

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Alectinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. September 2017
von 10.00 Uhr bis 10.56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Griebisch
Herr Dr. Henschel

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

Herr Ebner
Frau Dr. Markhauser

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Frau Reim
Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Chlistalla
Herr Dr. Knoerzer
Herr Dr. Köhler
Frau Dr. Simon

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda Pharma Vertrieb GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Kretz
Frau Dr. Rancea

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

Herr Dr. Eberhardt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Verfahren nach § 35a SGB V, hier Nutzenbewertung von Alectinib. Basis der heutigen mündlichen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli 2017, die Ihnen bekannt sind. Das IQWiG kommt zu dem Ergebnis, dass in allen drei Gruppen ein Zusatznutzen nicht belegt sei. Zu dieser Dossierbewertung hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer, also Roche Pharma AG, Stellung genommen, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die AIO, die Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Takeda GmbH, Medac GmbH und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Geschäftsleitender Hinweis: Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Deshalb bitte ich Sie, jeweils das Mikrofon zu benutzen, wenn Sie das Wort ergreifen, und Ihren Namen, die entsendende Institution oder das Unternehmen zu nennen.

Ich muss zunächst für das Protokoll feststellen, wer heute anwesend ist. Das müssten zum einen für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Knoerzer, Herr Dr. Köhler, Frau Dr. Simon und Herr Dr. Chlistalla sein – ja. Weiter müsste für die AIO Herr Dr. Eberhardt anwesend sein – jawohl.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Entschuldigung. Ich darf gleich kurz Herrn Professor Griesinger entschuldigen. Er ist leider im Fluglotsenstreik in Frankreich hängen geblieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich habe ihn auch schon gestrichen. – Danke schön. Ich sage einmal, besser Fluglotsenstreik in Frankreich als Air Berlin in Deutschland, bei der man nie genau weiß, woran es liegt.

Dann müsste Herr Professor Wörmann da sein. – Ich sehe ihn. – Ich hoffe, Sie sind gut und wohlbehalten aus Madrid zurückgekehrt.

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Gestern Abend bereits!)

– Das ist doch gut. – Für Boehringer müssten Herr Dr. Griebisch und Herr Dr. Henschel anwesend sein – ja –, für Bristol Herr Ebner und Frau Dr. Markhauser – ja –, dann Frau Reim und Herr Dr. Erdmann für Medac – ja –, dann Herr Dr. Kretz und Frau Dr. Rancea für Takeda – ja – sowie Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das sehe ich nicht. Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Ich würde jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz aus seiner Sicht die maßgeblichen und wichtigen Dinge darzustellen. Aus meiner Sicht sollten wir uns auf alle Fälle über die Frage der zVT unterhalten, über den Stellenwert von Ceritinib als Standardtherapie im Vergleich zu Docetaxel und Pemetrexed. Dann sollten wir uns über die Ergebnisse zum Tumorsprechen im Zentralnervensystem bei Hirnmetastasen und deren klinische Bedeutung unterhalten, darüber, welche Relevanz die Daten zu Hirnmetastasen für Patienten haben.

Ganz wichtig, weil das eben jetzt auch nachgereicht wurde, ist zudem die Frage an Herrn Professor Wörmann und an die AIO, ob Ihnen die ALUR-Studie bekannt ist – sie ist ja vorgestellt und jetzt auch vom pharmazeutischen Unternehmer im schriftlichen Stellungnahmeverfahren nachgereicht worden – und ob es aus Ihrer Sicht schon Einschätzungen zu den Ergebnissen dieser Studie gibt, damit wir das heute auch schon diskutieren können, für den Fall, dass wir diese Studie dann noch in unsere Be-

trachtungen und Bewertungen einbeziehen, weil da möglicherweise noch neue Evidenz zutage getreten ist.

Das sind aber nur drei Punkte, die aus meiner Sicht auf alle Fälle erörtert werden sollen. Selbstverständlich steht auch alles andere hier zur Diskussion. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Chlistalla, bitte schön.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, einige einleitende Worte sprechen zu können. Bevor ich anfangen möchte, möchte ich hiermit kurz meine Kollegen vorstellen. Frau Dr. Simon ist für das Dossier verantwortlich, Herr Dr. Knoerzer leitet in der Roche Pharma die Biometrie und Epidemiologie, Herr Dr. Köhler – ich werde das Eingangsstatement mit ihm teilen – ist für den medizinischen Teil der Nutzenbewertung verantwortlich, und ich bin der medizinische Direktor der Onkologie in der Roche Pharma.

Alecensa wurde von der EMA im Februar 2017 zur Behandlung des (ALK)-positiven Lungenkarzinoms nach Versagen von Crizotinib zugelassen. Die Zulassung beruht auf den Wirksamkeitsdaten der beiden einarmigen Studien NP28761 und NP28673, insbesondere auf den klinisch wichtigen hohen ZNS-Ansprechraten bei Hirnmetastasierung. Die EMA hat hier eine auch mit Aussicht auf weitere Studiendaten bedingte Zulassung ausgesprochen, um den Patienten dieses Arzneimittel schnellstmöglich zugänglich zu machen.

Wir sprechen hier über eine ganz spezielle onkologische Situation, die mit einer hohen ZNS-Metastasierungsrate einhergeht. Diese Art der Metastasen zeigt kaum Ansprechen auf Chemotherapie. Die Einführung des Erstgenerationen-(ALK)-Inhibitors Crizotinib brachte hier Therapiefortschritte, die durch Ceritinib und jetzt Alectinib immer weiter verbessert werden können. Damit stehen wir vor dem Dilemma, einerseits den Risk-Benefit-Überlegungen der EMA zu entsprechen, und andererseits dem Wunsch von Patienten und Onkologen nachzukommen, Alectinib möglichst bald einsetzen zu können, andererseits den speziellen Anforderungen im Nutzenbewertungsverfahren nachzukommen und Daten aus randomisierten Studien vorzulegen.

Wir haben deswegen frühzeitig das Gespräch mit dem G-BA gesucht und angekündigt, die Daten der ALUR-Studie mit der Stellungnahme einzureichen, da absehbar war, dass der Studienbericht zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung nicht vorliegen würde. Um dies zu ermöglichen, haben wir die Markteinführung in Deutschland um fast drei Monate verzögert. Die ALUR-Studie ist relevant, weil sie diejenige randomisierte Studie ist, die Alectinib nach Crizotinib-Vortherapie mit der vom G-BA festgelegten zVT Docetaxel oder Pemetrexed vergleicht. Die ALUR-Studie erhärtet die im eingereichten Dossier vorgelegten Ergebnisse der beiden einarmigen Studien, indem sie hier im Vergleich zur Chemotherapie einen deutlichen PFS-Vorteil zeigt, einhergehend mit einem besseren Verträglichkeitsprofil. Sie bestätigt insbesondere die ZNS-Wirksamkeit von Alectinib sowohl bezüglich des ZNS-Ansprechens als auch hinsichtlich der Risikoreduktion eines Voranschreitens der Erkrankung im ZNS. Hieraus lässt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten.

Roche hat in der Stellungnahme außerdem darauf hingewiesen, dass sich über den Verlauf der Studie der Versorgungsalltag graduell geändert hat. So kommt heute auch Ceritinib als zVT in Betracht, da sich der Einsatz von Chemotherapie in dieser Patientenpopulation weiter nach hinten verlagert. Deshalb liegt in der Stellungnahme ein indirekter Vergleich von Alectinib zu Ceritinib vor.

Ich gebe jetzt das Wort an meinen Kollegen Dr. Christoph Köhler weiter, der die wesentlichen Daten der mit der Stellungnahme eingereichten ALUR-Studie zusammenfassen wird.

Herr Dr. Köhler (Roche): Danke schön. – Die randomisierte kontrollierte ALUR-Studie hat Alectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel oder Pemetrexed untersucht. Die Patienten befanden sich in der dritten Therapielinie ab Vortherapie mit einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie und nach Crizotinib-Vortherapie. Der primäre Endpunkt der Studie war das durch den Prüfarzt erhobene progressionsfreie Überleben. Ich möchte Ihnen nun als Diskussionsgrundlage einen Überblick über die wichtigsten Ergebnisse der ALUR-Studie zur Hirnmetastasenwirksamkeit und zur Verträglichkeit geben.

Bei Patienten mit (ALK)-positiven NSCLC nach Vortherapie mit Crizotinib kommt es sehr häufig zur Entwicklung von Hirnmetastasen. So zeigten sich auch in der ALUR-Studie bei 68 Prozent der Patienten bereits zu Studienbeginn Hirnmetastasen. 59 Prozent dieser Patienten mit Hirnmetastasen waren bereits lokal vortherapiert, und 74 Prozent dieser Patienten mit vortherapierten Metastasen hatten sogar vor Studienbeginn eine belastende und nebenwirkungsbehaftete Ganzhirnbestrahlung erhalten.

Hirnmetastasen sind ein prognostisch negativer Faktor, und sie sind, abhängig von Anzahl, Lokalisation und Wachstumsverhalten, oft therapeutisch schwer zugänglich. Alectinib ist wirksam gegen Hirnmetastasen. In der ALUR-Studie wurde bei über der Hälfte der zum Teil stark vorbehandelten Patienten, nämlich 54 Prozent, ein Ansprechen der Hirnmetastasen gezeigt. Bei weiteren 25 Prozent stabilisierten sich die Hirnmetastasen. Kein Patient im Chemotherapiearm zeigte ein Ansprechen. Das Risiko für Patienten, einen Progress ihrer Hirnmetastasen zu erleiden, war für Alectinib im Vergleich zur Chemotherapie um 84 Prozent reduziert. Darüber hinaus zeigten die Daten der ALUR-Studie, dass Alectinib auch bei leptomeningealen Metastasen, also der Ausbreitung von Tumorzellen in den Hirnhäuten, wirksam ist. Dies ist wichtig, da es sich hierbei um ein spezielles, besonders belastendes und bislang nur schwer therapierbares Metastasierungsmuster handelt.

Das Verträglichkeitsprofil für Alectinib bestätigte sich in der ALUR-Studie. Im Alectinibarm traten trotz wesentlich längerer Behandlungsdauer insgesamt weniger unerwünschte Ereignisse auf, insbesondere weniger schwere unerwünschte Ereignisse als im Vergleichsarm. Bei Letzterem zeigte sich eine Risikoreduktion um 64 Prozent. Unerwünschte Ereignisse, die charakteristisch für eine Chemotherapie sind und die Patienten oftmals stark belasten oder die mit medizinisch relevanten Komplikationen einhergehen, wurden unter Alectinib in signifikant geringerem Umfang beobachtet. Insbesondere wurde bei Alectinib keine schwere Neutropenie oder febrile Neutropenie beobachtet.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Zusammenfassend basiert der Zusatznutzen von Alectinib gegenüber Docetaxel oder Pemetrexed auf der Verbesserung des progressionsfreien Überlebens sowie der deutlich besseren Verträglichkeit im Vergleich zu Chemotherapie und auf den erheblich höheren ZNS-Ansprechraten, eine Beobachtung, die in dieser speziellen Population klinisch sehr relevant ist. Die Ergebnisse der einarmigen Zulassungsstudien, auf denen das Dossier basiert, werden durch die Ergebnisse der randomisierten ALUR-Studie in diesen Wirksamkeitsendpunkten und der Verträglichkeit bestätigt. Insgesamt entspricht dies einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Wir würden uns freuen, wenn die ALUR-Daten im Bewertungsverfahren berücksichtigt werden können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Frau Wenzel-Seifert, Frau Teupen und Herr Kaiser.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte gerne auf die Hirnmetastasen zu sprechen kommen. Sie sagten, es sei eine sehr hohe Ansprechrate. Könnten Sie etwas genauer ausführen, woran Sie die Ansprechrate festmachen? Ich hatte von der Lektüre her den Eindruck, es sind vor allen Dingen bildge-

bende Verfahren eingesetzt worden. Haben Sie auch Hinweise darauf, dass sich hinsichtlich der Symptomatik Effekte zeigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Köhler.

Herr Dr. Köhler (Roche): Die Erhebung der Ansprechrate wurde nach RECIST 1.1 durchgeführt, basierte also ausschließlich auf der Bildgebung. Wir haben in der Studie aufgrund der geringen Fallzahl aus den PROs, also aus den patientenberichteten Ergebnissen, keine belastbaren Ergebnisse zur Symptomatik erhalten können. Das lag im Wesentlichen an der geringen Fallzahl, die diese Studie hatte. Trotzdem ist die Ansprechrate aus unserer Sicht sehr relevant, weil gerade der Kliniker auf Basis des Ansprechens letztendlich die Therapieentscheidung durchführt.

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

Frau Teupen: Meine Frage hat sich erledigt. Sie hatten schon etwas zu den Lebensqualitätsdaten gesagt, nämlich, dass es dort keine signifikanten Unterschiede gab. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern: Resultiert das nur aus der geringen Fallzahl, oder was ist noch Ihre Rationale dahinter?

Frau Dr. Simon (Roche): Die patientenberichteten Endpunkte Lebensqualität und Symptomatik wurden anhand der validierten EORTC-Fragebögen QLQ-C30 und -LC13 erhoben. Bei der Auswertung musste man dann feststellen, dass die Fallzahl zu gering war. Zudem ist zu berücksichtigen, dass die Studie eine Zwei-zu-eins-Randomisierung vorsah und dass die mediane Behandlungsdauer im Chemotherapiearm sechs Wochen betrug. Vor diesem Hintergrund war die Situation erschwert, einen belastbaren Effektschätzer zeigen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Darüber werden wir uns auch gleich noch unterhalten müssen. Ich habe mir natürlich die Ergebnisse angeschaut. Da ist selbstverständlich zum einen die Zwei-zu-eins-Randomisierung gekommen und zum anderen eben die sehr hohe Cross-over-Rate, die dann den Vergleich sehr schwer macht. Wir werden gleich von den Fachgesellschaften noch ein Stück weit erläutert bekommen müssen, ob und in welchem Umfang dadurch die Ergebnisse belastbar sind. – Ich habe jetzt noch eine Nachfrage von Frau Wenzel-Seifert gesehen, dann Herrn Kaiser, Herrn Carl und Herrn Köhler.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte noch einmal zu der Fallzahl nachfragen. Sie hatten das Ansprechen auf Hirnmetastasen doch auch als primären Endpunkt genannt, wenn ich mich recht erinnere, zumindest als einen wichtigen Endpunkt. Wenn dort die Power nicht ausreicht, gab es nicht die Möglichkeit, mehr Patienten zu rekrutieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Der primäre Endpunkt war PFS, und da hat man einen sehr großen Unterschied erwartet und auch gesehen. Das hat keine größere Fallzahl ermöglicht. Sie wissen, wenn der pharmazeutische Unternehmer eine Studie beantragt, dann muss er mit dieser Fallzahlschätzung und dem primären Endpunkt zur Ethikkommission, und die sind üblicherweise sehr zurückhaltend, die Fallzahl da noch weiter aufzubohren. Insofern passt die Fallzahl perfekt zum primären Endpunkt. Sie passt nicht ganz so gut zu einem Endpunkt, bei dem wir einen nicht ganz so großen Unterschied sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, dann Herr Carl und Herr Köhler.

Herr Dr. Kaiser: Ich bleibe einmal kurz bei diesem Punkt. Sie haben sich im Vorfeld zu diesem Verfahren beraten lassen, was ja auch sinnvoll ist, und der G-BA hat sich im Vorfeld zu dieser Problematik geäußert, was ebenfalls sehr sinnvoll ist. Das Problem ist nur, dass genau das, was wir jetzt diskutieren, in der Beratung des G-BA angesprochen worden ist, nämlich der Punkt, dass Sie auf eine ausreichend große Fallzahl für die Bewertung der patientenberichteten Endpunkte achten sollten, insbesondere eben auch, dass die Erhebung der Hirnmetastasen alleine durch bildgebende Verfahren problematisch ist und dass deswegen darauf geachtet werden soll, dass die Erhebung der Symptome, der Lebensqualität etc. in einer ausreichenden Qualität erfolgen sollte.

Ich halte es für etwas schwierig, dann zu sagen: Na ja, leider haben wir nicht genug Fallzahl. Das können Sie natürlich bei der Studienplanung insofern berücksichtigen, als dass Sie das zum Beispiel als co-primären Endpunkt nehmen, und schon haben Sie eine entsprechende Fallzahlplanung, die dann auch darauf ausgerichtet ist. Also, entweder man hält es für wichtig, dass die Symptomatik, bezogen auf die Hirnmetastasen, untersucht wird, oder man hält es nicht für wichtig.

Sie haben übrigens jetzt gerade nicht erwähnt, dass Sie eigentlich dezidiert auch Hirnsymptomatik aus einer anderen Skala in dieser Studie als weiteren Endpunkt untersucht haben, nämlich mit dem EORTC BN-20-Fragebogen. Auch dort gibt es keine Unterschiede, die Sie beobachten. Jetzt kann man natürlich argumentieren: Ja, wir haben zu wenig Fallzahl. Aber da muss man sich fragen: Wieso setzt man die Patienten überhaupt einer solchen Sache aus, wenn man von vornherein denkt, dass man dafür nicht genug Fälle hat? Meines Erachtens wäre es wichtig, in einer solchen Studie in der entsprechenden Planung wirklich das, was man für wichtig hält – Symptome der Patienten –, wenn man es für wichtig hält, auch so zu berücksichtigen. Aber all das ist in der Beratung des G-BA vor zwei Jahren angesprochen worden, all das ist in der Beratung des G-BA auch so dargestellt worden. Jetzt stehen wir aber leider vor der Situation, dass Sie das so nicht berücksichtigt haben.

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Jetzt haben Sie in meiner Wahrnehmung zwei Punkte angesprochen. Der eine bezieht sich darauf, ob es einen Unterschied bei ZNS-Metastasen gibt, der andere darauf, warum die Fallzahl so und nicht anders herausgekommen ist.

Wenn man solch eine Studie macht, dann muss man zur Kenntnis nehmen, wie das komplette medizinische Umfeld ist. Nun bin ich kein Mediziner; das ist ja kein Geheimnis. Aber das Problem, das bestand, war, dass sich ganz wenige Leute in einer Situation, da es andere Therapien gibt, einer Studie aussetzen wollten, bei der sie eventuell die „Chance“ hatten, wieder Chemotherapie zu bekommen. Das war eben das, was uns gespiegelt wurde: Wir müssen eine Studie machen, die nicht so groß ist, weil wir die erforderlichen Patienten nicht rekrutieren. Das ist das eine.

Die andere Frage hat ein wenig, wenn ich Sie richtig verstehe, auf Folgendes abgezielt: Gibt es einen Unterschied zwischen Hirnmetastasen im Fragebogen? Dazu muss man sagen, dass die Studie symptomatische und nicht-symptomatische hatte und dass die Inclusion Criteria hier ja vor allem auf die nicht-symptomatischen abgehoben haben, mit einer Ausnahme. Dann ist es natürlich klar: Wenn vor allem nicht-symptomatische darin sind, ist es nicht so sehr verwunderlich, dass wir dann in der Symptomatik nichts sehen. Vielleicht muss einer meiner medizinischen Kollegen dazu noch etwas ergänzen oder mich korrigieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchten Sie noch ergänzen, Herr Köhler oder Herr Chlistalla?

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich möchte ergänzen und dazu etwas weiter ausholen. In der Zeit, während der die Studie nach der G-BA-Beratung geplant wurde, hatte sich das therapeutische Umfeld auch graduell verändert. Man sieht das auch an der 2016-er Version der DGHO-Leitlinien, womit dann Ceritinib auch als Zweitlinientherapie prominenter wurde. Auch während der Rekrutierungszeit sieht man in verschiedenen Leitlinien, dass die chemotherapeutische Option immer weiter in den Hintergrund gedrängt wurde. Das war der Grund des pharmazeutischen Unternehmers, auch bei der Studie anzunehmen, dass man im Verlauf der Studie eine schwierigere Rekrutierungssituation vorfinden würde, und das ist auch der Grund für die Eins-zu-zwei-Randomisierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur zur Ergänzung, weil Sie den Punkt mit den symptomatischen und asymptomatischen Hirnmetastasen gerade noch einmal aufgemacht haben. Bei den asymptomatischen Hirnmetastasen ist dann natürlich die Fragestellung, was genau Sie mit Ihren bildgebenden Verfahren untersuchen, wenn keinerlei Symptome für die Patienten resultieren. Auch das ist übrigens in dem Beratungsgespräch des G-BA angesprochen worden, dass Sie beispielsweise auch ein Auftreten oder eine Zunahme von hirnmetastasenspezifischer Symptomatik in der Studie bei genau denjenigen Patienten untersuchen könnten, die bislang noch keine Symptomatik aufgrund ihrer Hirnmetastasen haben. Also, all das, was Sie jetzt gerade sagen, ist vor zwei Jahren diskutiert worden. Aber ich sehe immer noch nicht, warum es jetzt hier Gründe dafür geben soll, dass Sie das nicht berücksichtigt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer noch einmal.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich darf noch einmal ganz kurz erwähnen, dass im Chemotherapiearm die Beobachtungszeit wahnsinnig kurz war, weil eben der PFS-bezogene Endpunkt für die Patienten erschreckend schnell eingetreten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch eine Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Wie lange Sie die Patienten beobachten, ist ausschließlich Teil Ihrer Studienplanung. Sie können selbstverständlich auch nach dem Ende der Chemotherapie die Patienten weiterhin beobachten. Das ist Ihre Sache: Studienplanung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Carl, Herrn Köhler und Frau Müller.

Herr Dr. Carl: Die Hirnmetastasen sind bei diesem Krankheitsbild outcome-prognostisch ja doch von hoher Bedeutung und sind zudem dadurch gekennzeichnet, dass sie schnell wachsen. Daher noch einmal die Frage: Wie hoch waren denn die absoluten Zahlen der Hirnmetastasen in den beiden Gruppen?

Dann habe ich eine weitere Frage: Mit welcher apparativen Methode wurden die Hirnmetastasen untersucht, MRT oder CT und mit oder ohne Kontrast? Gab es eine Nachbeobachtung nach Beendigung der Studie zu klinischen Outcome-Parametern bei den Patienten mit Hirnmetastasen? Dies frage ich vor allem unter dem von mir schon erwähnten Aspekt, dass sie ja in der Regel schnell wachsen. Da passiert also normalerweise relativ rasch etwas. Gibt es Aufzeichnungen in den Studienprotokollen zu eventuellen Interventionen bei Patienten mit Hirnmetastasen, beispielsweise Operationen

oder Schädeldachplastiken, Entdeckelungen oder ähnliche Dinge? Besonders eindrückliche klinische Phänomene bei Hirnmetastasen sind Hirndruckentwicklungen. Gibt es dazu Aufzeichnungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das beantworten? – Herr Dr. Köhler.

Herr Dr. Köhler (Roche): Das sind ja einige Fragen. Ich hoffe, dass ich jetzt alle beantworten kann. Zunächst zur Frage hinsichtlich der Anzahl der Hirnmetastasen: Es gab einmal die Population der Patienten mit messbaren und mit nicht messbaren Hirnmetastasen. Das waren 24 Patienten im Alectinibarm im Vergleich zu 16 im Chemotherapiearm. Das waren die Patienten mit messbaren Hirnmetastasen. Dann die Patienten mit messbaren und nicht messbaren Hirnmetastasen: Das waren 50 Patienten im Vergleich zu 26.

Außerdem hatten Sie, wenn ich Sie richtig verstanden habe, nach den Vortherapien bei denjenigen Patienten gefragt, die bei Studienbeginn bereits Hirnmetastasen hatten. Bei den Patienten im Alectinibarm waren knapp 60 Prozent vortherapiert; das entsprach 28 Patienten. Im Chemotherapiearm waren es 57 Prozent und 15 Patienten. Wie ich vorhin im Eingangsstatement schon erwähnt hatte, ist der überwiegende Teil mit einer Ganzhirnbestrahlung vortherapiert worden. Im Alectinibarm waren es 82 Prozent, im Chemotherapiearm 60 Prozent. Die Radiochirurgie, also eine stereotaktische Vorgehensweise, wurde bei einem sehr kleinen Teil der Patienten durchgeführt. Das waren 7 Prozent, zwei Patienten, im Alectinibarm versus 33 Prozent, also fünf Patienten, im Chemotherapiearm.

Zur Frage der klinischen Nachbeobachtung. Dazu haben wir keine Informationen; mit dem Progress wurde das beendet. – Jetzt müssen Sie mir auf die Sprünge helfen. Was hatten Sie noch?

Herr Dr. Carl: Die Methodik der Untersuchung.

Herr Dr. Köhler: Die Methodik der Untersuchung beruhte auf einen RECIST 1.1, durch Bildgebung.

Herr Dr. Carl: Welches Verfahren? MRT oder CT?

Herr Dr. Köhler: MRT, genau.

Herr Dr. Carl: Ausschließlich MRT?

Herr Dr. Köhler: Ausschließlich MRT in sechswöchigen Abständen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann hatte sich dazu gemeldet. – Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin nicht ganz sicher, ob wir uns alleine auf die ZNS-Wirksamkeit fokussieren sollten. Die ALUR-Studie hat alle Patienten im Rezidiv eingeschlossen und nicht alleine diejenigen mit ZNS-Metastasierung. Deswegen glaube ich, dass man das durchaus diskutieren kann. Da kann man diskutieren, ob man besser RANO-Kriterien nehmen würde, was in der Neuroonkologie eigentlich bei Gliomen entwickelte Kriterien für diese Gruppe von Patienten sind. Aber das wäre eine andere Studie. Ich meine, das ist für uns relevant, aber nicht das Wichtigste an diesem Verfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Köhler und Frau Müller. Anschließend würde ich auch gerne einmal die Fachgesellschaften hören.

Herr Dr. Köhler: Wie kommt es, dass Sie relativ wenig symptomatische Verlaufskontrollen bei den Patienten gemacht haben, vor allen Dingen nach Beendigung der Therapie, wenn Sie sich sonst nur

auf bildgebende Maßnahmen gestützt haben, die bekanntermaßen ja oft im Verlauf der Therapie gar nicht mehr von den Patienten toleriert werden, sodass Sie den Progress dann nicht dokumentieren können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das, Herr Köhler oder Frau Simon?

Herr Dr. Köhler (Roche): Die Erhebung von Lebensqualität und Symptomen wurde in sechswöchigen Abständen durchgeführt. Nach Progress gab es noch eine Visite, wobei das erhoben wurde. Das waren die Vorgaben im Studienprotokoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung, Herr Knoerzer; dann Frau Müller.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Nur eine ganz kurze Ergänzung. Um die Studie überhaupt rekrutieren zu können, wurde denjenigen Patienten, die auf dem Chemotherapiearm waren, schnell ein Cross-over erlaubt – das hat natürlich wieder methodische Nachteile; aber sonst bekommen wir die Patienten ja gar nicht mehr in die Studie –, und dann ist die Nachverfolgung der Symptomatik ein bisschen schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wenn ich das richtig gesehen haben, sind 70,6 Prozent dann eben im Cross-over in einen anderen Arm gegangen, und bei einer Eins-zu-zwei-Randomisierung kann man sich relativ leicht vorstellen, wie viele dann noch verblieben sind. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen. Eine betrifft die hohe Cross-over-Rate und das sehr frühe Cross-over. Die Frage geht an die Fachgesellschaften, wie Sie das sehen. Im Prinzip haben wir hier einen Vergleich von Alectinib früh, sehr früh versus etwas später sozusagen, –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sechs Wochen später.

Frau Dr. Müller: – um es einmal deutlich zu sagen. Wie ist Ihre Erfahrung? Wir haben ja jetzt keine Vergleichszahlen vom pU über den Progress hinaus im ursprünglichen Chemotherapiearm. Wie ist Ihre Erfahrung? Macht das einen Unterschied im Ansprechen, im Ansprechen ZNS usw., wenn das etwas später gegeben wird, oder sehen Sie da keinen Unterschied? Das ist die Frage: Hätten wir bei den Patient Reported Outcomes etwas sehen können, wenn man das über den Progress hinaus erhoben hätte? Macht das bei einem so frühen Progress einen Sinn? Das ist die erste Frage.

Meine zweite Frage bezieht sich auf die Therapiesituation. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurde gesagt, sie hätten Probleme gehabt, hier überhaupt ausreichend Patienten in die Studie zu rekrutieren, weil in der Zeit, in der die Studie lief, oder auch schon in der Planungszeit sozusagen der Stellenwert der Chemotherapie geringer geworden ist und die Patienten einfach nicht mehr bereit waren, in eine Studie zu gehen, oder ihre Ärzte, sie dort einzuschließen, in der ein Arm Chemotherapie war. Dazu würde ich gerne noch einmal die Fachgesellschaften hören, wie sie dies zum jetzigen Zeitpunkt und vielleicht zu dem Zeitpunkt vor zwei Jahren einschätzen, ob es da schon ähnlich war oder sich erst in letzter Zeit entwickelt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Dann fangen wir mit Herrn Dr. Eberhardt an; er hatte sich schon gemeldet. Dann folgt Herr Professor Wörmann.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Grundlegend haben die Lungenkarzinome das Problem, dass die Hirnmetastasen mit zunehmendem Überleben kommen; das muss man wissen. Je länger die Patienten leben, desto höher wird die kumulative Rate der Hirnmetastasierung. Mittlerweile haben wir natürlich

Möglichkeiten – Sie haben auch danach gefragt –, hier ganz spezifisch, zum Beispiel mit Stereotaxie, einzelne Hirnmetastasen zu behandeln.

Nun haben wir mit der neuen, molekular gezielten Therapie bei den Patienten die Situation, dass sie durch die längeren Überlebenszeiten natürlich dann in die Zeit hineinkommen, da die Hirnmetastasen kommen. Dann haben wir auch das Problem, dass wir zum Teil einzelne Patienten haben, die eine sehr umschriebene Metastasierung haben, die wir dann stereotaktieren können. Aber wir haben eben auch Patienten, die ein ganz diffuses Muster haben, bis hin zur Meningeosis.

Bis vor zwei, drei Jahren haben wir diese Situation vielleicht noch gar nicht so erkannt, weil wir noch nicht so viele Patienten hatten, die zum Beispiel nach Crizotinib vier, fünf Jahre überlebt haben und dann in die Situation hineinkommen, dass sie die Hirnmetastasierung erleben. Jetzt ist die Situation etwas anders. Wir sehen viel mehr Patienten, die schon zwei, drei Jahre auf den neuen Medikamenten sind, auch jetzt auf Ceritinib. Nunmehr kommt die Problematik, dass wir dann Patienten bekommen, die nur eine Hirnmetastasierung entwickeln. Das ist eine Situation, die wir – ich komme jetzt einmal historisch zurück – so ein bisschen vergleichbar vor Jahren hatten, und zwar vor 20 Jahren beim kleinzelligen Lungenkarzinom. Wir hatten die Möglichkeit und konnten sehr viele Medikamente geben und Chemotherapie veranlassen, die peripher auch immer ganz gut wirkte; aber die Patienten starben kumulativ an den Hirnmetastasen. Für diejenigen, die es nicht wissen: Beim kleinzelligen Lungenkarzinom ist daraufhin sogar eine prophylaktische Strahlentherapie des Kopfes, des Gehirns, als Standard eingeführt worden, erst bei früher Erkrankung und kompletter Remission, hinterher sogar bei Extensive Disease, wenn die Fernmetastasen primär sind. Es ergab sich daraus immer ein Benefit.

In eine ähnliche Situation kommen wir jetzt mit einzelnen Medikamenten beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wobei wir zuerst nicht gedacht haben, dass es Medikamente gibt, die die Blut-Hirn-Schranke durchwandern können und dann sogar einen prophylaktischen Effekt haben. Man muss aufgrund der Daten der ALUR-Studie – – Ich darf kurz darauf hinweisen, dass jetzt auf der ESMO in Madrid zur First-Line-Situation eine absolut vergleichbare Situation vorgestellt wurde, wobei das Medikament Alectinib auch einen protektiven Effekt auf die Entwicklung der Hirnmetastasierung hatte. Das ist ein Alleinstellungsmerkmal in der Therapie der Lungenkarzinome, das hohe klinische Relevanz hat.

Ich möchte hier einfach von dieser Seite Folgendes noch einmal sagen, und ich sage es auch noch einmal, weil Sie danach gefragt haben: Vor zwei, drei Jahren war die Situation noch so, dass wir dies vielleicht noch nicht so überblickt haben. Aber wir sehen es jetzt in vielen anderen Situationen und werden es vielleicht später auch noch einmal beim Osimertinib sehen, dass, je länger die Patienten leben, desto höher der Anteil derer sein wird, die eine Hirnmetastasierung bekommen und entwickeln und um die wir uns dann entsprechend kümmern müssten. Insofern hat das meines Erachtens für die Patienten eine hohe klinische Relevanz. Sie haben natürlich Recht: Die Diskussionen hier sind absolut korrekt. Es ist schwierig, das dann in Patient Reported Outcomes zu packen. Aber für denjenigen, der eine Hirnmetastasierung entwickelt, ist das das Todesurteil. Das muss man einfach so sagen.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe dazu eine Nachfrage, einfach noch einmal, um es jetzt auf den Punkt zu bringen. Wenn Sie in der Bildgebung ZNS-Filiae sehen bzw. sich welche neu entwickeln, wann würden Sie nach klinischer Erfahrung erwarten, dass diese symptomatisch werden? Können Sie dazu etwas sagen, oder gibt es auch Fälle, bei denen man in der Bildgebung etwas sieht, aber die Patienten keine Symptomatik entwickeln bzw. möglicherweise versterben, bevor es sympto-

matisch werden würde? Das ist die Frage in dieser Situation, die wir jetzt mit dem von Ihnen genannten doch längeren Überleben haben.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Die Frage ist sehr gut, weil es tatsächlich die Situation gibt, dass es unter der laufenden Therapie eine ganz langsame Metastasierungsentwicklung gibt. Es gibt aber auch die Entwicklung, dass die Patienten sehr schnell mit Krampfanfällen symptomatisch sind. Also, es gibt beides. Es gibt diese Smoldering Disease, manchmal zum Beispiel auch die Meningeosis, die auch ganz schwierig nachzuweisen ist. Das ist etwas, was wir jetzt auch sehen und wir früher seltener gesehen haben, allenfalls beim kleinzelligen Lungenkarzinom, dass die Tumorzellen sich praktisch im Liquor absiedeln und dort wachsen und wir die Meningeosis dann hinterher ganz schwierig nur mit MRT oder auch mit Liquorpunktion nachweisen können. Diese Smoldering Disease gibt es; aber es gibt eben auch die ganz schnell auftretenden, die aber eher seltener sind, also dann mit Krampfanfällen. Das sind die Situationen, wo es eher in der Primärdiagnostik Hirnmetastasen mit Ödembildung gibt, Situationen, in denen ein Krampfanfall auftritt und man dann feststellt, dass eine Hirnmetastasierung vorliegt.

Sie haben Recht: Es ist eher diese langsame Entwicklung, und manchmal versterben die Patienten, ohne dass man weiß, dass sie Hirnmetastasen haben.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Meines Erachtens sind die wichtigsten Dinge angesprochen worden. Ich glaube, wir haben hier zwei Grundprobleme. Das eine ist, ob wir hier mit einer Phase-II-Studie Daten übertragen können – das haben wir schon öfter diskutiert –, und das andere ist, inwieweit es Evidenz aus anderen Studien gibt – wir diskutieren nachher über Osimertinib –, wenn so ein molekular gut charakterisiertes Patientenkollektiv vorliegt, und ob dann mit über 200 Patienten die Daten aussagekräftig sind. Formal sind sie das nicht. Deswegen braucht man, wenn das so ist, eine Vergleichsstudie.

Wir setzen in den letzten zwei, drei Jahren im Rezidiv dann nicht mehr Chemotherapie ein, weil die Nebenwirkungen deutlich höher sind. Es gibt mehr Abbrüche unter Chemotherapie. Wir haben es hier schon gesehen. Die progressionsfreien Überlebensraten sind nur noch ein bis zwei Monate. Das weiß der Kliniker, und obendrein geht er das Risiko ein, dass Hirnmetastasen auftreten. Das hat bei uns dazu geführt, dass die Chemotherapie in die Drittlinie hineingerutscht ist.

Jetzt wurde trotzdem diese ALUR-Studie gemacht. Das war formal notwendig gewesen. Auch das ist keine perfekte Studie. Es ist eine relativ kleine Studie, es sind relativ wenige Patienten im Chemotherapiearm. Eineinhalb Monate progressionsfreies Überleben zeigt aber, dass man auch nicht viel mehr machen kann und dass wir zumindest in Deutschland, meine ich, auch keine andere Studie hinbekämen. Die Leute würden sich nicht mehr für eine solche Chemotherapie randomisieren lassen, wenn sie wissen, wie die Daten sind. Es sind ja die auch Ärzte, die Daten dazu lesen können.

Von meiner Seite aus im Moment Folgendes: Wir haben eine Phase-II-Studie, die meines Erachtens vernünftig gemacht ist. Darin sind ausreichend viele Patienten. Es sind nicht die 400 Patienten wie bei Osimertinib, aber immerhin 225 Patienten, mehr als das, worüber wir nachher bei Dabrafenib und Trametinib mit 36 Patienten diskutieren. Das ist schon einmal eine gut molekular substanziiell charakterisierte Patientenpopulation. Genau das, was sich auf der Phase-II-Ebene für Alectinib gezeigt hatte – progressionsfreies Überleben 8,3 Monate, in der ALUR-Studie 9,6 Monate –, ist sehr vergleichbar, Remissionsraten 40 bis 50 Prozent, weit höher als bei Chemotherapie. Da passen hier Phase-II- und Phase-III-Daten gut zusammen. Die Daten hinsichtlich Patient Reported Outcomes sind ärgerlich;

ich glaube, sie sind nicht gut erhoben worden. Das ist sicher auch schwierig in der Situation mit der kurzen Vergleichspopulation. Trotzdem ist dort, glaube ich, nicht alles gemacht worden, was man hätte machen können.

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

Herr Dr. Kaiser: Sie haben eben gesagt, dass das Auftreten einer Hirnmetastase ein Todesurteil sei. Ich will dieses Wort jetzt erst einmal gar nicht kommentieren. Aber in der ALUR-Studie befinden wir uns ja in folgender Situation: Etwa 70 Prozent der Patienten der ALUR-Studie haben bereits eine Hirnmetastase. Insgesamt sind etwa 30 Prozent der Patienten im Studienverlauf verstorben. Hier geht es also um folgende Fragestellung: Sie haben eben den Punkt mit einer präventiven Therapie aufgemacht, um das Entstehen von Hirnmetastasen gegebenenfalls zu verhindern. Das ist nicht die Situation, die wir jetzt hier offensichtlich in der Regel haben, in der wir uns gerade mit dieser Bewertung hier befinden.

Meine Frage ist aber angesichts dessen, dass 70 Prozent der Patienten hier Metastasen hatten, als sie in die Studie gegangen sind – das heißt, 30 Prozent hatten keine Hirnmetastasen –: Was ist denn mit den 30 Prozent der Patienten in der ALUR-Studie bezüglich der Hirnmetastasenentwicklung gewesen? Gibt es da eine Hirnmetastasenentwicklung? Möglicherweise ist dabei auch wieder die Beobachtungszeit für den Chemotherapiearm ein Problem. Aber das wäre vielleicht noch einmal eine Information, die wichtig wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Köhler, bitte.

Herr Dr. Köhler (Roche): Ihre Frage zielt darauf ab, ob die Patienten, die bei Studienbeginn ohne Hirnmetastasen waren, welche entwickelt haben.

(Herr Dr. Kaiser: Genau!)

– Genau. Das ist ein relativ kleines Kollektiv. Im Alectinibarm war kein Patient da, der eine Hirnmetastase entwickelt hat, und im Chemotherapiearm haben von neun Patienten ohne Hirnmetastasen bei Studienbeginn zwei Patienten eine solche Metastase entwickelt. Das sind also kleine Fallzahlen.

Wenn man, wie eben von Herrn Eberhardt angesprochen, noch einmal auf die First-Line-, die ALEX-Studie verweist, die jetzt auf dem ESMO-Kongress vorgestellt worden ist, so steht dort ein deutlich größeres Kollektiv an Patienten zur Verfügung. Da zeigt sich bei Patienten ohne Hirnmetastasen Baseline nach zwölf Monaten in einer kumulativen Inzidenzrate für die Entwicklung von Hirnmetastasen, dass 31 Prozent der Patienten mit Crizotinib – das war der Vergleichsarm – im Vergleich zu 4,6 Prozent bei Alectinib Hirnmetastasen entwickelt haben. Aus dieser Studie, die zwar die First Line betraf, kann man aber schon ableiten, dass ein protektiver Effekt vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Aber wir sind uns schon einig, dass das eine andere Situation ist? – Okay.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte jetzt noch einmal das Thema wechseln, hin zu den einarmigen Studien bzw. den indirekten Vergleichen. Sie sind da vom IQWiG hinsichtlich der Adjustierungsmethode, die Sie gewählt haben, dieses Propensity Score Matching, bzw. der Gewichtungsmethode, die Sie im Rahmen dieses Propensity Score Matchings gewählt haben, kritisiert worden. So, wie ich das

gelesen habe, leuchtete mir jetzt erst einmal ein, dass sich daraus, wenn man mithilfe dieser Methode, einmal ganz salopp gesagt, künstlich die Fallzahl erhöht, dann ein engeres Konfidenzintervall ergibt, und dass dies, was die Aussagekraft anbetrifft, etwas problematisch ist, darin also eine Scheinaussagesicherheit steckt. Vielleicht könnten Sie uns erklären, warum Sie genau diese Methode gewählt haben. Es hätte ja andere Möglichkeiten gegeben. Warum kamen die für Sie nicht infrage?

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Wir wie auch Sie als Gremium ohne ALUR-Studie saßen in einer Klemme. Wir müssen ja einen Effekt beurteilen. In einer einarmigen Studie ist solch ein Effekt zwischen zwei Behandlungen natürlich nicht ableitbar. Ein naiver Vergleich – das wissen wir ja aus verschiedenen Situationen – ist zuallermeist nicht günstig. Die Propensity-Score-Methode ist methodisch diejenige, von der man sich gerade am meisten verspricht; so müssen wir es jetzt einmal formulieren. Die Regressionsmethoden, die alternativ zur Verfügung stehen, haben größere Schwächen, weil sie schlechter schätzen können.

Nun gibt es beim Propensity Score Matching verschiedene Verfahren; da haben Sie völlig Recht. Das ist eine ganze Methodenfamilie. Wir haben ein spezielles gewählt, das eigentlich das belastbarste ist. Das hat den Effekt, dass die Patientenpopulation ein wenig aufgebläht werden kann. Aber es ist die einzige Möglichkeit, die wir haben. Die große eigentliche Schwäche vom Propensity Score Matching ist, dass man für alles, was man nicht beobachtet hat, auch nicht adjustieren kann. Deswegen ist es kein RCT. Wir haben es gemacht, weil wir wussten, dass man eine schwierige Situation hat. Mit einer einarmigen Studie kann man keinen Effekt schätzen. Aber mit der Vorlage der ALUR-Studie ist das ja obsolet geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen dazu, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, Ergänzung dazu. Erst einmal habe ich eine Nachfrage zu Ihrem Anhang in der Stellungnahme. Da legen Sie jetzt die Daten vor, die gefehlt haben, nämlich eine tatsächliche Schätzung des Effektes, wenn Sie die Arme vergleichen, ohne dass Sie das Propensity-Score-Verfahren anwenden. Da geben Sie einen p-Wert für den Signifikanzwert von 0,0077 mit einem Konfidenzintervall an, das aber deutlich über die eins, über 1,15 geht. Ich gehe davon aus, dass das ein Fehler ist, ein Fehldruck. Wahrscheinlich ist der p-Wert 0,077. Aber hier wird statistische Signifikanz suggeriert, die nicht vorhanden ist und die sich mit dem Konfidenzintervall ja auch in keinerlei Weise deckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Also, die Zahlen habe ich nicht parat. Die liefere ich selbstverständlich nach. Ich muss noch sagen: Im Dossier haben wir bereits einen – – Wenn ich mir die Zahlen so angucke, haben Sie recht. Da kann etwas nicht stimmen. Sorry.

Der andere Punkt: Bereits im Dossier haben wir ein Verfahren ohne Propensity Score Matching dargestellt; das waren eben das nicht adjustierte und das adjustierte. Wir haben also beide schon im Dossier dargestellt.

Herr Dr. Kaiser: Zweiter Punkt. Ich will jetzt gar nicht das Propensity-Score-Verfahren als solches diskutieren, das eigentlich aus einer ganz anderen Ecke kommt, nicht aus dem Vergleich der einzelnen Arme, sondern daher, innerhalb von epidemiologischen Untersuchungen Adjustierungen vorzunehmen. Insofern haben Sie eigentlich eine ganz andere Fragestellung, die Sie damit adressieren. Die entsprechende Bewertung ist ja dieser Dossierbewertung zu entnehmen und gibt es auch in vie-

len anderen Dossierbewertungen. Es steht auch in unseren Methoden, wie wir das für diese Fragestellung des Vergleichs von Effekten einzelner Studienarme bewerten.

Was aber jetzt aus Ihrem Anhang der Stellungnahme klar wird, ist, dass Sie den entscheidenden Faktor gar nicht mit berücksichtigen konnten oder nicht berücksichtigt haben, weil er offensichtlich in der Datenbank nicht vernünftig erhoben worden ist, nämlich das ECOG-Stadium. Sie geben hier an, dass bei der Flatiron-Gesundheitsdatenbank das ECOG-Stadium nicht vernünftig erhoben worden ist – das ist ja im Register häufig ein Problem – und dass Sie es deswegen nicht berücksichtigen können. Nur ist das der größte Einflussfaktor; das ist neben dem Stadium der Erkrankung der größte Einflussfaktor auf das Therapieergebnis. Damit ist doch jegliche Adjustierung völlig hinfällig. Zudem sehen Sie ja schon in den naiven Daten, dass Sie eine ganz andere Konstellation und Zusammensetzung, was den ECOG-Status angeht, zwischen Ihren einarmigen Studien und der Datenbank haben.

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich versuche eine zweigeteilte Antwort. Ob jetzt der ECOG-Status das Wichtigste ist, das wissen wir alle nicht. Wir haben ihn nicht, um seinen Einfluss zu überprüfen. Sicher ist: Ja, in der Flatiron-Datenbank lagen die Daten nicht vor. Für alle anderen – Alter, Geschlecht, Rasse, Stadium, ZNS-Metastasierung – haben wir adjustiert. Aber für etwas, das wir nicht haben, können wir es nicht tun. Wie wichtig dieser Status ist, wissen wir, glaube ich, alle nicht. Da können wir nur spekulieren.

Und noch einmal: Wir haben dieses Verfahren nicht gewählt, um zu suggerieren, wir hätten eine randomisierte Studie, sondern weil wir gesehen haben, es gibt eine Klemme, die sich auf folgende Frage bezieht: Wie groß könnte dieser Effekt sein, wenn wir nur eine einarmige Studie haben? – Ich bin aber nicht sicher, ob das jetzt nicht ein bisschen davon wegführt, dass wir ja inzwischen eine Studie vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chlistalla, Ergänzung.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich wollte genau den letzten Punkt anmerken, dass das Propensity-Score-Matching in Abwesenheit einer randomisierten Studie als Verfahren gewählt wurde. Wir befinden uns heute in der Situation, dass eine randomisierte Studie in ihren Ergebnissen vorliegt.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Aber die liegt ja nur für die Drittlinie vor. Für die Zweitlinie haben Sie ja nun keine Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chlistalla.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich denke, in dieser speziellen Situation des (ALK)-positiven Lungenkarzinoms haben wir in den letzten zwei, zweieinhalb Jahren sehr schnelle Fluktuationen im Behandlungsstandard gesehen. Allein, wenn wir die DGHO-Leitlinien anschauen, haben wir in der 2016-er Leitlinie die platinhaltige Chemotherapie oder Ceritinib als Zweitlinienoption, während sich das dann bereits in der 2017-er, der heute aktuellen Leitlinie, in Ceritinib oder Alectinib geändert hat.

Wir können mit den klinischen Studien, vor allem mit randomisierten klinischen Studien, die normalerweise um die zwei Jahre herum rekrutieren, diese schnellen Bewegungen, die der Therapiefortschritt hier in dieser Indikation mit sich bringt, so nicht erfassen. Ich glaube, man kann das am besten über den indirekten Vergleich eingrenzen, der für die Drittlinie vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Eine Frage noch an Herrn Professor Wörmann, der sich ohnehin meldet. Ich hatte ja eingangs auch die Frage an die Fachgesellschaften gerichtet – das war jetzt gerade der Punkt –, wie der Stellenwert von Ceritinib als Standardtherapie im Vergleich zu Docetaxel und Pemetrexed eingeschätzt wird. Vielleicht können Sie das jetzt auch aufgreifen. – Herr Wörmann und dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann gleich zwei Antworten: Ceritinib ist für uns zurzeit der Standard in der Zweitlinientherapie. Wir halten es für wirksam, und es ist deutlich weniger nebenwirkungsbelastet als Chemotherapie. Deswegen hat sich das durchgesetzt.

Die Studie ALUR ist eine Zweitlinientherapiestudie, nicht aber eine Drittlinietherapiestudie. In unserer Stellungnahme haben wir schon auch die neuen Daten aus dem *New England Journal* aufgenommen. Dort ist Alectinib jetzt in der Erstlinientherapie getestet worden und zeigt eine deutliche Überlegenheit gegenüber Crizotinib – jetzt schon –, was das progressionsfreie Überleben angeht, und sogar einen leichten Vorteil im Gesamtüberleben. Das heißt, wir gehen davon aus, dass Alectinib wahrscheinlich die wirksamste Substanz bei einem (ALK)-positiven Lungenkarzinom ist. Das wäre der Blick für die Zukunft, für die nächsten Jahre.

Jetzt im Moment bei den vorbehandelten Patienten hätten wir es gerne verfügbar. Deshalb halten wir die Phase-II-Daten jetzt für uns schon für aussagekräftig und haben es auch schon in die Therapieempfehlungen aufgenommen. Wir gehen aber davon aus, dass es in den nächsten Jahren nach vorne rutschen wird, in die Erstlinientherapie.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich gehe noch einmal kurz auf Ihre Aussage ein. Sie haben den indirekten Vergleich dafür vorgelegt. Sie haben eine Seite in Ihrer Stellungnahme „Einzelne ausgewählte Effekte“ aus einem indirekten Vergleich vorgelegt. Sie haben keinen indirekten Vergleich mit Ceritinib vorgelegt. Also haben Sie hier keine Betrachtung der Studie, keine Ähnlichkeitsbetrachtung, keine Konsistenzbetrachtung etc. gemacht, sondern Sie haben in einer Stellungnahme zu einzelnen Endpunkten ein paar Effekte gezeigt – dies nur, damit wir hier von dem Gleichen reden. Sie haben hier nicht einen indirekten Vergleich vorgelegt, wie man ihn eigentlich vorlegen würde und wie es auch die Dossievorlagen vorsehen. – Vielleicht können Sie das erst einmal kommentieren.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das stimmt. Einen solchen vollständigen indirekten Vergleich können wir selbstverständlich nachliefern. Wir haben es nicht gemacht, weil formal Ceritinib nicht die zVT ist und wir uns nicht anmaßen wollten – – Wir wollten einen Hinweis geben; aber die zugewiesene zVT ist Chemo.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser. – Hat sich erledigt, okay. – Weitere Fragen oder Anmerkungen? – Das sehe ich nicht mehr.

Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, wenn Sie wünschen, kurz die letzte knappe Stunde zusammenzufassen: Was ist aus Ihrer Sicht für die Erwägungen relevant, die wir anzustellen haben? – Wer macht das? – Herr Chlistalla, bitte.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar abschließende Worte zu sagen. Wir halten fünf Punkte für sehr wichtig und für hier noch einmal erwähnenswert.

Erstens. Die ALUR-Studie ist eine wichtige Studie, weil sie einen randomisierten Vergleich zur vom G-BA festgelegten Chemotherapie als zVT ermöglicht.

Zweitens. Die Daten der ALUR-Studie zeigen einen Zusatznutzen von Alectinib in der Behandlung von Patienten mit (ALK)-positivem Lungenkarzinom, was sich aus den Ergebnissen zum PFS und zur Verträglichkeit ergibt.

Drittens. Die beobachteten hohen ZNS-Ansprechraten sind in dieser speziellen Patientenpopulation klinisch sehr relevant. Der Erstgenerations-ALK-Inhibitor Crizotinib hat zwar erstmals die Möglichkeit eröffnet, diese Metastasen systemisch zu behandeln; Ceritinib und Alectinib zeigen hier allerdings zunehmend höhere Wirksamkeit.

Viertens. Wie in der Diskussion angerissen, werden die Beobachtungen zur ZNS-Wirksamkeit von Alectinib auch durch die vor Kurzem publizierten Daten der ALEX-Studie in der Erstlinie bestätigt, worin sich im randomisierten Vergleich zu Crizotinib ein Hazard Ratio von 0,16 zur Risikoreduktion der ZNS-Progression zeigte. Aus den neu vorgelegten Daten lässt sich, insbesondere vor dem Hintergrund der hohen ZNS-Ansprechraten, ein beträchtlicher Zusatznutzen für Alectinib ableiten.

Der fünfte Punkt ist der in der Stellungnahme dargestellte indirekte Vergleich zu Ceritinib. Dieser trägt der kontinuierlichen Weiterentwicklung des Versorgungsalltags Rechnung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, auch dafür, dass Sie uns hier für die Beantwortung von Fragen zur Verfügung gestanden haben. – Wir werden das selbstverständlich jetzt zu werten und zu gewichten haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10.56 Uhr