten kann? Wenn ja, wie sehen Sie dies? Wie gesagt: Wenn ich mir das richtig in den Stellungnahmen angeschaut habe, gab es einen gewissen Unterschied: AkdÄ auf der einen Seite relativ zurückhaltend, DGHO auch noch relativ zurückhaltend, AIO eher in den Feststellungen in Richtung eines Zusatznutzens gehend. Vielleicht kommt man auf dieser Basis ein bisschen weiter. – Fangen wir mit Ihnen an, Herr Wörmann. Dann gehen wir zur AIO und dann zur AdkÄ.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich denke, die unterschiedlichen Nuancen in den Stellungnahmen reflektieren schon auch die Auseinandersetzung mit dem Thema. Das liegt, glaube ich, vonseiten der DGHO auch ganz kritisch in der Studie. Das sagen wir einmal ganz positiv. Wir freuen uns, dass ASCEND-5 da ist, wir freuen uns, dass man sich bei einer relativ seltenen Erkrankung an eine randomisierte Studie herangemacht hat. Wir wissen, dass es ganz schwierig mit den Ethikkommissionen war, auch mit der Diskussion des Cross-over, weil schon klar war, dass die Daten so gut aussehen würden. Insofern wundert uns nicht, dass dabei 70 Prozent Switching herauskam. Wir finden es trotzdem in

allen Punkten auch in Ergänzung der Diskussion vom späten Vormittag heute ausgezeichnet, dass hier eine Studie mit 230 Patienten aufgelegt worden ist. Das reicht nicht für einen Zusatznutzen, aber wir finden es positiv von unserer Grundeinstellung.

Was bleibt, ist, dass das Patientenkollektiv, was hier beschrieben ist, ich glaube, nur noch zu einem kleinen Teil dem entspricht, das wir in Deutschland inzwischen behandeln. Wir würden die große Mehrzahl dieser Patienten heute nicht mehr mit einer platinhaltigen Chemotherapie induzieren, sondern mit Crizotinib in der Erstlinie, weil die Wirksamkeit so hoch und die Verträglichkeit ungleich besser ist. Das heißt, wir reden hier eigentlich über ein Drittlinientherapiespektrum, und das macht sicher auch die unterschiedliche Einschätzung seitens der Fachgesellschaften aus. Wir vonseiten der DGHO sehen einen Nutzen, wir sehen die Schwäche – wie gerade gesagt: Cross-over ist dazu nicht vermeidbar –, wir sehen auch, dass das Patientenkollektiv nicht völlig dem entspricht, was wir sehen. Wir sehen andererseits aber auch, dass im Vergleichsarm mit einem progressionsfreien Überleben von 1,6 Monaten wirklich ein prognostisch ungünstiges Kollektiv herausgeholt worden ist. Wenn dabei eine Verdreifachung des Wertes von PFS herauskommt, dann hat das einen Wert für uns.

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

**Herr Prof. Dr. Wolf (IAO):** Ich möchte Herrn Wörmann in allen Punkten zustimmen und den Blick über die Methodendiskussion zu dieser Studie aus der klinischen Perspektive etwas weiten. Bevor die Daten der ASCEND-5-Studie vorlagen, gab es ja auch schon sehr viele klinische Daten aus einem umfangreichen Studienprogramm. Ich will jetzt nicht im Detail darauf eingehen, sondern nur sagen, dass alle nationalen und internationalen Leitlinien, die europäischen Leitlinien, die US-amerikanischen Leitlinien, auch die S-3-Leitlinienkommission bereits vor dem Vorliegen der Daten der ASCEND-5-Studie klare Stellungnahmen abgegeben haben, dass das Ceritinib in der Situation nach dem Crizotinib-Versagen der Chemotherapie überlegen ist und deswegen die Therapie der Wahl ist. Das war internationale Leitlinie, internationaler Konsens vor der ASCEND-5-Studie. Mit der ASCEND-5-Studie hat man eine Studie gemacht, bei der es fraglich ist, ob man sie in Zukunft überhaupt noch so machen könnte. Ich kenne kaum Patienten – ich selbst würde auch nicht dazu gehören –, die, wenn sie ALK-positiv sind, in so eine Studie gehen und sich mit Chemotherapie behandeln lassen. Dazu gibt es mittlerweile genügend Patientenstatements. Das ist auch kaum noch zu vermitteln; das muss man auch sagen.

Zu dem, was Herr Wörmann gesagt hat, füge ich hinzu, obwohl ich ihm zu 100 Prozent zustimme –: Die Schwäche der Studie ist, dass das Cross-over aus ethischen Gründen nicht mehr möglich ist; das würde ich erweitern um die Formulierung: Das ist die Stärke des Medikaments. Es ist ethisch nicht mehr vertretbar, dem Patienten das Medikament vorzuenthalten, nur um der Systematik des IQWiG Genüge zu tun und den Überlebensvorteil zu zeigen. Die Gruppe, die am meisten Erfahrungen mit diesem Medikament hat, ist die Gruppe in Boston. Sie hat bereits 2015 in der angesehenen amerikanischen Zeitschrift *Clinical Cancer Research* die Überlebensdaten veröffentlicht. Das ist ein industrieunabhängiges Register gewesen. Das mediane Überleben in der sequenziellen Therapie war 50 Monate. Das sind nicht ganz fünf Jahre bei einem Patientenkollektiv, wo wir mit der Chemotherapie über 50 Jahre nicht über ein Jahr medianes Überleben nennenswert hinausgekommen sind. Wir haben im Kölner Netzwerk Ökonomische Medizin letztes Jahr auf dem amerikanischen Krebskongress Überlebensdaten vorgestellt und konnten sie jetzt noch einmal erweitern. Das ist das größte Kollektiv mit 145 Patienten. Die Patienten, die nur Chemotherapie bekommen haben, haben ein medianes Überleben von elf Monaten gehabt. Das ist perfekt im Einklang mit dem, was in unzähligen Chemotherapie-studien publiziert ist. Die Patienten, die nur Crizotinib bekommen haben, 31 Monate. Das sind fast zwei Jahre Überlebensgewinn. Die Patienten, die danach noch Ceritinib bekommen haben, 50 Monate. Bei den Amerikanern waren es 49 Monate; das sind absolut konsistente Daten mit den amerikanischen



Daten, die zeigen, dass diese Patienten einen mehrjährigen Überlebensvorteil von dieser Therapie haben. Das würde für mich die Benennung oder Charakterisierung als nennenswerter Zusatznutzen auf jeden Fall rechtfertigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wolf. – AdkÄ. Wer macht das?

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Wir haben über diesen Punkt auch lange diskutiert und waren auch nicht sofort gleicher Meinung, ob ein Zusatznutzen besteht oder belegt ist oder nicht. Es ging uns auch eigentlich primär darum, dass in jedem Fall ein Überlebensvorteil in der Situation Drittlinie gezeigt werden muss und dann dadurch auch ein voll vertretbares Cross-over. Nur wenn das Überleben als Parameter ausfällt und nicht mehr beurteilbar ist, dann hätten wir uns schon gewünscht, dass die Symptome und die Lebensqualität sauber erhoben worden wären. Und das ist eben das, was wir nicht finden. Sie sagen, es sei wenig plausibel, dass eine Verschlechterung bei einem Patienten, der progredient ist, wieder rückläufig ist. Aber diese Verschlechterungen können ja bei einem guten Teil der Patienten auch durch die Therapie bedingt sein. Das ist alles innerhalb der ersten sechs bis acht Wochen. Da bekommen die Patienten in der Regel das erste Mal Docetaxel, und das ist eben eine toxische Substanz, die die Lebensqualität und auch die Symptome beeinflussen kann.

Also, wir haben das Problem, dass wir eine ohne Zweifel wirksame Substanz auch bei intensiv vorbehandelten Patienten mit einer vergleichsweise hohen Remissionsrate, mit einer deutlichen Verlängerung eines – wenn auch nicht sehr langen – progressionsfreien Überlebens haben, aus nachvollziehbaren Gründen keine OS-Unterschiede, aber wir haben nichts über die PROs und nichts über die Lebensqualität, worauf man bauen kann.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe eine Nachfrage an Herrn Wolf. Herr Wolf, ich habe mir Ihre Stellungnahme gerade noch einmal angeschaut. In Ihrer Stellungnahme findet sich kein einziges Literaturzitat. Sie gerade haben jetzt so verschiedene Dinge gesagt. Ich weiß nicht, ob es absichtlich oder unabsichtlich war. Sie haben immer von Crizotinib gesprochen. Wir sprechen ja hier von Ceritinib. Die Frage ist einfach für mich: Haben Sie Daten zum Überleben unter Ceritinib; denn Ceritinib ist ja erst nach der Gabe von Crizotinib zugelassen. Oder worauf haben Sie gerade Ihre Informationen bezogen? – Vielleicht darf ich kurz zu Ende sagen. Außerdem wäre ich Ihnen für eine Nennung entsprechender Literaturzitate derjenigen Dinge dankbar, die Sie gerade genannt haben.

**Herr Prof. Dr. Wolf (AIO):** Selbstverständlich. Ich habe dieses Mal, weil man nicht alles machen kann, nicht an der schriftlichen Stellungnahme mitgearbeitet. Die Daten der Bostoner Gruppe, Gainer et al, *Clinical Cancer Research* 2015 kann ich Ihnen gleich runterziehen. Unsere Daten vom ASCO im letzten Jahr auch, und für die Statistik, die ich von unseren Daten aktualisiert vorgelegt habe, wird gerade das Manuskript geschrieben.

Vielleicht habe ich es unklar ausgedrückt, warum ich Crizotinib erwähnt habe. Ich habe die drei Patientengruppen verglichen, die in den zwei Registern erfasst wurden, also dem Bostoner Register und unser Register. Das waren die Patientengruppe, die nur Chemotherapie bekommen hat, die Patientengruppe, die nur Crizotinib bekommen hat und die Patienten, die nach dem Crizotinib eben rezidiv dann das Ceritinib, also Ceritinib plus Crizotinib bekommen haben. Da war jeweils ein Sprung von 11 auf 31 auf 50 Monate, und diese 50 Monate bei den Patienten, die beides bekommen haben, war, was ich sehr interessant fand, weil das völlig unabhängige Register waren, praktisch mit den Daten in der amerikanischen Publikation mit 49 Monaten deckungsgleich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das wäre gut, wenn man die dann von Ihnen noch einmal bekommen könnte. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe zwei Fragen, eine erst einmal zur Erfassung von Lebensqualität und Morbidität in solch einer Studie mit so unterschiedlichen Behandlungszeiten, die sich aufgrund des Cross-over, der ethisch notwendig war, und der sehr großen Unterschiede zwischen den Behandlungszeiten ergibt. Sie sagten, sie sind nicht ordnungsgemäß oder richtig sachgerecht erfasst worden. Wie soll man das in solch einer Situation machen? Für die Mortalität haben wir das ja schon sehr häufig diskutiert, dass wir hier eine Deviation haben. Aber jetzt zeigt sich das ziemlich offensichtlich, dass auch diese von uns immer wieder geforderten und wünschenswerten Endpunkte wie Lebensqualität und Morbidität bei solchen Behandlungsunterschieden und so hohen Cross-over-Raten an Grenzen der Erfassbarkeit stoßen. Jetzt sind in dieser Studie auch noch Primärdaten erfasst worden, bei denen eine dauerhafte Verschlechterung gefordert oder beobachtet werden konnte. Das ist ja bei solch unterschiedlichen Beobachtungszeiten eigentlich ambitioniert. Dazu sind die Bedenken des IQWiG nachvollziehbar. Man hat ja gar keinen zweiten Zeitpunkt, zu dem man erfassen kann, wenn die Behandlungszeit im Chemotherapiearm dann schon zu Ende ist, bevor der zweite Erfassungszeitraum da ist.

Ein anderer Punkt ist folgender: Wir haben es hier mit Tumorerkrankungen zu tun und mit Symptomen, wenn die auftreten, wie Schmerzen, die dann auch behandelt werden sollten. Wie soll man die bitte dann zu einem zweiten Zeitpunkt in einem weiteren Verlauf der Studie noch erfassen? Sie müssen behandelt werden, können also gar nicht mehr erfassbar sein. Sind Schmerzen dann gar kein Endpunkt, den wir noch erfassen können mit dieser Voraussetzung, es soll eine dauerhafte Verschlechterung sein? Wie wollen wir in dieser Situation eigentlich noch Lebensqualitätsdaten und Morbiditätsdaten erfassen? – Die zweite Frage kommt vielleicht später, lassen wir es erst einmal dabei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Ich glaube, es ging in Richtung AkdÄ.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Wir haben die Studie so nicht entworfen. Wir haben die Messung der Lebensqualität auch nicht so festgelegt. Wir können nur sagen, dass wir mit den vorliegenden Daten nicht mit ausreichender Wahrscheinlichkeit von einer Besserung der Symptome und einer Verbesserung der Lebensqualität ausgehen können. Dass wir das vermuten, dass sich bei einer wirksamen Substanz auf lange Sicht auch die Lebensqualität verbessert, ist eine andere Sache. Aber wir haben hier nicht den Beleg. Das ist das Missliche. Das Design kommt ja nicht von uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Fetscher, Herr Kaiser, dann wieder Frau Wenzel-Seifert.

**Herr PD Dr. Fetscher (AkdÄ):** Ich habe ein viel größeres ethisches Problem. Wir diskutieren hier die für diese Anhörung vorgelegten Publikationen. Jetzt hören wir von Registerdaten Chemotherapie 11 Monate, Crizotinib 20 Monate, Crizotinib gefolgt von Ceritinib 50 Monate. Dann frage ich mich: Wenn die Ergebnisse in Registern so gut sind, warum ist es uns nicht gelungen, eine Publikation vorzulegen, die das auch nur annähernd auf dem methodischen Niveau, das wir hier fordern, dokumentiert? Wenn es für alle Themen, die wir hier anhören, solche Registerdaten gibt, dann ist diese Anhörung ja völlig sinnlos, weil die viel größeren Daten mit viel größeren Populationen viel besser auswertbar offenbar solche signifikanten Ergebnisse spiegeln. Was wir hier in den Arbeiten haben, spiegelt aber nicht diese Monatsangaben wider. Wir haben hier 20 Monate, auch in der Zweitlinie, nach Crizotinib.

Das Problem, das ich habe, ist wie gesagt, dass die Industrie es nicht geschafft hat, für eine Substanz, die so wirksam ist, die so tolle Daten publiziert, die Sie hier extemporieren – ich will sie gerne glauben

– – Warum haben wir sie nicht in einer methodisch verwertbaren Weise hier vorgelegt bekommen, wenn sie so gut sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stemmer, dann Herr Kaiser, dann wieder Frau Wenzel-Seifert.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma):** Wir sind der Überzeugung, dass die Ergebnisse der Studie bestmöglich erhoben wurden. Die Zeit bis zur Dauerverschlechterung zeigt hier bei Symptomen wie Fatigue, Schlaflosigkeit, Atemnot, Husten, Schmerzen, Haarausfall, Wundschmerzen, periphere Neuropathie und Schluckbeschwerden sowie diverse Lebensqualitätsfragen eindeutig positive Ergebnisse. Dann haben wir in der Sensitivitätsanalyse – Herr Kaiser nennt sie Primäranalyse – die Zeit bis zur ersten Verschlechterung untersucht; auch hier sehen wir positive Ergebnisse. Natürlich sind sie nicht so ausgeprägt wie bei der dauerhaften Verschlechterung, möglicherweise eben deswegen, dass man bei Patienten im Ceritinibarm nach einer anfänglichen Verschlechterung erst später eine Verbesserung erfahren hat und sie deswegen nicht gewertet werden. Die spätere Verbesserung kann dazu kommen, dass die positiven Auswirkungen auf die Tumorprogression von Ceritinib erst nach einer gewissen Zeit spürbar werden oder Nebenwirkungen erst nach einer Zeit behandelt werden und dann erst die positiven Effekte zum Tragen kommen. Aber grundsätzlich sind auch diese Ergebnisse der Untersuchung bis zur erstmaligen Verschlechterung grundlegend positiv.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Kaiser, dann Frau Wenzel-Seifert, Frau Müller.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich möchte gerne noch einmal zu dem Punkt zurückkommen, den Frau Wenzel-Seifert eben aufgemacht hat, auch weil er sicherlich über dieses Verfahren hinaus Bedeutung hat. Wir haben ja hier die gleiche Situation und eine ähnlich problematische Situation bei den patientenberichteten Endpunkten, wie wir das bei den unerwünschten Ereignissen haben. Da ist ja auch in der Regel die Beobachtung nur bis zum Behandlungsende. Hier muss man sagen, hat sich auch aufseiten der Zulassungsbehörde inzwischen etwas getan. Wer sich die entsprechende Guideline der Zulassungsbehörde anschaut, die letztes Jahr veröffentlicht wurde und zur Stellungnahme gegangen ist, sieht, dass dort ja beschrieben ist, dass die Erfassung der unerwünschten Ereignisse eben dort nicht mehr enden sollte, sondern darüber hinaus schlicht und einfach bis zum Beobachtungsende erfasst werden sollte.

Man kann das auch sagen; ich will mich gar nicht dazu äußern, was ethisch beim Cross-over möglich oder nicht möglich gewesen wäre. Man kann aber diese Cross-over-Studie natürlich auch als eine Fragestellung verstehen. Wir sind ja in Deutschland in der Situation, dass Ceritinib grundsätzlich bei Marktzugang verordnungsfähig ist, also eben nicht mit einer vierten Hürde, und man könnte sich vorstellen, dass die Studie die Frage einer Therapieinitiierung in dieser konkreten Situation mit Ceritinib vergleicht oder einer Initiierung mit einer Chemotherapie, wie es eben in einer Welt ohne Ceritinib nur möglich wäre, aber dann einem Wechsel auf Ceritinib, wenn die Chemotherapie zu einer Progression führt. Das ist also keine wirklich irrelevante Fragestellung, würde ich einmal sagen.

Man hätte hier in dieser Studie, so wie es jetzt für unerwünschte Ereignisse von der Zulassungsbehörde angeregt wird, selbstverständlich auch die Symptome weiter erheben können. Man hätte das also bei den Patienten auch nach dem Cross-over weiter erheben können. Natürlich kommt da ein gewisses verzerrendes Element herein. Aber Sie haben dann wenigstens die Information und zudem – noch einmal – ist das keine ganz irrelevante Fragestellung, zu sagen, man beginnt mit Ceritinib versus man beginnt mit der Chemotherapie. Das ist eine klinisch relevante Fragestellung. Dann hätten Sie die gan-

zen Informationen vorhanden und hätten eine dauerhafte oder nicht dauerhafte Veränderung der Lebensqualität oder Symptome auch in der Vergleichsgruppe beobachten können. Denn, wie Sie ja richtig zitiert haben: Wir halten das vom Grundsatz her für sinnvoll, dass man nicht nur einen einmaligen Peak primär beobachtet. Nur, die Anlage Ihrer Studie führt zu einem Artefakt, das ist das Problem. Und wenn Sie das dauerhaft beobachtet hätten, wäre es viel besser gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Dazu Herr Holler.

**Herr Dr. Holler (Novartis Pharma):** Eine kurze Bemerkung von meiner Seite. Ich glaube, die Argumente, die aufgeführt werden und dass es da sicherlich an der einen oder anderen Stelle Verbesserungsbedarf gibt, sei völlig dahingestellt. Ich kann das auch von meiner Seite nur begrüßen, dass die EMA da jetzt auch, was die Beobachtungszeiträume angeht, ein bisschen über den Tellerrand der Progression hinausguckt; völlig d'accord. Jetzt ist diese Studie in 2013, glaube ich, gestartet worden; das ist also auch schon eine ganze Zeitlang her. Damals existierten diese Standards in anderer Form. Danach wurde diese Studie konzipiert und aus meiner Sicht ist die relevante Frage für heute, ob man auf Basis der Studie, die nach den damaligen Standards aufgesetzt wurde, einen Zusatznutzen ableiten kann oder eben nicht. Ich glaube, aus unserer Sicht haben wir da eine ganze Reihe von sehr eindeutigen Hinweisen darauf, dass hier ein Zusatznutzen für die Patienten vorliegt, der, denke ich, auch eine ausreichende Entscheidungsbasis für dieses Gremium heute gibt. Wir haben gesagt: Ganz unabhängig von der Diskussion über das Overall-Survival sehen wir auf Basis der PFS-Ergebnisse, auf Basis der Ergebnisse, die aus verschiedensten Lebensqualitätsfragebögen erhoben worden sind, die aus verschiedenen Symptomskalen erhoben worden sind, aber ein sehr konsistentes Bild, nämlich – auch das unabhängig sozusagen von der Definition, weil es einfach mit beiden Argumenten klappt – bis zur dauerhaften Verschlechterung der Qualität oder Symptomatik oder bis zur erstmaligen. Das heißt, es gibt auf jeden Fall immer einen Gewinn für den Patienten mit weniger Symptomen, mit besserer Lebensqualität. Ich denke, aus dieser Studie, die, wie gesagt, 2013 nach den damals geltenden Regularien aufgesetzt wurde, lässt sich hier sehr eindeutig ein Zusatznutzen ableiten. Das ist ein Statement von meiner Seite. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, Frau Müller.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich möchte noch zu der zweiten Frage, die ich hatte, kommen, und zwar zur Frage der Hirnmetastasen. Hier ist ein Vorteil von Ceritinib anhand bildgebender Verfahren gezeigt. Dies ist eine Frage an Herrn Wörmann oder Herrn Wolf. Wie weit kann man denn mit diesen Befunden, die erhoben werden, was Patientenrelevanz anbetrifft, etwas anfangen? Es sind ja schon über 50 Prozent der Patienten eingeschlossen worden, die Hirnmetastasen hatten. Dann sind diese größer geworden, neue sind entstanden und da zeigt sich jetzt ein Vorteil von Ceritinib. Inwieweit kann man über eine reine Bildgebung hinaus daraus patientenrelevante Therapien ableiten?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht können wir beide antworten. – Zum ersten Punkt. Es scheint eine biologische Besonderheit von einigen dieser Tumore und gerade der ALK-positiven zu sein, dass Hirnmetastasen darunter entstehen. Insofern ist es für uns ein klinisch großes Problem geworden. – Machst du das?

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** In der Regel haben die Patienten dann multiple zerebrale Metastasen, in einigen Fällen sind es nur wenige zerebrale Metastasen, in der Regel dann bis zu drei, die man stereotaktisch behandeln könnte. Das ist mit einer relativ geringen Einschränkung der Lebensqualität vergesellschaftet. Aber wie gesagt hat eine Vielzahl der Patienten multiple Metastasen, die dann

in der Regel einer Ganzhirnbestrahlung zuzuführen sind. Es gibt eine Studie, die in der Plenary Session beim ASCO vorgestellt worden ist – eine Plenary Session beim ASCO will ja schon etwas heißen –; das ist 2015 im JAMA publiziert worden. Die Studie hat ganz klar gezeigt, dass eine Ganzhirnbestrahlung mit erheblichen auch langfristigen kognitiven und neurokognitiven und neuropsychiatrischen Verschlechterungen einhergeht, sodass wir uns alle verpflichtet fühlen, im Sinne der Patienten die Ganzhirnbestrahlung möglichst lange nach hinten zu schieben, um die Lebensqualität der Patienten lange zu erhalten.

Herr Wolf hat gerade schon darauf hingewiesen, dass die mediane Lebenserwartung mit zwei ALK-Inhibitoren bei 50 Monaten liegt. Diese Daten sind publiziert, und weitere Daten folgen noch nach. Insofern macht es ganz viel Sinn, die Ganzhirnbestrahlung eben möglichst weit nach hinten zu schieben. Hier ist eine Substanz, die eine intrazerebrale Effektivität hat; das ist beim Ceritinib gegeben, und das ist für die Patienten von hohem Wert.

**Herr Dr. Sebastian (AIO):** Die Patienten mit der ALK-Translokation sind die Patienten, die uns große Sorgen mit der zerebralen Metastasierung machen und die auch sogenannte leptomeningeale Metastasierungen haben, also außen entlang des Duralsacks. Die Chemotherapie und vor allem die Monotherapie, das wissen wir, haben so gut wie keine Aktivität auf solche Metastasen, und deswegen – um Ihnen direkt eine Antwort zu geben – ist es sehr wichtig, dass wir da noch eine Substanz haben, die im Gehirn aktiv ist, weil wir auch mit der Ganzhirnbestrahlung sehr schnell ans Ende kommen. Wir können dann möglicherweise ein, zwei Metastasen noch bestrahlen; aber in der Situation, in der wir dann wirklich eine Aussaat im Liquor haben, kommen wir auch mit strahlentherapeutischen Maßnahmen nicht mehr voran, und die Patienten versterben an diesen Komplikationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage, Frau Wenzel-Seifert. Dann dazu Herr Kaiser, als nächste Frau Müller und Frau Grell.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Noch eine Nachfrage: 50 Prozent der Patienten hatten ja bereits Hirnmetastasen. Wann und wie in dieser Studie mit der Progredienz, ab welchem Zeitpunkt müssen die denn bestrahlt werden? Also diese 50 Prozent, die dort in die Studie genommen wurden, waren wahrscheinlich noch nicht in einer Situation, in der so eine Bestrahlung stattfinden muss. Wann würde man diese beginnen? Wenn sie symptomatisch sind oder hängt das von der Größe ab?

**Herr Dr. Sebastian (AIO):** Das wissen wir wirklich selbst noch nicht ganz genau. Für die EGFR-mutierten Patienten wissen wir das. Da wissen wir, dass wir die Patienten schon beim ersten Auftreten von Hirnmetastasen bestrahlen sollten. Hier ist es so, dass in eine solche Studie nur Patienten mit sogenannten stabilen Metastasen aufgenommen werden können, die also schon vorbehandelt und asymptomatisch sein mussten.

**Herr Dr. Kaiser:** Folgefrage dazu, wobei einiges jetzt schon eingeordnet ist. Wenn man sich die Ergebnisse anschaut, dann ist das Merkmal Hirnmetastasierung keinerlei Effektmodifikator, also weder für die Symptomatik noch für das Überleben. Insofern muss man sich fragen, ob hier tatsächlich in der Studie irgendetwas von einem Vorteil speziell bei Patienten mit Hirnmetastasen in dem Zusammenhang beobachtet wird. Das sieht man so nicht. Jetzt kann man argumentieren, es gibt für alle einen Vorteil. Aber jedenfalls ist nicht sichtbar, dass es irgendeinen stärkeren Vorteil für Patienten mit Hirnmetastasierung gibt. In welcher Häufigkeit sind denn Bestrahlungen in den beiden Gruppen in dieser Studie vorgenommen worden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das beantworten? – Frau Schäfer.

**Frau Dr. Schäfer (Novartis Pharma):** Zunächst einmal war der Anteil der Patienten, die vor Einschluss in die Studie schon bestrahlt wurden, in beiden Gruppen gleich. Es waren ungefähr zwei Drittel der Patienten, die schon vor Studieneinschluss einer Bestrahlung unterzogen werden mussten. Dabei war allerdings die Definition: Es konnten Patienten mit messbaren und nicht messbaren Läsionen eingeschlossen werden, und bei den Patienten mit den messbaren Läsionen war es so, dass sie vorher progredient nach der Strahlentherapie sein mussten. Es waren in der Studie durchaus Patienten mit symptomatischen Metastasen zugelassen. Da war nur die Auflage, dass innerhalb der letzten zwei Wochen vor Einschluss die Steroiddosis nicht erhöht werden durfte.

Noch einmal zu dem Nutzen, der sich ableitet: Wir sehen durch Ceritinib ein deutlich erhöhtes Ansprechen in der Gruppe der Patienten mit den Hirnmetastasen und wir sehen auch da, wenn wir das PFS der Subgruppen mit und ohne Hirnmetastasen anschauen, dass jeweils eine circa 50-prozentige Risikoreduktion für das PFS in beiden Gruppen besteht.

**Herr Dr. Kaiser:** Nur noch einmal der Hinweis: Bezüglich des Merkmals Hirnmetastasen gibt es keinerlei Effektmodifikation über alle Endpunkte Symptome, Lebensqualität, Überleben. Das heißt, es zeigt sich nicht, dass es bei Hirnmetastasen besonders wirksam oder stärker wirksam wäre oder einen stärkeren Nutzen hätte. Das zeigen erst einmal schlicht und einfach Ihre Daten nicht. Meine Frage, die ich aber noch hatte, war, wie im Studienverlauf Bestrahlung eingesetzt worden ist.

**Frau Dr. Schäfer (Novartis Pharma):** Es konnte im Studienverlauf nach Ermessen des behandelnden Arztes eine Bestrahlung eingesetzt werden. Das war dann zum Zeitpunkt des Progresses. Das heißt, wenn der Patient zum Beispiel in der Ceritinibgruppe progredient war, konnte er nach dem Progress bestrahlt und entsprechend weiterbehandelt werden, dann eben nach dem Progress, also in der Treatment-Beyond-Progression-Gruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Dr. Spehn und Herr Griesinger.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Eine Frage an die Firma Novartis, wenn das Ansprechen der Hirnmetastasen jetzt in den Vordergrund rückt. Mir ist aufgefallen, dass das Ansprechen der anderen Endpunkte bei ClinicalTrials.gov nicht registriert ist. Handelt es sich hier um eine Post-hoc-Analyse?

**Frau Dr. Schäfer (Novartis Pharma):** Das müssten wir noch einmal überprüfen, wenn das nicht bei ClinicalTrials steht. Es handelt sich nicht um eine Post-hoc-Analyse, sondern das intrazerebrale Ansprechen war ein sekundärer Endpunkt.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Dann darf ich nachfragen. Wann ist dann der sekundäre Endpunkt eingeführt worden?

**Frau Dr. Schäfer (Novartis Pharma):** Der war meines Wissens ursprünglich im ersten Protokoll schon enthalten, also kein Amendment.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Dann ist er nicht auf die Liste von ClinicalTrials gekommen.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich möchte noch ein Statement zu den zerebralen Metastasen machen. Wenn die Patienten mit der ZNS-Metastasierung keine Multiplikation des Effektes von Ceritinib gegenüber Chemotherapie gegenüber denen, die keine zerebralen Metastasen haben, aufwiesen, dann spricht es natürlich für die Effektivität des Ceritinib im Gehirn. In der Regel ist die Chemotherapie bei zerebralen Metastasen deutlich geringer innerhalb des Gehirns als außerhalb des Gehirns wirksam,

sodass in der Regel bei Patienten, die chemotherapiert werden, die ZNS-Metastasierung einen ungünstigen prognostischen Faktor darstellt. Wie gesagt, die Tatsache, dass hier kein Unterschied ist, wenn ich Sie richtig verstanden habe, wäre noch einmal ein Beleg für die Effektivität von Ceritinib in dieser für die Patienten sehr belastenden Metastasierungssituation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Replik dazu Herr Kaiser. – Dann gehen wir in der Rednerliste weiter.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich glaube, das Gegenteil ist der Fall. Denn wenn es so ist, dass Sie in der Vergleichsgruppe bei Patienten mit und ohne Hirnmetastasen erhebliche Unterschiede durch die eingesetzte Therapie haben – das haben Sie gerade beschrieben: ohne die Metastasen spricht die Chemotherapie stärker als bei Patienten mit Hirnmetastasen an –, haben Sie, wenn Sie in der Studie dann keine Effektmodifikation im Vergleich von Ceritinib gegenüber Chemotherapie sehen, ein ähnliches Bild auch bei Ceritinib. Sonst würden Sie genau diese Effektmodifikation sehen, nämlich einen stärkeren Effekt von Ceritinib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Sie schütteln den Kopf.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz. Ich glaube, dass Sie völlig Recht haben. Hier liegt sie selbst bei den anderen Patienten nur bei 7 Prozent Remissionsrate. Insofern liegen sie ohnehin ganz niedrig bei diesen Patienten; das ist das Ungewöhnliche, und deswegen fällt uns das so auf. Wir würden sonst erwarten, dass wir bei Lebermetastasen oder Metastasen eine höhere Effektivität haben. Da wir hier insgesamt so niedrig liegen, ist es natürlich ganz schwierig, hier eine Effektmodifikation herauszukriegen.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Damit ist die Behauptung einer besonders hohen Wirksamkeit von Ceritinib bei diesen Patienten aus dieser Studie so nicht ableitbar. Das ist ja die Aussage, die hier in den Raum gestellt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Müller und Frau Grell.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe auch noch ergänzend eine kurze Frage zu den ZNS-Metastasierungen und noch eine Frage zu den ZNS-Metastasierungen, die sich dann auf die UEs bezieht. Die Fragen richten sich an den Unternehmer, an Novartis. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass zwei Drittel strahlentherapeutisch schon vorbehandelt waren. War das eine ZNS-Bestrahlung, welcher Art auch immer, ob stereotaktisch oder Ganzhirn oder ist die andere dort mit drin? Sonst wäre es ein relativ geringer Teil, der noch einmal infrage kommt.

Die zweite Frage. Wie waren die vorbestrahlt? Waren das eher solitäre Metastasen, oder wie sieht das aus? Also, worauf es hinausläuft: Gab es von der kumulativen Gesamtdosis, von der Lokalisation vorher einen relevanten Anteil, der überhaupt noch für eine Ganzhirnbestrahlung infrage gekommen wäre? Wenn das wirklich nur ein Drittel wäre, dann wäre das natürlich nicht so viel. – Das ist meine Frage.

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

**Frau Dr. Schäfer (Novartis Pharma):** Zwei Drittel der Patienten mit Hirnmetastasen waren ZNS-vorbestrahlt. Es wurde nicht erfasst, ob die Patienten stereotaktisch oder mit einer Ganzhirnbestrahlung

vorbestrahlt waren. Das heißt, über die Strahlendosis können wir in dem Studiensetting leider wenig Aussagen machen. Es wurde nur erfasst, ob bestrahlt oder nicht bestrahlt. Bei den Tagesläsionen in der Gruppe der Messbaren, die ausgewertet wurden, war es aber so, dass auch die Patienten, die vorbestrahlt waren, einen Progress im ZNS haben mussten, um den Effekt der Strahlentherapie heraus zu mitteln. Es wurden auch die Subgruppen mit und ohne Bestrahlung noch einmal gesondert untersucht, und in jedem Fall war das Ceritinib der Chemotherapie überlegen.

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

**Frau Dr. Müller:** Bloß zur Erläuterung: Es ging jetzt nicht um die Frage, ob man etwas bezüglich der Wirksamkeit von Ceritinib sehen konnte, sondern es wurde hier diskutiert, dass man mit Ceritinib in vielen Fällen eine Ganzhirnbestrahlung vermeiden kann, weil die ZNS-Metastasen gut ansprechen, es lässt sich radiologisch messen. Die eine Frage ist: Wann setzt man die ein? Setzt man die zwingend ein, auch wenn es noch asymptomatisch ist? Das ist ein bisschen offen geblieben.

Die erste Frage war: Gibt es überhaupt eine relevante Gruppe in dieser Studie und in diesem Patientenkollektiv, für die das relevant ist? Ist es nur ein kleiner Teil, der überhaupt für eine Ganzhirnbestrahlung infrage käme? Denn dann nutzt es ja auch nichts, wenn man sie vermeidet, oder ist es ein größerer Teil? Ich denke, das konnten wir jetzt an dieser Stelle nicht klären, weil Sie nicht sagen konnten, wie die Vorbestrahlung war. Die zweite Frage bezieht sich noch einmal auf die unerwünschten Ereignisse. Sie hatten jetzt zugesagt, dass Sie für die SOC's, die Sie jetzt vollständig nachgeliefert haben, auch die Aufschlüsselung nach schweren und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen nachliefern. So hatte ich das auf die Frage von Herrn Kaiser verstanden.

Meine Frage ist noch, ob Sie vielleicht vor dem Hintergrund etwas sagen könnten, weil es sowohl bei schweren als auch bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen als auch bei Therapieabbrüchen wegen UE keine Unterschiede zwischen den Armen gab, aber eben bei den spezifischen UEs nach SOC doch in den meisten Bereichen Vorteile für Ceritinib gab, und zwar auch in den nachgereichten. Nachteile gab es ja, glaube ich, nur bei den SOC-Untersuchungen und bei den gastrointestinalen Erkrankungen. Können Sie dazu noch etwas sagen, weil man ja doch die Vermutung haben könnte, auch wenn es insgesamt bei den schwerwiegenden, schweren unerwünschten Ereignissen keine Unterschiede gab, dass das, was wir jetzt hier angucken, größtenteils dann eher nicht schwerwiegend war, wenn es hier die Unterschiede gibt, die wir in der Gesamtschau nicht sehen. Können Sie dazu etwas sagen oder vielleicht sonst in dem Zusammenhang auch noch?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dr. Stemmer, bitte.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma):** Ich hoffe, ich habe Ihre Frage richtig verstanden. Ich denke, dass man dort keine Unterschiede sieht. Das liegt an der Zählweise, dass man eben bei der Erfassung der unerwünschten Ereignisse bei diesen Gesamtraten schaut, alle Patienten mit mindestens einem Ergebnis tauchen auf und werden einmal gezählt, unabhängig davon, welche Anzahl sie haben. Deswegen kann es sein, dass man da keinen Unterschied sieht, aber bei den ausgewählten SOC-Begriffen doch einen. Ich hoffe, ich konnte Ihre Frage beantworten.

**Frau Dr. Müller:** Das wäre eine Möglichkeit, ja.

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



**Frau Dr. Grell:** Herr Professor Wolf, wenn ich vielleicht noch einmal zu Ihren Registerdaten schlicht wegen meiner Unkenntnis oder um es besser zu verstehen nachfrage. Wir haben ja die Gelegenheit, dass Sie netterweise hier sind. Wenn wir uns Registerdaten anschauen – das ist ja sehr beeindruckend, was Sie hier geschildert haben –, dann stellt sich immer die Frage, ob Sie vielleicht Auskunft darüber geben könnten, wie viele Patienten in Ihrem Register von der gesamten Gruppe der Lungenkarzinome in Deutschland vertreten sind. Das ist jetzt nicht bösartig gemeint, sondern das ist eine schlichte fachliche Frage: Können Sie sagen, bei wie vielen Patienten davon die OS-Daten fehlen? Das Dritte schließt sich an das an, was Professor Fetscher schon gefragt hat, wobei ich das eher umgekehrt gesehen habe. Es geht ja immer um die Frage: Ab wann erhebe ich OS? Wenn man nämlich Ihre Daten Ceritinib plus die Vorbehandlung mit Crizo sehen würde, dann würden diese Daten ja wieder zur klinischen Studie passen. Deswegen die Frage: Ab wann erheben Sie dann das Overall-Survival? Ich weiß, das ist sehr viel, aber es geht mir darum, dass wir das so ein bisschen einschätzen können. Die vierte Frage ist noch viel unverschämter. Können Sie das vielleicht auch andeutungsweise für das Bostoner Register machen?

**Herr Prof. Dr. Wolf (AIO):** Die Frage, die Sie stellen, ist extrem wichtig. Es ist nicht selten, dass es dabei zu einer Verwirrung kommt. Die Studie zählt das Überleben ab Eintritt in die Studie. Die Registerdaten interessieren sich natürlich in erster Linie – das gilt für das Bostoner Register genauso wie für unser Register – für einen Patienten, der zum ersten Mal die Metastasen diagnostiziert bekommt, also auch kein Patient, der operiert wird und vier Jahre später Metastasen hat, sondern ein Patient, der im Stadium 4 erstmalig diagnostiziert wird: Wie lange lebt er über die Folge aller Therapien? Ich glaube, das ist die Hauptaufgabe der Register. Das ist eine extrem wichtige Frage. Es erklärt erst einmal die Diskrepanz von Studienergebnissen zu Registerdaten.

Die nächste Frage – Bostoner und Kölner Register. In dem Fall die gleiche Systematik. Wie viele Patienten erfassen wir? Es sind ungefähr 5.500 genotypisierte Patienten pro Jahr, das macht ungefähr 10 Prozent der deutschen Patienten. Die Vollständigkeit der Daten ist ein bekanntes Problem. Das wird mir auch gar niemand glauben, wenn ich sage: Die erfassen wir alle. Ich denke, bezüglich der Überlebensdaten erfassen wir im Moment zwei Drittel bezüglich allem, was dazwischen liegt, PFS usw., sehr viel weniger. Das sind EDV-technische Probleme.

**Frau Dr. Grell:** Darf ich dann noch einmal nachfragen, Professor Wolf, damit ich es auch wirklich richtig verstanden habe? Dann wären aber die 18 Monate Overall-Survival, die wir hier in der ASCEND-Studie haben, eigentlich in etwa vergleichbar zu dem, was Sie im Register gefunden haben, wo Sie gesagt haben, es sind 31 Monate mit Crizo und dann 50 Monate – also Pi mal Daumen noch 20 Monate drauf – das würde sich ungefähr entsprechen.

**Herr Prof. Dr. Wolf (AIO):** Ob sich das entspricht? Wenn ich ganz ehrlich bin, bin ich jetzt im Kopf nicht so schnell; auf jeden Fall ist es kein Widerspruch dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Kaiser. Dann hat sich Herr Professor Griesinger dazu gemeldet.

**Herr Dr. Kaiser:** Das ist das eine, bezogen auf Ceritinib. Aber bezogen auf die Chemotherapie muss man natürlich sagen, dass in Ihrem Register bei dieser Erstfeststellung der Metastasierung diese Patienten dann für das Gesamtüberleben beobachtet wurden, das heißt natürlich auch alle diejenigen, die relativ schnell verstorben sind – ich würde das gar nicht Effekt nennen –, die die Beobachtungszeit unter Überleben natürlich erheblich verdünnen. Das sind eben nicht die Patienten, die dann auch noch

nach Chemotherapie und Progress Crizotinib als Voraussetzung dafür bekommen haben, dann mit Ceritinib behandelt zu werden. Richtig? Also, das ist eine deutliche Unterschätzung des Gesamtüberlebens.

**Herr Prof. Dr. Wolf (AIO):** Nein, das ist auch eine wichtige Frage. Das wurde auch bei der ersten Publikation von den Reviewern genauso gefragt. Das ist immer ein Bias, klar, die Patienten, die es so lange in die verschiedenen Rezidivlinien schaffen, aber alle diese Patienten sind im Grunde genommen die, die Ceritinib bekommen haben, fast alle auch mit Chemotherapie vorbehandelt worden. Insbesondere – und da hatten wir wahrscheinlich auch ein bisschen Glück – bei einer Gesamtzahl von 145 die Zahl der Vorchemotherapien tatsächlich balanciert. Das ist ja das, was Sie fragen. Es kann ja sein, dass die eine Gruppe, die vom Überleben her besser abschneidet, einfach mehr Chemotherapie bekommen hat und der Effekt eben nicht der ALK-Inhibitor ist, sondern die Zahl der Therapien. Das ist methodisch das größte Problem, wenn man solche Registervergleiche macht. Das ist hier nicht der Fall, die sind balanciert bezüglich der Zahl der Vortherapien.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Das war nicht der Punkt, auf den ich hinaus wollte, sondern ab Feststellung der Metastasierung. Wenn ich das richtig verstanden habe, haben Sie im Register die Gruppe der Patienten mit Chemotherapie als diejenige angesehen, die nur Chemotherapie bekommen hat respektive kein Crizotinib, kein Ceritinib. Richtig? Dann haben Sie eben nicht die Beobachtungsdauer erst zum Zeitpunkt, nachdem diese Patienten schon einen Progress einmal unter Chemotherapie und dann noch einen Progress unter Crizotinib hatten, begonnen. Das wiederum ist aber die Eingangsvoraussetzung in die Behandlung mit Ceritinib. Das heißt, Sie müssen das Gesamtüberleben natürlich eigentlich addieren, das dort vorher entsteht, und das haben Sie in Ihrem Register offensichtlich nicht gemacht restriktive auch kaum machen können.

**Herr Prof. Dr. Wolf (AIO):** Ja, das kann man nicht, aber das ändert doch nichts an der Aussage, dass ein Patient, der ALK-positiv ist und nur mit Chemotherapie behandelt wird, ein um Jahre kürzeres Überleben hat als ein Patient, der mit ALK-Inhibitor behandelt wird und noch besser, wenn er mit sequenziellen ALK-Inhibitoren behandelt wird.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Das ändert daran nichts. Es ist nur nicht die Fragestellung hier, weil Sie hier nur von den sequenziell Behandelten sprechen.

**Herr Prof. Dr. Wolf (AIO):** Deswegen habe ich ja gesagt, da haben Sie methodisch wahrscheinlich wie meistens Recht. Aber ich glaube, man sollte darüber hinaus auch einmal die Patientenperspektive einnehmen. Ich glaube, wir können uns nicht nur in diesen Dingen erschöpfen. Man muss einfach einmal sagen: Von der Perspektive des Patienten ist es durchaus sehr relevant, ob er noch eine mediane Überlebenserwartung von einem Jahr oder von fünf Jahren hat.

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

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich möchte noch einmal auf die Frage von Frau Müller zur Strahlentherapie zurückkommen. Ich habe die Frage so verstanden, dass bei Ihnen die Vermutung bestehen könnte – ich spekuliere jetzt einmal –, dass, wenn ein Patient einmal eine Ganzhirnbestrahlung bekom-

men hat, danach nicht mehr bestrahlt werden könne und dass deswegen eine zerebral effektive Substanz für einen solchen Patienten keine Relevanz hätte. Dem ist natürlich nicht so, sondern Patienten können noch ein zweites Mal bestrahlt werden, in der Regel dann mit einer niedrigen Dosierung und dann natürlich mit einer deutlich erhöhten weiteren kumulativen Toxizität. Aber auch für vorbestrahlte Patienten ist eine ZNS-effektive Substanz von hoher klinischer Relevanz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe einmal in die Runde. Ich sehe keine weiteren Fragen mehr. Ich möchte nur noch anmerken, Herr Wolf, Herr Kaiser erschöpft sich nicht in der Methodik. Wir versuchen nur immer, von der Methodik und von einer sauberen Diskussion der Methodik dann zur Bewertung zu kommen. Und das eine ist, glaube ich, Voraussetzung. Wenn man weiß, wo es Unschärfen in der Methodik gibt, kann man daraus immer noch irgendwelche Schlussfolgerungen ziehen. Nur das Wort „Erschöpfen“ hat mich ein bisschen in diesem Zusammenhang gestört. – Aber jetzt habe ich noch eine Frage von der Patientenvertretung.– Bitte schön.

**Herr Dr. Köhler:** Die Nebenwirkungen unter der Therapie, habe ich gelesen, sind beachtlich. Sie seien aber gut behandelbar, habe ich auch gelesen. Warum mussten dann häufig die Dosierungen reduziert werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Schäfer, bitte.

**Frau Dr. Schäfer (Novartis Pharma):** Berechtigter Einwand. Mit „gut behandelbar“ ist auch gemeint, dass viele der Nebenwirkungen, gerade die gastrointestinalen, eben durch eine Dosisreduktion oder eine Dosisanpassung kontrollierbar werden. Das Thema gastrointestinale Nebenwirkung ist auch etwas, was wir in einer anderen Studie aktuell noch einmal weiterverfolgen, wo eben Ceritinib zusammen mit einer leichten Mahlzeit eingenommen wird, und wir hier schon im ersten Ergebnis zeigen können, dass das auch die Verträglichkeit der Substanz hinsichtlich der gastrointestinalen Nebenwirkungen verbessert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich rufe die vorangegangene Anhörung in Erinnerung. Da hat man auch – ich glaube, Herr Wörmann hatte es gesagt – Dosisreduktion als Mittel, um dann insbesondere eine gastrointestinale Nebenwirkung – hier ging es um Diarrhoe – in den Griff zu bekommen. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen, Herr Holler, noch einmal die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen.

**Herr Dr. Holler (Novartis Pharma):** Danke schön für die Diskussion. – Ich möchte kurz zusammenfassen. Wir haben eben hier in einer relativ kleinen Population von einigen hundert Patienten in Deutschland eine Phase-III-Studie als Hauptevidenz vorliegen, woraus man aus unserer Sicht die Schlüsse ziehen kann. Wir haben hier eine Studie, wo wir einen klaren PFS-Vorteil sehen. Davon abgeleitet oder assoziiert ist eine deutliche Symptomverbesserung, eine Verbesserung der Lebensqualität.

Wir würden sicherlich – das ist ja meistens so, hinterher weiß man es auf jeden Fall in der Regel besser – einige Dinge auch ein bisschen anders machen. Es haben sich auch die EMA-Guidelines geändert. Ich denke, das kann man auch nur begrüßen. Diese Studie ist 2013 gestartet worden, adressiert exakt die Fragestellung, die hier zur Diskussion steht, und wir haben deswegen auch auf verschiedenen Wegen Ergebnisse abzuleiten, sei es bis zur ersten Verschlechterung, sei es bis zur dauerhaften Verschlechterung. Wir haben auch sehr klar über viele verschiedene Dimensionen patientenrelevante Vorteile für die Ceritinib-Patienten dokumentieren können.

Ich fand es auch noch einmal sehr interessant und auch sehr zielführend, wenn man sagt: Aus der Versorgungsrealität werden diese Ergebnisse doch bestätigt. Ich denke, das in der Gesamtschau macht mich sehr zuversichtlich, dass es hier einen durchaus beträchtlichen Zusatznutzen für Ceritinib zu beobachten gibt. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Ganz herzlichen Dank für die Diskussion an alle, die da waren und die daran teilgenommen haben. Wir werden das, was in der letzten Stunde diskutiert worden ist, zu wägen haben und in unsere Entscheidung mit einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14.10 Uhr