

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ceritinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Dezember 2017
von 10.00 Uhr bis 11.09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Minarzyk
Frau Pierzina

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann
Frau Reim

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

Herr Dr. Articus
Frau Dr. Fuchs
Frau Dr. Schmidt
Herr Dr. Stemmer

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

Frau Dr. Chizari
Frau Dr. Stuwe

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

Frau Rancea
Herr von Wallhoffen

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

Herr Prof. Dr. Grohé

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

Herr Prof. Dr. Huber

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a Stellungnahmeverfahren, hier konkret, Ceritinib zur Erstlinienbehandlung von fortgeschrittenem ALK-positivem nichtkleinzelligem Bronchialkarzinom. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung vom IQWiG vom 25. Oktober 2017, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen Novartis Pharma, die DGHO, Boehringer Ingelheim, Roche Pharma AG, Medac GmbH, Takeda und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zum einen für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie Arbeitsgemeinschaft Internistischer Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. Herrn Professor Grohé, dann in etwas will der Reihenfolge Frau Minarzyk und Frau Pierzina für Boehringer, Herrn Professor Huber für die DGHO, Herr Erdmann von Medac fehlt noch; Frau Reim fehlt auch noch, Herrn Dr. Articus, Frau Dr. Fuchs, Frau Dr. Schmidt und Herrn Dr. Stemmer für Novartis, Frau Dr. Chizari und Frau Dr. Stuwe für Roche, Frau Dr. Rancea und Herrn von Wallhoffen für Takeda sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Erkennbar nicht. Dann ist die Anwesenheit festgestellt.

Üblicher verfahrensleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll; deshalb jeweils das Mikrofon benutzen, Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, sofern Sie das Wort ergreifen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer, also der Firma Novartis, die Möglichkeit geben, aus ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG darzustellen. Für mich ist ganz wichtig, dass wir uns darüber unterhalten, wie der indirekte Vergleich für den initialen Zeitraum von drei Monaten zwischen Ceritinib und Crizotinib bezüglich der Nebenwirkungen bewertet werden kann; da hat es ja diverse Unwuchten gegeben. Dann ist sehr wichtig, dass wir uns über den Stellenwert von Ceritinib neben Crizotinib unterhalten zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC in der Versorgung, insbesondere in Bezug auf Patienten mit Hirnmetastasen. Das sind die zwei Punkte, die wir auf alle Fälle ansprechen sollten. Daneben wird sich das Weitere dann aus dem Frage-und-Antwortspiel ergeben.

Zunächst aber das Wort an die Firma Novartis. – Wer möchte beginnen? – Frau Dr. Schmidt, bitte schön.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit für eine kurze Einführung. Ceritinib ist ein ALK-Inhibitor der zweiten Generation und ist nun auch für die Erstlinientherapie des ALK-positiven fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen. Dieses neue Anwendungsgebiet ist Gegenstand der Nutzenbewertung. In einem Beratungsgespräch im Frühjahr dieses Jahres wurde als zweckmäßige Vergleichstherapie platinbasierte Chemotherapie oder Crizotinib festgesetzt. In der randomisierten ASCEND-4-Studie zeigt Ceritinib gegenüber der platinbasierten Chemotherapie Vorteile bei bedeutsamen patientenrelevanten Symptomen wie Husten, Atemnot und Schmerz. Es kommt zu einer Verbesserung der Lebensqualität, und Patientinnen und Patienten erfahren eine spürbare Linderung ihrer Erkrankung. Auch in Bezug auf die Verträglichkeit zeigt Ceritinib vs. Chemotherapie Vorteile. So ist die Therapieabbruchrate aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen reduziert, und auch bei mehreren schwerwiegenden Nebenwirkungen zeigt Ceritinib einen Vorteil.

Nachdem wir unser Dossier eingereicht hatten, sind wir dann im Sommer über eine Änderung in der zweckmäßigen Vergleichstherapie informiert worden: Als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Crizotinib festgesetzt. Dementsprechend hat das IQWiG seine Bewertung durchgeführt. Mit Ihrem Einverständnis, Herr Vorsitzender, wird Herr Stemmer unsere Punkte zum IQWiG-Bericht kurz zusammenfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. – Sie haben das Wort, Herr Stemmer.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Danke schön. – Novartis hat im Dossier die Möglichkeit eines indirekten Vergleichs von Ceritinib und Crizotinib geprüft. Aufgrund von Unterschieden in den Brückenkomparatoren der in Betracht kommenden Studie war ein indirekter Vergleich nicht möglich. Für langfristige Endpunkte teilt das IQWiG diese Auffassung; allerdings geht das IQWiG davon aus, dass sich die Brückenkomparatoren erst nach den ersten drei Behandlungsmonaten unterscheiden würden. Daher seien Aussagen zu Endpunkten möglich, bei dem die Ereignisse maßgeblich in den ersten drei Behandlungsmonaten auftraten. Diese Betrachtungsweise steht im Gegensatz zum IQWiG-Methodenpapier, das ausdrücklich als wesentliche Voraussetzung für den indirekten Vergleich festlegt, dass, so wörtlich „... diese auf die Fragestellung insgesamt ausgerichtet ist und nicht nur selektiv auf zum Beispiel einzelne Endpunkte“. Dessen ungeachtet unterstellt das IQWiG aufgrund eines visuellen Vergleichs von Kaplan-Meier-Kurven ein höheres Schadenspotenzial von Ceritinib. Diese Schlussfolgerungen sind aus Sicht von Novartis methodisch nicht zulässig; denn entgegen der Annahme des IQWiG sind die Therapieregime auch in den ersten drei Behandlungsmonaten nicht vergleichbar, da sich die Anteile der Patienten, die Cisplatin erhielten, deutlich unterscheiden. Cisplatin und Carboplatin haben unterschiedliche Nebenwirkungsprofile, weshalb die Brückenkomparatoren auch in diesem Zeitraum nicht vergleichbar sind. Weiterhin ist die erforderliche Vergleichbarkeit der Patientenpopulation nicht gegeben. So war der Anteil älterer Patienten, also Patienten älter als 65 Jahre, im Ceritinib-Arm der ASCEND-4-Studie annähernd doppelt so hoch wie im Crizotinib-Arm der PROFILE1014-Studie zu Crizotinib. Dies kann aber auf eine schlechtere Prognose und damit auf eine schlechtere Wirksamkeit der Wirkstoffe im Ceritinib-Arm hindeuten.

Eine isolierte Betrachtung von Sicherheitsendpunkten ohne eine gleichzeitige Betrachtung in den Wirksamkeitsendpunkten ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht. Ein Vergleich der Wirksamkeit würde zum Beispiel für das Gesamtüberleben auf eine deutliche Überlegenheit von Ceritinib hindeuten. So war die Überlebenswahrscheinlichkeit nach einem Jahr im Ceritinib-Arm rund 84 Prozent, aber nur rund 69 Prozent unter Crizotinib. Letztendlich berücksichtigt das IQWiG das vermeintlich höhere Schadenspotenzial nicht bei der Ableitung des Zusatznutzens und stuft diesen als nicht belegt ein. So bleibt festzuhalten: Ein valider indirekter Vergleich gegenüber Crizotinib ist nicht durchführbar. Zum Zeitpunkt der Durchführung der ASCEND-4-Studie war, wie auch die EMA ausdrücklich feststellt, die platinbasierte Chemotherapie der Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Im Vergleich zur Chemotherapie bewirkt Ceritinib eine deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne einer Abschwächung schwerwiegender Symptome, einer Vermeidung von Nebenwirkungen und einer Verbesserung der Lebensqualität.

Hervorzuheben ist auch, dass im Gegensatz zu den bisherigen Therapieoptionen Ceritinib eine ausgeprägte Wirksamkeit gegen Hirnmetastasen aufweist. Darüber hinaus ist Ceritinib auch gegenüber vielen Crizotinib-resistenten ALK-Mutanten wirksam. Ceritinib stellt daher aus unserer Sicht eine bedeutsame Therapieoption von ALK-positiven NSCLC dar. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Stemmer. – Weitere Anmerkungen? – Dann können wir zunächst in eine allgemeine Fragerunde gehen, bevor ich dann speziell die Kliniker

noch einmal zu den Nebenwirkungsprofilen befragen will; denn wir haben hier ja in der Tat die Situation, dass in der Dossier-Bewertung eben die Nebenwirkungen betrachtet und der Rest eben nicht angeschaut wurde, aber zunächst eine allgemeine Fragerunde. – Wer möchte? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht zur Einordnung jetzt noch einmal des indirekten Vergleichs: Sie haben eben beschrieben, dass nach Ihrer Ansicht das gegen das Methodenpapier verstoßen würde, was wir da machen; das ist schlicht und einfach nicht richtig. Wir prüfen selbstverständlich bei dem indirekten Vergleich, welche Ergebnisse sich aus einem solchen indirekten Vergleich ableiten lassen. Wenn Sie das Methodenpapier so interpretieren würden, dass ein indirekter Vergleich immer nur zu gebrauchen wäre, wenn jeder Endpunkt in dem indirekten Vergleich auch interpretierbar wäre, dann würden Sie nie einen indirekten Vergleich verwerten können. Auch die indirekten Vergleiche, die von Ihnen schon vorgelegt wurden, wären dann nicht verwertbar. Was damit gemeint ist, ist selbstverständlich, dass man versuchen muss, erst einmal für alle Endpunkte eine solche Analyse durchzuführen, um dann zu prüfen, ob man sie interpretieren kann, und nicht von vornherein Endpunkte zu unterschlagen. Das ist das, was dahintersteckt. Also, insofern ist das, was hier behauptet wird, das würde gegen das Methodenpapier sprechen, schlicht und einfach falsch.

Sie haben jetzt in Ihren letzten Ausführungen wieder Informationen durcheinander gebracht, die so ja nicht haltbar sind, weil Sie jetzt bezüglich der Wirksamkeit – so nenne ich das einmal, was Sie da beschrieben haben – zum Beispiel das Gesamtüberleben herangezogen haben, von dem Sie aber selber sagen, dass aufgrund der längeren Beobachtungsdauer von zum Beispiel einem Jahr das überhaupt nicht interpretierbar ist, weil nach den drei Behandlungszyklen, drei Behandlungsmonaten, die Daten bezüglich dieses Brückenkomparators ja gar nicht mehr vergleichbar sind. Wenn, dann hätten Sie eine Aussage machen müssen, wie denn das Gesamtüberleben eigentlich nach drei Monaten ist, wenn Sie das jetzt beziehen wollen auf die Interpretierbarkeit des indirekten Vergleichs. Solche Daten haben Sie möglicherweise nicht, und möglicherweise sind solche Daten auch nicht sehr aussagekräftig, weil ein Überleben nach drei Monaten nur eine unzureichende Aussage ergibt.

Letztendlich hat man aus diesem indirekten Vergleich deswegen keine interpretierbaren Daten zum Gesamtüberleben; nichts anderes haben wir geschrieben. Also kann man weder sagen, es gibt einen Vor- oder Nachteil diesbezüglich. Die Beschäftigung mit den unerwünschten Ereignissen, die wir im Bericht vorgenommen haben – Sie haben völlig richtig festgestellt, dass wir daraus keinen geringeren Nutzen von Ceritinib abgeleitet haben –, soll erst einmal illustrieren, dass hier eine offene Frage ist. Wenn man sich die Informationen anschaut und wenn Sie sich auch die Kaplan-Meier-Kurven anschauen zu den unerwünschten Ereignissen, ist das sehr auffällig. Sie haben in den beiden Studien praktisch identische Verläufe der Kaplan-Meier-Kurven zu der Vergleichstherapie, zu der platinbasierten Therapie, was die schweren unerwünschten Ereignisse angeht; die liegen praktisch übereinander. Die Crizotinib-Kurve liegt eben deutlich oberhalb, also weniger unerwünschte schwere Ereignisse und die Ceritinib-Kurve liegt deutlich unterhalb, also mehr schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Es ist ein auffälliger Befund, und jetzt kann man sich eben fragen: Ist das interpretierbar? Ist das nicht interpretierbar? Und man sieht, dass fast alle Ereignisse bereits in den ersten drei Monaten aufgetreten sind, in denen der Brückenkomparator weitgehend vergleichbar ist.

Sie haben jetzt eben angegeben, es gäbe da deutliche Unterschiede und deswegen wäre auch innerhalb der ersten drei Monate der Brückenkomparator nicht vergleichbar wegen der Rate an Cisplatintherapie. Da kann ich nur empfehlen, mit den Begriffen und auch mit der Analyse zurückhaltend zu sein, was noch vergleichbar und nicht mehr vergleichbar ist. Wenn Sie sagen, dass ein Unterschied, der gerade einmal bei knapp 10 Prozent liegt, 45 versus 54 Prozent, einer Cisplatintherapie würde grundsätzlich auch diesen Brückenkomparator nicht mehr vergleichbar machen, dann werden Sie zu-

künftig erneut praktisch keinen indirekten Vergleich mehr durchführen können. Sie haben auch bezüglich Ihrer Aussage, dass Sie unterschiedliche Prognosen in den verschiedenen Studien haben, das auch sehr einseitig betrachtet. Und wenn Sie argumentieren, dass in Ceritinib das mittlere Alter höher ist bzw. auch das Alter in der Kategorie über 65 und sich dadurch ein höheres Risiko ergibt, dann gilt das natürlich für die platinbasierte Vergleichstherapie ganz genauso. Und damit müssen Sie eigentlich im Ceritinib-Arm eher mehr Nebenwirkungen erwarten, weil ja auch da das mittlere Alter im Vergleich zur Crizotinib-Studie höher ist. Ebenso ist das, wenn auch nicht in einer sehr relevanten Größenordnung, aber doch sichtbar bezüglich des ECOG-Status, ECOG II. Also, alles in allem, ist das, was Sie in Ihren Stellungnahmen beschrieben haben, sehr einseitig und betrachtet es nicht systematisch; Sie bringen potenziell interpretierbare Daten, unerwünschte Ereignisse mit nicht interpretierbaren Daten zusammen, wie Sie selbst sagen: Gesamtüberleben nach einem Jahr. Ob man jetzt einen geringeren Nutzen ableitet aus dieser Situation, bei insgesamt so vielen fehlenden Daten, nämlich nicht interpretierbaren Daten zum Gesamtüberleben, nicht interpretierbaren Daten zu Lebensqualität und zu Symptomen, mag dahingestellt sein; das vielleicht als eine schon etwas längere Anmerkung.

Jetzt komme ich zu meiner Frage. Das zeigt eigentlich ganz deutlich, dass Sie eine direkt vergleichende Studie durchführen müssten. Gibt es eine solche Studie, und ist eine solche Studie geplant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön Herr Kaiser. bevor ich das Wort an den pU, an Herrn Articus, gebe, nur für das Protokoll: 10.12 Uhr sind Herr Dr. Erdmann und Frau Reim von Medac erschienen. – Dann ist jetzt Herr Articus dran, danach Frau Teupen und Frau Müller. Ich möchte sodann eine grundsätzliche Frage an Herrn Professor Huber und Herrn Professor Grohé stellen, die ich eingangs auch adressiert hatte, die Herr Kaiser jetzt auch angesprochen hat, nämlich die Frage: Wie kann der indirekte Vergleich für den initialen Zeitraum von drei Monaten zwischen Ceritinib und Crizotinib bezüglich der Nebenwirkungen bewertet werden, und wie sieht es insbesondere in Bezug auf Patienten mit Hirnmetastasen aus? Tritt da der vom pharmazeutischen Unternehmer beschriebene positive Effekt ein? Die Änderung der zVT, will ich nur sagen, ergibt sich, glaube ich, aus der Fortentwicklung der Therapie. Anfangs hat man dem G-BA immer vorgeworfen, dass er halt ein bisschen lahm wäre und mit den alten medizinischen Standards abbildenden Therapieoptionen dann eben zVT definiere. Die platinhaltigen Chemotherapien sind ja sicherlich nicht mehr der Therapiestandard, wenn das auch die methodischen Probleme mit sich bringt, die wir jetzt heute hier haben; aber ich glaube schon, dass wir hier nicht darüber zu diskutieren brauchen, ob Crizotinib die angemessene zweckmäßige Vergleichstherapie ist oder nicht; das aber nur auch noch einmal für das Protokoll. – Bitte schön, Herr Articus, wenn Sie beginnen möchten.

Herr Dr. Articus (Novartis): Meine Kollegin, Frau Fuchs, wollte gerade noch etwas zum indirekten Vergleich sagen.

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

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Danke schön. – Herr Kaiser, ich wollte kurz noch Stellung nehmen zu Ihrer Bewertung des indirekten Vergleiches für den initialen Behandlungszeitraum von drei Monaten. Die Patientencharakteristika, die Unterschiede im Alter von 10 Prozent zeigen immerhin eine Verdoppelung. Wir haben deutlich mehr ältere Patienten in der Crizotinib-Studie im Vergleich zur Ceritinib-Studie. In der Ceritinib-Studie haben wir 24,3 Prozent, Entschuldigung, ich muss mich korrigieren, wir haben in der Crizotinib-Studie nur 13 Prozent ältere Patienten, und wir wissen, dass bei älteren Patienten dies auch Einfluss haben kann auf die Verträglichkeit. Ich denke, das steht außer Frage. Es ist eben eine potenzielle Verzerrung möglich. Das möchte ich einfach nur noch einmal ganz klar zum

Ausdruck bringen: Wir haben Unterschiede in den Studienpopulationen und wir haben auch diese Unterschiede im Cisplatin-/Carboplatinanteil. Cisplatin und Carboplatin haben unterschiedliche Nebenwirkungsprofile. Wir haben auch sehr schwere Nebenwirkungen unter Cisplatin, Kardiotoxizität. Ich denke schon, dass man einfach, auch wenn man sagt, man kann das jetzt nicht genau einordnen, im Hinterkopf behalten muss, dass diese Unterschiede da sind, und sie zu Verzerrungen führen können. Wenn man sich jetzt die Kaplan-Meier-Kurven anschaut – das haben wir ja auch getan –, dann fällt uns auch auf, wie Sie sagen, es ist richtig, dass die Ereignisse in den ersten drei Monaten hauptsächlich stattfinden; aber was man in den Vergleichsarmen von Crizotinib und Ceritinib sieht, ist, dass die Zensierungen zu unterschiedlichen Zeitpunkten auftreten. Und zwar ist es so, dass in der PROFILE-Studie die Zensierungen im sehr frühen Zeitraum kommen, und zwar schon innerhalb dieses initialen Drei-Monats-Zeitraums, und in der Vergleichsgruppe der ASCEND-4-Studie sehen wir die Zensierungen deutlich später, erst nach diesem initialen Behandlungszeitraum. Ich denke, es ist auch ein wichtiger Punkt bei der Betrachtung von Kaplan-Meier-Kurven, einerseits die Ereignisse zu betrachten, aber andererseits auch die Zensierungen. Wir können das jetzt nicht genauer einordnen, weil uns dazu die Daten fehlen, wir wissen nicht, warum die Zensierungen erfolgt sind in der Crizotinib-Studie im Wesentlichen; aber dennoch ist es auffällig, und insofern ist aus unserer Sicht diese Vergleichbarkeit nicht gegeben. Zudem muss man sagen, dass der nicht adjustierte indirekte Vergleich für diesen initialen Zeitraum per se natürlich Verzerrungen beinhalten kann und von daher die Aussagekraft grundsätzlich eingeschränkt ist. Es ist ja auch so, dass wir hier – Sie haben ja auch gerade auf unsere früheren indirekten Vergleiche angesprochen – nur wirklich zwei Studien betrachten. Wir betrachten auch nur zwei verschiedene Arme dieser zwei randomisierten Studien. Wir haben in früheren Verfahren immer versucht, wenn es uns nicht möglich war, einen adjustierten indirekten Vergleich zu machen, durch eine systematische Literaturrecherche möglichst viel Evidenz und mehrere Studien und Studienergebnisse zu generieren für den nicht adjustierten indirekten Vergleich, für die Vergleichsgruppe, um somit zumindest durch die Generierung von mehr Evidenz aus verschiedenen Quellen ein bisschen die Aussagesicherheit zu erhöhen; hier betrachten wir einfach nur zwei Studien. Das wollte ich einfach noch ergänzen. Zu der Frage würde mein Kollege antworten. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Fuchs. – Herr Dr. Articus, bitte.

Herr Dr. Articus (Novartis): Die Frage war, ob wir noch eine Studie machen gegen Crizotinib. Das ist derzeit nicht geplant. Warum? Weil das Angebot an ALK-Inhibitoren sich derzeit rasant erweitert. Wir erwarten die nächsten Tage Alectinib als Firstline-Zulassung in Europa, das heißt, dann sind drei Substanzen in der Erstlinie zugelassen. Wir erwarten im Februar nächsten Jahres die erste Zulassung für Brigatinib und wir rechnen auch damit, dass in diesem oder im frühen nächsten Jahr Lorlatinib eingereicht wird zur Zulassung, sodass in ein, zwei Jahren eine breite Palette an ALK-Inhibitoren zur Verfügung steht, hinsichtlich derer heute niemand sagen kann, was dann die Substanz der ersten Wahl wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann würde ich jetzt einfach die beiden Praktiker fragen. Wer möchte beginnen? – Herr Professor Huber, dann Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Huber (DGHO): Aus meiner Sicht ist dieser Vergleich der Nebenwirkungen problematisch, ich denke, man kann diesen Vergleich in dieser Form nicht ziehen; es geht auch immer eine subjektive Wertung ein. Ich denke, wenn man diesen Vergleich macht, könnte man eventuell die Zahl der Therapieabbrüche innerhalb der ersten drei Monate rechnen. Diese Zahl kenne ich nicht, aber vielleicht ist sie im Raum bekannt. Ansonsten muss man sagen, dass dieser Befund gegen die PFS-Kurven, gegen die ORR-Kurven, gegen die OS-Kurven spricht, sodass er für mich herausgehoben

wird und nicht so wertbar ist. Das andere, Hirnmetastasen, ist absolut wichtig für die Lebensqualität, aber auch für die Symptomatik der Patienten, das heißt, die Reduktion für Hirnmetastasen denke ich, ist für Patienten sehr wesentlich. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Für die künftige Erstlinientherapie der Patienten mit ALK-Mutation oder Translokation wird unterschieden werden müssen zwischen krankheitsbezogener Symptomlast, die reduziert wird durch die medikamentöse Therapie, und Nebenwirkungen, induziert durch die Therapie. Diese Differenzierung ist unerlässlich, um entscheiden zu können, in welcher Sequenz der Patient dann mit hoher Therapietreue diese Medikamente einnehmen muss; diese Spezifizierung der medikamenteninduzierten Nebenwirkungen ist genau abzubilden. Ich glaube, das ist ganz, ganz wichtig, um zu entscheiden, in welcher Therapiesequenz der Patient in Zukunft diese Medikamente über einen langen Zeitraum nehmen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grohé. – Entgegnung Herr Articus.

Herr Dr. Articus (Novartis): Noch eine Ergänzung. Man muss auch sehen, dass die Substanzen zwar alle das gleiche Zielenzym angreifen, aber sehr unterschiedliche chemische Strukturen haben; sie haben dadurch ein sehr unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Also Crizotinib zum Beispiel macht über 70 Prozent Sehstörungen; die treten bei Ceritinib fast gar nicht auf, und sie haben 45 Prozent Ödeme bei Crizotinib, wo wir bei ungefähr 5 Prozent liegen. Umgekehrt haben wir mehr Diarrhoen und mehr gastrointestinale Ereignisse für Ceritinib. Das heißt, die Profile sind sehr unterschiedlich von den Substanzen und diese frühen Ereignisse, die man in der Kaplan-Meier-Kurve sieht, sind vor allem Leberwertveränderungen. Die gastrointestinalen Ereignisse, die sich bei uns niederschlagen, sind Ereignisse, die man gut behandeln kann durch eine Dosisreduktion. Man sieht das zum Beispiel daran, dass bei den Leberwertveränderungen 48 Grad 3/4-Ereignisse registriert wurden; aber nur ein Patient wegen einer ALT-Erhöhung tatsächlich abgebrochen hat. Das heißt, durch die Reduktion der Dosis konnte die Nebenwirkung angegangen werden. Bei den für den Patienten besonders wichtigen Nebenwirkungen, Diarrhoe und Erbrechen, ist es so, dass sie auch noch reduziert werden können durch Nahrungszufuhr. Da haben wir kürzlich Daten vorgelegt für eine sogenannte ASCEND-8-Studie, wo man das noch einmal verifiziert hat, dass man, wenn man die jetzige Dosisempfehlung nimmt, 750 mg nüchtern gegenüber 450 mg mit Nahrung, dann ist das so, dass man die Grad 3/4-Nebenwirkungen fast völlig aufhebt, also wir hatten noch einen Patienten, der Grad 3/4-Diarrhoe hatte, und die Rate an Grad-2-Nebenwirkungen wird halbiert durch diese Zufuhr mit Nahrung. Gleichzeitig ist es so, dass die Nahrungszufuhr zu einer Bioverfügbarkeit führt, das heißt der Patient bekommt genau so viel Crizotinib im Blut ab, als wenn er 750 mg nüchtern Ceritinib einnimmt. Das heißt, Sie haben also bei gleicher Bioverfügbarkeit deutlich weniger Nebenwirkungen; das sind neue Studiendaten, die wir jetzt auch bei der EMA eingereicht haben, die demnächst ihren Niederschlag in der Fachinformation finden werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, Sie haben die 450 jetzt bei der EMA eingereicht, aber zugelassen ist es noch nicht?

Herr Dr. Articus (Novartis): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage hat sich ja jetzt gerade gestellt. Okay. – Da habe ich jetzt Frau Teupen, Frau Müller, Herrn Lenzen, Frau Wenzel-Seifert und Frau Bickel. – Frau Teupen, bitte schön.

Frau Teupen: Erfreulicherweise haben Sie ja vier Instrumente genutzt für die Morbidität bzw. Lebensqualität, den QLQ-C30, den QLQ-LC13 und den LCSS. Können Sie noch etwas dazu sagen, warum Sie beispielsweise den QLQ-C30 nur bis zum Progress eingesetzt haben? Sie sprechen ja auch selbst von einer Verzerrung deshalb, und vielleicht noch einmal, was Sie zu den Daten sagen können, bezogen auf Patienten mit Hirnmetastasen. Da haben Sie auch für Gruppenanalysen gerechnet. Vielleicht können Sie noch einmal sagen, welche Hinweise Sie gefunden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Fuchs, ich glaube, Sie sind ausgeguckt. – Nein, Herr Dr. Articus. – Frau Fuchs hat gewonnen.

Herr Dr. Articus (Novartis): Warum das genau so definiert worden ist, können wir jetzt gerade nicht sagen. Also die Frage nach der Lebensqualität ist nur, warum das so ist. Es war ausdrücklich vorgesehen, dass Patienten auch nach Progress zum Beispiel das Präparat weiternehmen können, wenn der Arzt noch einen klinischen Benefit sieht trotz Progress, aber danach wurde das nicht weiter verfolgt.

Zum Thema Hirnmetastasen. Das wurde untersucht, also wir haben gleich von Anfang der Studie vorgesehen gehabt, dass das radiologisch mit untersucht wird, und wir haben dann auch – ich glaube, das waren 42 Prozent – eine Ansprechrate gehabt unter Ceritinib. Das Besondere daran ist, dass wir halt zu 15 Prozent des Plasmaspiegels die Blut-Hirn-Schranke passieren und auch im Gehirn verfügbar sind, was es eben ausmacht, dass Ceritinib mehr Leistung finden kann im Gehirnbereich.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage zu dem Thema, das eben schon diskutiert wurde, und zwar das Nebenwirkungsprofil und eine mögliche Dosisreduktion. Da wollte ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Sie haben jetzt gesagt, dass Sie diese ASCEND-8-Studie, wie auch in der Stellungnahme darauf hingewiesen, vorgelegt haben, und verweisen auf vergleichbare Plasmakonzentrationen mit einer niedrigeren Dosierung von 450 versus der bisher zugelassenen 750 mg Dosierung und werden das auch bei der EMA einreichen. Das ist schon einmal erfreulich, dass die SmPC angepasst werden soll. Meine Frage ist: Warum ist das eigentlich bei den Dosisfindungsstudien nicht in irgendeiner Art und Weise schon aufgetaucht? Warum erst jetzt, wenn die Plasmakonzentration bei entsprechender Nahrungsaufnahme vergleichbar ist?

An die Kliniker hätte ich dazu auch eine Frage. Sie verweisen ja ebenfalls auf die doch belastenden gastrointestinalen Nebenwirkungen unter Ceritinib und verweisen ebenfalls auf die Dosisreduktion, mit der man das in den Griff bekommen könnte. Da ist jetzt meine Frage: Wie schätzen Sie das mit der Wirksamkeit ein? Wenn ich eine Dosisreduktion mache wegen Nebenwirkungen, frage ich mich ja, ob die Wirksamkeit dann noch vergleichbar ist. – Wenn Sie dazu bitte etwas sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Articus als Erster und dann Herr Grohé, Herr Huber.

Herr Dr. Articus (Novartis): Die unterschiedlichen Bioverfügbarkeiten mit Nahrung oder ohne Nahrung sind auch schon früh untersucht worden. Man hat sich dann aufgrund des kleineren Profils für eine Nüchterneinnahme entschieden. Also Sie haben dadurch natürlich deutlich weniger Schwankungen, weil Sie halt nichts zu essen dazugeben. Wenn man sich die Studien anschaut, war die Abbruchrate auch sehr gering, dass die Patienten wirklich abgebrochen haben unter diesen 750 mg nüchtern. Das ist nicht so hoch, dass man gesagt hätte, das müssen wir sofort ändern. Das ist jetzt eben im Laufe der Zeit mit Gewinnung von mehr Daten, von mehr Patientenerfahrung angeschaut worden, dass man das noch gesteuert angeht als die bisherige Empfehlung, die es schon gab, ge-

ben Sie noch Nahrung dazu, sondern wir haben uns das jetzt noch einmal ganz dezidiert angeschaut, um dem Arzt wirklich eine gute, fundierte Empfehlung an die Hand geben zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Haben Sie diese Spiegelschwankungen jetzt im Griff, die ursprünglich der Grund waren, dass Sie die höhere Dosierung gewählt haben? Die haben Sie jetzt im Griff im Unterschied zu den Dosisfindungsstudien?

Herr Dr. Articus (Novartis): Klar. – Das Interessante ist: Wir haben das im Rahmen der ASCEND-8-Studie unter normalen Bedingungen durchgeführt, also normal würde ich sagen, nicht wie eine Pharmakokinetikstudie, die man normalerweise unter sehr kontrollierten Bedingungen in einem Krankenhaussetting macht, sondern die Patienten haben zu Hause gegessen zu ihrem Ceritinib, und trotzdem haben wir es geschafft, dass der Blutspiegel in dem Bereich liegt, den man heutzutage auch für ein Similiar, für ein Generikum annehmen würde, wenn man sagt, 750 mg entspricht den Generikaempfehlungen von 450 mg plus Nahrung.

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

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Der Übergang von platinhaltiger Dublettentherapie, die ja intravenös verabreicht wird, in eine orale Dauertherapie ist eine echte Herausforderung für unsere Patienten, und die Therapieadhärenz ist natürlich gegeben bei oraler Therapie, die bedingt wird durch Nebenwirkungen des Patienten, die vielleicht auch entscheiden, manchmal Medikamente nicht nehmen zu können. Also eine Therapieadaptation per se ist begrüßenswert, um Therapietreue zu fördern. Grundsätzlich müssen wir auch sagen, dass die Dauertherapie bei den Patienten mit ALK-positivem Adenokarzinom natürlich ein Schritt in die Richtung ist, dass wir ein kontrollierbares Krankheitskonzept mittlerweile haben; die Langzeitüberlebensraten für diese Patienten sind deutlich besser. Also eine Möglichkeit, Therapie zu adressieren, in der Form, dass man sie adaptieren kann, ist eine gute Sache, wenn man den Patienten entsprechend begleitet. Insofern sind natürlich Langzeitdaten auch über PFS hinaus in der Lebensqualität für diese Patienten von zentraler Bedeutung in der Zukunft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke Herr Grohé. – Nachfrage dazu von Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Ich bin jetzt noch einmal etwas sehr kleinlich. Was haben Sie eingereicht? Dass Patienten mit Nebenwirkungen dann umgestellt werden oder dass alle Patienten das bekommen? Und wann haben Sie eingereicht?

Herr Dr. Articus (Novartis): Eingereicht wurde zusätzlich eine Veränderung der Startdosis auf 450 mg plus Nahrung. 750 ist zumindest bei dem, was wir eingereicht haben, komplett herausgefallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da Frau Grell kleinlich gefragt hat, muss ich kleinlich nachfragen. Wann haben Sie eingereicht?

Herr Dr. Articus (Novartis): Das ist schon ein paar Wochen her oder ein paar Monate. Ich kann es jetzt gar nicht ganz genau sagen, das müssten wir nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das reichen Sie uns dann noch nach. – Nachfrage noch dazu Patientenvertretung?

Herr Dr. Köhler: Also, mit Verlaub, es sieht doch sehr danach aus, als ob Sie die Pharmakokinetik vorher nicht korrekt gemacht haben. Wenn Sie jetzt mit einer höheren Dosis zu den Patienten gehen, die sollen nüchtern sein, es haben sich viele Nebenwirkungen dokumentieren lassen, die Einnahme erfolgt zu Hause, die Adhärenz, die Therapieadhärenz wird dann ja meiner Meinung nach sehr wackelig, und dann gehen Sie runter in Ihrer Einreichung mit der Dosierung, nehmen, um eventuelle Nebenwirkungen abzupuffern, eine Nahrungsaufnahme hinzu, behaupten dann, dass die kinetischen Spiegel gleich seien und dass immerhin noch 15 Prozent im Hirn ankommen würden, das erscheint mir nicht sehr fundiert untersucht zu sein, mit Verlaub.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Articus dazu.

Herr Dr. Articus (Novartis): Da sind ja mehrere Aspekte. Wir haben schon von Anfang an vorgesehen gehabt, dass man die Dosis in der Behandlung anpasst, das heißt also, auch schon mit den 750 mg war auch in der Fachinformation vorgesehen, dass man die Dosierung anpasst. Es ist halt in der Krebstherapie so, dass man anders herum läuft als in einer anderen Behandlung; bei Bluthochdruck oder so dosiert man in der Regel die Medikamente hoch, in der Onkologie fängt man in der Regel oben an und dosiert dann runter, um eben die maximale Menge in den Menschen hineinzubekommen, die er verträgt. Das andere Thema ist, dass natürlich dieses ganze Thema ALK sich relativ rasch entwickelt hat. Bis Crizotinib da war, war die Wirksamkeit der Chemotherapie begrenzt, da hat Crizotinib schon einen deutlichen Schub gebracht. Das hat ja auch dazu geführt, dass wir sehr schnell eine Zulassung bekommen haben aufgrund von einarmigen Studien in der zweiten Linie. Das ist alles ein bisschen schneller als bei den Substanzen oder der Erkrankung, wo man einfach mehr Zeit hat. Also eine Bluthochdrucktherapie hätten wir sicher so nicht zugelassen bekommen und auch nicht so schnell, weil hier ein ganz anderer Bedarf ist als jetzt in der Lungenkrebsbehandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lenzen bitte. Dann Frau Wenzel-Seifert, Frau Bickel, Herr Kaiser.

Herr Lenzen: Ich würde noch einmal gerne auf das Thema Hirnmetastasen zu sprechen kommen. Die waren ja in Ihrer ASCEND-4-Studie eine präspezifizierte Subgruppe. Hier ging es eben bei Herrn Huber auch schon um das Thema Lebensqualität. So wie ich es sehe, haben sie ja lediglich ein radiologisches Ansprechen gezeigt. Haben Sie da noch nähere Daten, auch zu möglichen Morbiditäts- oder Lebensqualitätsvorteilen? Denn so, wie ich das sehe, zeigen sich ja bei den härteren Endpunkten, zum Beispiel beim Überleben, für diese Gruppe dann gar keine Vorteile mehr gegenüber der Chemotherapie. Schließlich auch noch einmal zur Messmethode. Ich habe da noch Herrn Professor Wörmann aus der letzten Anhörung von Osimertinib ganz gut im Ohr. In einer vergleichbaren Situation, bei der es um die Frage der Hirnmetastasen ging, hatte er sich so positioniert, dass eine verlässliche Aussage nur anhand der RECIST-Kriterien, sprich nur an radiologischem Ansprechkriterium eigentlich nicht möglich sei und hat sich zu diesem Punkt sehr sehr bedeckt gehalten, ob es da einen Nutzen gibt. Vielleicht könnten da die Kliniker auch noch einmal etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mal mit den Klinikern an. – Wer möchte? Herr Huber oder Herr Grohé? – Herr Professor Grohé, bitte.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Grundsätzlich muss man sagen, dass der Patient mit einem ALK-positiven Adenokarzinom eine wesentlich höhere Prävalenz hat, Hirnmetastasen zu erleiden; aus zwei Gründen: Per se ist die Inzidenz dieses Krankheitsbildes mit Hirnmetastasen deutlich höher als bei anderen Adenokarzinomsubgruppen; der Patient lebt auch länger, die Wahrscheinlichkeit ist deut-

lich höher. Wenn es darum geht, wie man die am besten abbilden kann, ist es sicherlich so, dass wir RECIST-Kriterien haben, die als Standard auch herangezogen werden. Man muss es natürlich, wie Sie erst ausführen, auch korrelieren mit einer entsprechenden Symptomlast. Dass wir es aufgrund der extrem dynamischen Entwicklung in diesem Gebiet nicht komplett abgleichen in den Studien, glaube ich, ist der Tatsache geschuldet, dass wir mittlerweile beim ALK-positiven Adenokarzinom Langzeitüberlebensraten haben, die deutlich höher liegen und damit auch solche Hirnmetastasenprobleme neu auftreten, und dass wir parallel hirnmetastasenspezifische Lebensqualitätsbögen entwickeln oder entwickelt haben; es ist eine Frage der Zeit momentan, um das abzugleichen. Aber ich muss sagen, in Ergänzung zu Herrn Wörmann, wir brauchen RECIST-Kriterien, um das überhaupt abzubilden, inwieweit das korreliert, mit Häufigkeit, Quantität der Hirnmetastasen und Symptomlast. Das zu korrelieren, ist Gegenstand aktueller Untersuchungen und kann in dieser Studie in dieser Form noch nicht abgebildet sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung dazu Frau Müller, dann Frau Fuchs.

Frau Dr. Müller: Ich hätte da noch einmal eine Nachfrage an die Kliniker zu ZNS-Filialen. Wir hatten die ja – ich weiß nicht, Sie waren teilweise auch dabei, in der Secondline diskutiert, sozusagen inwieweit da die Symptome noch erlebt werden. Meine Frage ist: Welche Relevanz haben die Hirnmetastasen jetzt in dieser frühen Therapielinie, vielleicht auch im Unterschied zu späteren Therapielinien? Sie sind ja eben auf die Symptomlast eingegangen, auf die Überlebenszeit.

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

Herr Prof. Huber (DGHO): Das eine sind die Hirnmetastasen, die zu Beginn da sind, die sich rückbilden, das andere ist aber auch das Auftreten von Hirnmetastasen unter Therapie. In der Erstlinie geht es mir um das Auftreten unter der Therapie von Hirnmetastasen; natürlich sollen die, die da sind, auch behandelt werden. Hier ist es schon so, dass wir davon ausgehen müssen von den Daten, die nicht unbedingt aus ASCEND-4 sind, sondern von der Summe, dass auch das Auftreten von Hirnmetastasen verzögert ist unter Ceritinib im Vergleich zu Crizotinib. Man muss natürlich sich auch noch in Erinnerung rufen, dass die Liquorspiegel von Crizotinib sehr sehr niedrig sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Fuchs und dann Nachfrage dazu Herr Lenzen.

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Ich wollte noch kurz zu der Patientenpopulation ergänzen, dass wir in der ASCEND-4-Studie versucht haben, sehr breit Patienten mit Hirnmetastasen einzuschließen, das heißt wir haben symptomatische Hirnmetastasen, asymptomatische mit Vorbehandlung und ohne Vorbehandlung eingeschlossen. Was wir sehen konnten, ist einfach, dass die intrakranielle Ansprechrate mit 41 Prozent sehr hoch war; sie lag in der Chemotherapiegruppe deutlich niedriger, wir hatten da nur 18 Prozent, und man sieht auch von der Verteilung der einzelnen Komponenten des Ansprechens, dass wir in der Ceritinib-Gruppe sehr viel mehr Patienten hatten mit komplettem oder partiellem Ansprechen, und in der Chemotherapiegruppe hatten wir dann einfach eher Patienten, die eine stabile Erkrankung hatten. Das wollte ich einfach nur noch einmal ergänzen. Schlussendlich denke ich, kann man schon die Aussage treffen, dass die intrakranielle Wirksamkeit von Ceritinib in der Erstlinientherapie durch die ASCEND-4-Studie gezeigt werden konnte. Nebenbemerkung zu den Subgruppenanalysen: Es ist meiner Ansicht nach sehr schwierig, zu interpretieren, weil wir wirklich wenige Patienten haben; das sind dann nur 60 Patienten ungefähr in jeder Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Lenzen.

Herr Lenzen: Eine Frage zu dem Punkt, den Herr Huber aufgeworfen hat. Gibt es überhaupt Daten dafür? Sie haben gesagt, interessant wäre doch folgende Frage: Kann das Medikament das Neuauftreten von Hirnmetastasen verhindern bei Patienten, die zu Baseline noch keine hatten. Gibt es dazu eigentlich überhaupt irgendwelche Daten? Die zweite Frage habe ich vorhin schon gestellt, aber leider noch keine Antwort bekommen. Gibt es außer dem radiologischen Ansprechen noch Daten zu Morbiditäts-, Lebensqualitäts- oder Survival-Vorteilen bei den Hirnmetastasen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Articus.

Herr Dr. Articus (Novartis): Uns liegt jetzt keine Subanalyse für die Hirnmetastasenpatienten in Bezug auf die Lebensqualität vor; das müssten wir gegebenenfalls nachreichen. Die andere Frage war, ob es ein Neuauftreten gibt; man sieht auf jeden Fall, dass es weniger neue gibt als in der Chemotherapiegruppe unter Ceritinib; da wird es keine Vergleichsanalyse zu Crizotinib geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann können wir Frau Wenzel-Seifert nehmen.

Frau Wenzel-Seifert: Ich möchte jetzt noch einmal nachhaken. Herr Grohé, Sie haben gesagt, man müsste jetzt, wenn man die Wahl hat zwischen Ceritinib und Crizotinib, zwischen der Morbidität und den Risiken aufseiten der Safety abwägen. Können Sie das vielleicht etwas klarer fassen? Wie würde denn diese Abwägung aussehen, auch im Hinblick darauf, dass ich da doch noch einmal in Richtung Hirnmetastasen insistieren möchte. Also wie würde Ihre Entscheidung jetzt ausfallen, wenn Sie jetzt einen Patienten haben?

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

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Ich muss Sie erst einmal korrigieren. Ich habe keinen Vergleich zwischen Crizotinib und Ceritinib angeführt, sondern ich habe gesagt: Die Zukunft der ALK-Therapie sieht so aus, dass man abwägt zwischen verschiedenen Symptomen, die man zu kontrollieren hat. Primär muss man dann in diesem Datensatz, den wir jetzt heute diskutieren, auch darüber nachdenken, dass ja während des Auftretens von Hirnmetastasen unterdrückt wird. Das ist auch das, was Herr Huber auch noch einmal geschildert hat, dass es zur Vergleichstherapie im ASCEND-Protokoll ja deutlich überlegen ist. Ich glaube, das ist der Ansatzpunkt. Der zweite Ansatzpunkt ist die Verträglichkeit der entsprechenden Therapie. Da habe ich angeführt, dass es sinnvoll ist, sicherlich zu adaptieren, gegebenenfalls in der Dosierung, um Nebenwirkungen möglichst zu modulieren.

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

Frau Wenzel-Seifert: Würde das jetzt, überspitzt gesagt, bedeuten, Sie würden jetzt Ceritinib eigentlich bevorzugen, sofern der Patient es verträgt?

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

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Im Vergleich mit der hier diskutierten Vergleichstherapie, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Dr. Bickel: Ich muss da noch einmal nachfragen. Also im Vergleich zu Crizotinib. In der Studie ist ja platinhaltig – –

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Die Vergleichstherapie, die hier diskutiert wird, ist ja die aus der Studienlage, ist die platinhaltige Dublette, und in dem Interkomparatorvergleich ist Crizotinib angeführt. Bei beiden ist ja die Situation so, dass die Ausführungen dazu führen, dass wir Ceritinib in dem Fall einsetzen.

Frau Dr. Bickel: Erlauben Sie mir jetzt noch einmal folgende Nachfrage: Sehen Sie jetzt Crizotinib und Ceritinib als gleichwertige Alternativen, oder geben Sie bestimmten Patienten Ceritinib oder Crizotinib? Mir ist das immer noch nicht ganz klar geworden, oder sagen Sie, Crizotinib ist nach wie vor Firstline, und die Frage Hirnmetastasen ist eher dann in die Secondline-Therapie zu verlagern? Vielleicht könnten Sie dazu noch einmal was sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Huber.

Herr Prof. Huber (DGHO): Wir sind ja im indirekten Vergleich, aber wenn wir uns die Liquorgängigkeit von Crizotinib anschauen, wenn wir uns die Liquorgängigkeit von Ceritinib anschauen, wenn wir die nicht dafür primär ausgelegten Crizotinib-Studien anschauen und Ceritinib, dann würde ich bei manifesten Hirnmetastasen im Moment Ceritinib Crizotinib vorziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, Sie hatten sich auch dazu gemeldet. War das zu dem Punkt? – Dann machen wir das so, und dann kommt danach Herr Kaiser.

Frau Dr. Müller: Bloß noch einmal zur Bestätigung: Sie haben Probleme, weil Sie keinen direkten Vergleich haben; das verstehe ich, die Probleme haben wir auch. Aber Sie haben sich insofern festgelegt, dass Sie zwar gesagt haben, es ist relevant, dass Crizotinib auch das Neuauftreten in relevantem Maße – ich mache mal keine Vergleiche – verhindert, aber den Stellenwert sehen, den Sie insbesondere da lokalisieren, wo bereits Hirnmetastasen da sind, die manifest sind. Sehe ich das richtig? Weil Sie in der Leitlinie – ich frage noch einmal; das betrifft die DGHO, nicht die AIO – nach wie vor Crizotinib Firstline empfehlen und Ceritinib Secondline. Können Sie dazu vielleicht noch ein Wort sagen, warum?

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Sie beziehen sich jetzt auf die DGHO-Empfehlung oder auf die Leitlinie der Deutschen Krebsgesellschaft?

Frau Dr. Müller: DGHO, den Therapiealgorithmus in der DGHO, genau.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Dann gebe ich an Herrn Huber weiter.

Frau Dr. Müller: Genau, das meinte ich auch, ja.

Herr Prof. Huber (DGHO): Ich denke, das ist eine Diskussion im Fluss, und die Stellungnahme ist nicht von jetzt, sondern ist ein paar Monate alt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu? – Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich will ganz kurz nachfragen. Sie hatten gerade gesagt, Herr Professor Grohé, dass die Liquorgängigkeit für sie das Maßgebliche ist. Das ist der Hauptgrund, warum Sie Ceritinib Crizotinib vorziehen würden, oder welche Daten? Wir haben einerseits gehört, Sie sagen, welche schon manifesten Metastasen haben, aber teilweise habe ich jetzt gerade vernommen, auch bei denen, bei denen noch keine da sind. Aber mir fehlt da noch die Quellenangabe, woraus Sie dies schließen.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Zwei Punkte haben wir beide ja nur angeführt. Das Erste ist, manifeste Hirnmetastasen besser zu kontrollieren, und die zweite Sache ist, dass Ceritinib höchstwahrscheinlich eine deutlich bessere Liquorgängigkeit hat als die Vergleichssubstanzen, die wir diskutiert haben, in der Annahme, dass auch wenn diese Endpunkte ja in den anderen Studien so nicht spezifiziert waren, Ceritinib das aktivere Medikament ist zur Kontrolle von Hirnmetastasen bzw. auch dann in dem Fall, wenn wir es beurteilen können, zum Neuentwickeln von Hirnmetastasen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage?

Herr Dr. Mayer: Eine kurze Nachfrage zur Kontrollrate: Gab es dazu jetzt Daten in der ASCEND-4, oder woher nehmen Sie jetzt den Schluss, dass die Kontrollrate von manifesten Hirnmetastasen besser ist unter Ceritinib oder das Nichtentstehen neuer Metastasen ebenfalls seltener ist unter Ceritinib, also neben den Liquorgängigkeitsunterschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Grohé, dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Also, der Datensatz, den wir jetzt versuchen, zu diskutieren, ist ja, dieses Neuauftreten von Hirnmetastasen zu beobachten im Verlauf dieses Kontrollprinzips, richtig? Das ist ja das, worauf wir uns beziehen. Der spezifizierte Endpunkt bezog sich ja auf das Auftreten von Hirnmetastasen. Ich verstehe nicht so ganz Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht kann Herr Articus etwas dazu sagen.

Herr Dr. Articus (Novartis): Also, wenn ich Sie richtig verstanden habe, ging es darum, wie das erfasst worden ist. Wir haben es auch nach RECIST ausgewertet und haben auch ein intrakranielles Ansprechen gesehen je nachdem, welche Parameter Sie anschauen, aber über alle Patienten mit Hirnmetastasen von 41 Prozent gegenüber 18 Prozent bei Chemotherapie. Es ist also nach RECIST bestimmt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Aber das war jetzt im Vergleich zur Chemotherapie.

Herr Dr. Articus (Novartis): Genau. Die Crizotinib-Studie, wie schon mehrfach gesagt, hatte einen anderen Metastaseneinschluss an der Auswertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, dann Herr Köhler, Frau Müller.

Herr Dr. Kaiser: Ich versuche einmal, die letzten 15 Minuten kurz mit zwei Sätzen zusammenzufassen. Hier ist gerade diskutiert worden ein naiver Vergleich einzelner Arme aus zwei Studien, und das in einer Situation, wo der Hersteller den indirekten Vergleich auf Basis von RCTs, völlig zu Recht, für den längeren Zeitraum, genau für diese Endpunkte, als nicht interpretierbar angesehen hat wegen fehlender Vergleichbarkeit des Brückenkomparsators. Also hier wird gerade gar nicht mehr an Evidenz diskutiert; das möchte ich vielleicht noch einmal anmerken. Man kann auch nicht sagen, der adjustierte indirekte Vergleich wäre irgendwie nicht zu gebrauchen aufgrund fehlender Vergleichbarkeit des Brückenkomparsators und geht dann irgendwie in wer weiß was für Analysen von einzelnen Armen rein. Das ist vielleicht noch mein Kommentar zu den letzten 20 Minuten an dieser Stelle.

Ich möchte noch eine Sache, damit die nicht falsch stehen bleibt, Frau Fuchs, zu der Vergleichbarkeit der Populationen sagen. Und zwar ist mir das deswegen wichtig, weil ich glaube, dass es auch im In-

teresse des Verfahrens, aber auch im Interesse ganz allgemein des Wissens um Therapien wichtig ist, methodisch klar zu bleiben und nicht kleinere Unterschiede sofort, wenn es passt, zu einer Nichtbrauchbarkeit eines indirekten Vergleiches heranzuziehen. Sie haben mich bezüglich des Alters möglicherweise missverstanden, Sie beschreiben nämlich, dass das Alter, also der Anteil der Patienten, die ein höheres Alter haben, in der Ceritinib-Studie höher ist. Richtig? Dann haben Sie gesagt, deswegen ist das ein höheres Risiko für Nebenwirkungen unter Ceritinib. Wenn Sie so argumentieren, gilt das natürlich auch für ein höheres Risiko im Chemotherapie-Arm der Ceritinib-Studie im Vergleich zum Chemotherapie-Arm der Crizotinib-Studie, das heißt es ist ein Argument dafür, dass hier eigentlich mehr Nebenwirkungen unter Chemotherapie auftreten müssten und damit der nachteilige Effekt sogar kleiner wird, den Sie für Ceritinib sehen. Genau das passiert aber nicht. Sie haben mehrere verschiedene Eigenschaften der Population, die sich in einem gewissen Ausmaß völlig normal unterscheiden. Sie reden hier von doppelt, aber Sie reden auch von 10 versus 20 Prozent, das muss man auch sagen, da muss man eben aufpassen, ob man relative oder absolute Risiken nimmt, und das geht mal in die eine, mal in die andere Richtung. Das ist eben genau der Punkt. Wenn Sie sich jetzt aber anschauen, wo die Chemotherapiekurven liegen, was ja ein ganz gutes Indiz dafür gibt, ob Sie ein ähnliches Risiko für das Auftreten von Nebenwirkungen haben, dann sehen Sie, dass die in beiden Studien identisch übereinanderliegen.

Dann noch eine Anmerkung zur Interpretation von Kaplan-Meier-Kurven. Völlig richtig, Zensierungen gehören dazu; ebenfalls gehört dazu, die Skalierung zu beachten, was Sie nämlich nicht getan haben; die Skalierung ist nämlich zwischen den Studien unterschiedlich. Wenn Sie sich nach 3,3 Monaten das anschauen, Sie haben nämlich 100 Tage und bei Ihrer anderen Studie haben Sie zwischen zwei und vier Monaten, sind sie praktisch identisch mit dem Anteil der Zensierung. Also, insofern gebe ich Ihnen nur noch einmal den Hinweis: Gucken Sie sich das genau an, Skalierungen müssen Sie beachten, und nicht nur die Zensierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Fuchs.

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Vielen Dank für den Hinweis, Herr Kaiser. Wir haben natürlich die Achsen uns auch angeschaut und wie die skaliert sind. Wir haben es anders interpretiert, und ich möchte auch grundsätzlich Folgendes dazu sagen: Aus unserer Sicht ist es einfach so, dass der indirekte Vergleich innerhalb dieser ersten drei Monate der Interventionsarme – das haben Sie auch selbst gesagt – ja ein nicht adjustierter Vergleich ist; Sie machen eine Quasi-Adjustierung, indem Sie sagen, die Kurvenverläufe sind ja ähnlich in der Chemotherapiegruppe. Dann haben wir natürlich noch eine Reihe von bekannten Patientencharakteristika, die wir uns anschauen können. Sie haben natürlich Recht: Die Unterschiede sind nicht riesig, aber es gibt Unterschiede, es gibt Unterschiede im Alter, die sind eben über 10 Prozent unterschiedlich, also im Anteil der Patienten größer 65 Jahre oder älter als 65 Jahre, und wir haben aber auch noch kleinere Unterschiede in den Patientengruppen, zum Beispiel im Raucheranteil oder im Metastasenanteil. Das sind aber Unterschiede, die sind wirklich klein, die sind nur so um die 5 Prozent. Aber für mich ist noch einmal ein wesentlicher Punkt hier bei dieser Diskussion, dass wir nicht adjustieren, wenn wir das so anschauen, dann ist es einfach nicht adjustiert, das heißt die ursprüngliche Randomisierung, die in den RCTs vorgenommen wurde, ist ja dann nicht mehr gegeben, und die Randomisierung dient ja nicht nur dazu, auf bekannte Charakteristika zu randomisieren, sondern eben auch potenzielle unbekannte und potenziell verzerrende unbekannte Charakteristika zu kontrollieren, sage ich jetzt einmal; das können wir ja dann nicht mehr. Von daher halten wir weiterhin diesen indirekten Vergleich innerhalb der ersten drei Monate für nicht aussagekräftig genug, um daraus ein Schadenspotenzial gegenüber Crizotinib abzuleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu jetzt ergänzend Herr Kaiser; dann habe ich Herrn Köhler, Frau Müller, Frau Grell. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ergänzend meine ich, brauchen wir das nicht weiter zu diskutieren, vielleicht nur, damit auch hier nichts falsch stehen bleibt. Ich habe nicht von einem nichtadjustierten indirekten Vergleich in den ersten drei Monaten gesprochen, sondern von der Nichtadjustierung dieser Diskussion um die Hirnmetastasen; das ist ein anderer Punkt. Also, da drehen Sie mir nicht zum ersten Mal das Wort im Mund herum. Ich kann einfach nur noch einmal Folgendes sagen: Wir werden das Wortprotokoll haben, und beim nächsten Dossier werden Sie sehen, wie Sie an drei oder 13 oder 15 oder 17 Prozent argumentieren, dass der indirekte Vergleich doch noch zu verwerten wäre. Man muss doch hier eine klare Methodik haben, nicht aber dann, wenn es passt, hier marginale Unterschiede, die übrigens einmal in die eine und einmal in die andere Richtung gehen, bemühen und die – bei den Chemotherapiekurven sieht man das ganz offensichtlich – nicht dazu führen, dass es hier grundsätzlich ein unterschiedliches Risiko in der eingeschlossenen Population gibt, was Nebenwirkungen angeht. Das muss man einfach akzeptieren; Sie werden nie genau identische Sachen haben. Übrigens ist der Unterschied zwischen den Therapiearmen, den Sie in der Ceritinib-Studie alleine sehen, schon in einer solchen Größenordnung. Wenn Sie da sagen, das wäre ein Problem, dann haben Sie Ihre ganze Studie infrage gestellt, nämlich die Randomisierung der Studie. Das ist alles hinten und vorne nicht konsistent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Replik? – Frau Fuchs.

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Nur ganz kurz eine Ergänzung. Wir haben ja für die ASCEND-4-Studie randomisiert und wir haben auch Subgruppenanalysen vorgelegt und hoffen damit, dass wir die Imbalancen in den einzelnen Studienarmen und den Einfluss auf die Parameter darlegen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wir nehmen das jetzt einfach so zu Protokoll. – Herr Köhler, Frau Müller, Frau Grell.

Herr Dr. Köhler: Ich habe noch eine Frage an die beiden Kliniker. Sehen Sie eine hier genannte Hirngängigkeit von 15 Prozent für relevant an, oder wie sehen Sie die im Vergleich zu den anderen möglichen Therapeutika?

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

Herr Prof. Huber (DGHO): Wir haben in der Regel niedrigere Konzentrationen im Gehirn als im Blut und 15 Prozent sind relativ viel im Verhältnis. Ich habe leider nicht mehr genau die Daten für Crizotinib im Kopf, deswegen habe ich sie vorhin nicht genannt, aber die liegen eher bei 1 bis 2 Prozent. Aber bitte, das ist jetzt aus dem Kopf, ja, aber nur um das Verhältnis darzustellen. 15 Prozent ist absolut relevant für das Ansprechen.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage zur Vergleichbarkeit der Nebenwirkungen. Jetzt wurde eben von Herrn Kaiser, ich denke zu Recht, darauf hingewiesen, dass Faktoren, die in beiden Armen auftreten, natürlich dann auch in beiden Armen sich auswirken wie Alter usw. Es gibt einen Faktor, auf den Sie hingewiesen haben, der nur im Vergleichsarm unterschiedlich war, und zwar ungefähr um 10 Prozent, und da geht es um das beliebte Thema: Cis- versus Carboplatin; Sie haben darauf hingewiesen, dass in der ASCEND-Studie weniger Patienten das schlechter verträgliche Cisplatin er-

halten hätten, was sozusagen impliziert, dass der Nachteil bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen natürlich größer ist, wenn im Vergleichsarm weniger Patienten Cisplatin bekommen, das gerade für gastrointestinale Nebenwirkungen bekannt ist. Jetzt ist meine Frage noch einmal an die Kliniker, wie sie das sehen. Wir haben es, wie gesagt, schon öfter diskutiert, aber auch Carboplatin hat ja Nebenwirkungen, also nicht schwerpunktmäßig jetzt auch im gastrointestinalen Bereich, Cisplatin ist das, aber das hat ja auch Nebenwirkungen. Wie sehen Sie das denn insgesamt? Sehen Sie hier das in einer Größenordnung, dass man sagen könnte, der Nachteil der sich gezeigt hat bei den gastrointestinalen Nebenwirkungen, könnte unter Ceritinib dadurch mitgetriggert sein, oder würden Sie sagen, in der Gesamtschau hat Carboplatin auch Nebenwirkungen, wenn auch in anderen Bereichen; das gleicht sich eher wieder aus. Einfach bloß klinisch Ihre Erfahrung; selbstverständlich können wir hier keine nichtadjustierten indirekten Vergleiche vornehmen.

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

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Frau Müller, wir können ja immer nur als Kliniker zu klinischen Fragestellungen, nicht zu statistischen Stellung nehmen, und das führen wir ja auch heute durch. Es ist sicherlich so, dass in Abhängigkeit von den Toxizitätsprofilen der platinhaltigen Dublette unterschiedliche Nebenwirkungsprofile auftreten, aber in der Summe das zu separieren, halte ich jetzt für schwierig; das muss man ganz ehrlich sagen. Den Unterschied Cis-/Carbo in der Gesamtpopulation der Patienten mit dem ALK-positiven Adenokarzinom, die eine heterogene Gruppe ist, sowohl vom Altersspektrum als von den Komorbiditäten, das zu spezifizieren, halte ich auch statistisch für herausfordernd.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Grell, und dann Herr Rasche.

Frau Dr. Grell: Ich wollte noch einmal auf Hirnmetastasen eingehen, die sind ja für die Symptomatik wichtig, das hatten Sie auch betont, Herr Professor Grohé, aber sie sind ja auch für das Overall-Survival wichtig, und Ihre Studie erreicht ja auch gegen Chemo kein Overall-Survival. Das hat mich sehr verwirrt, wenn man ein so gutes Ansprechen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Articus.

Herr Dr. Articus (Novartis): Das liegt bei dieser Studie daran, dass wir ein Cross Over erlaubt haben, das heißt man sieht derzeit schon, dass die Kurven auseinanderlaufen; aber wir haben halt einen großen Teil der Patienten, circa 60 Prozent, die auch im Chemo-Arm waren und dann irgendwo einen ALK-Inhibitor bekommen haben. Von daher ist das einfach naturgemäß ein längerer Prozess, bis man das irgendwann einmal sehen kann.

Frau Dr. Grell: Das würde aber der Aussage widersprechen, dass man hoffen kann, dass Metastasen gar nicht erst entstehen, denn wenn sie da sind, sind sie ein negativer prognostischer Faktor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Articus.

Herr Dr. Articus (Novartis): Aber der Punkt ist, dass sie natürlich eine Zeitlang Chemotherapie bekommen haben, die einfach dann nicht so wirksam war und dann in der Zeit schon welche entstanden sind, die vielleicht auch noch klein sind, vielleicht noch gar nicht messbar sind im MRT, die sind dann da, und dann kommt erst der ALK-Inhibitor, dadurch haben sie einfach einen verzögerten Effekt oder einfach nicht mehr den Effekt, den ein Patient gehabt hätte, der wesentlich früher einen ALK-Inhibitor bekommen hätte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rasch bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Je länger Sie tatsächlich über diese Ergebnisse diskutieren, umso mehr würden wir vom vfa dafür plädieren, die Ergebnisse der ASCEND-Studie auch heranzuziehen; das ist die Studie, die der Hersteller gegen die noch vor kurzem empfohlene zVT seitens des G-BA noch durchgeführt hat. Die Studie wurde durch eine sehr kurzfristige Änderung der zVT im laufenden Verfahren formal entwertet. Offensichtlich sind aber die Ergebnisse für alle, denke ich, hier von Relevanz. Vielleicht sollte der G-BA noch einmal darüber nachdenken, die Ergebnisse heranzuziehen. Wir sehen natürlich auch den Stellenwert von Crizotinib in der Versorgung, und Crizotinib ist auch für uns natürlich unbestritten eine relevante zweckmäßige Vergleichstherapie, aber formal prozessual ist das für uns nach wie vor ein sehr großes Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das nehmen wir zu Protokoll. – Ich erkläre zu Protokoll, dass der vfa in der Vergangenheit immer sehr darauf gedrängt hat, dass wir aktuelle Therapiestandards abbilden, auch wenn es zu formalen Problemen führt. In der Vergangenheit hätte die Änderung der zVT bei diversen Antidiabetika auch zu gravierenden prozessualen Problemen geführt und da habe ich mir Ihre Presseerklärung um die Ohren kloppen lassen; das können wir auch so ins Protokoll schreiben. Wie man es macht, macht man es verkehrt, aber wir nehmen das freudig erregt zur Kenntnis. – So, wen hatten wir jetzt noch? Frau Grell?

Frau Dr. Grell: Möchte der pU überhaupt, dass wir darauf zurückgehen?

Frau Dr. Fuchs (Novartis): Auf die Chemotherapie? – Gut, die ASCEND-4-Studie ist die randomisierte Studie versus Chemotherapie, also dagegen haben wir eine Wirksamkeit bei patientenrelevanten Endpunkten mit Symptomen gezeigt, das ist, denke ich, vergleichbar.

Frau Dr. Grell: Das war nicht meine Frage. Die Frage war: Möchten Sie das überhaupt, dass das zVT ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben die zVT festgesetzt und damit ist die Frage, glaube ich, abschließend beantwortet. Okay? So. Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Eine Anmerkung einfach in dem Zusammenhang, weil ich ja auch immer über die einzelnen Verfahren hinaus denke und eben schon den Hinweis gegeben habe, dass bezüglich der Verwendbarkeit des indirekten Vergleiches es Sinn macht, sich eine allgemeine Methodik zu geben und nicht eine anlassbezogene. Das würde ich gern auf den vfa ausweiten auch bezüglich der Überlegung, was in einer Bewertung sinnvoll und nicht sinnvoll ist, das auch nicht anlassbezogen mal so oder so zu machen. Man kommt dann schnell zwischen zwei Verfahren in Widersprüche.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja. – Danke für diese Ergänzung, Herr Kaiser. – So. Dann würde ich einfach sagen, Frau Schmidt, letztes Stündchen.

Frau Dr. Schmidt (Novartis): Oh, eine Stunde habe ich? – Vielen Dank für die Möglichkeit, die Diskussion kurz zusammenzufassen. Ich glaube, die kontroverse Diskussion hat gezeigt, dass der indirekte Vergleich fragwürdig ist, und aus unserer Sicht birgt er ein zu großes Verzerrungspotenzial, und der ist nicht möglich, der indirekte Vergleich. – Das zur Methodik. Der klinische Stellenwert hingegen von Ceritinib ist aus unserer Sicht gegeben. Wir haben eine hohe Ansprechrate, wir haben ein schnelles und langanhaltendes Ansprechen, wir haben damit verbunden einen langfristigen Erhalt der Lebensqualität und was wir ja auch intensiv diskutiert haben, war die intrakranielle Verfügbarkeit, die mit

15 Prozent ja, was wir auch von den Klinikern gehört haben beachtlich ist. Wenn man auch noch berücksichtigt, welche ALK-Mutationsbandbreite Ceritinib abdeckt, so besteht für uns die Auffassung, dass Ceritinib eine bedeutende Therapieoption in der Erstlinientherapie ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmidt, für diese Zusammenfassung. Danke für die Diskussion. Also, wie gesagt, wir brauchen jetzt nicht über den Stellenwert in der Therapie zu diskutieren. Ich glaube, das erübrigt sich. Die methodische Diskussion war eben aus meiner Sicht die spannende, nicht dass dies ein Wirkstoff ist, der für die betroffenen Patienten dann in aller Form einen Nutzen hat. Danke für die Diskussion. Wir werden das noch einmal sehr genau zu wägen haben, das ist ja entscheidend eigentlich nur für die Frage: Müssen hier jetzt in irgendeiner Form die Nebenwirkungen besonders adressiert werden oder nicht. Es wird, wie gesagt, nicht von einem geringeren Nutzen gesprochen, sondern man hat das eben nur besonders hervorgehoben. Vor diesem Hintergrund werden wir diese Diskussion führen.

Danke, dass Sie da waren. Danke für eben auch noch einmal die Ergänzungen, die wir jetzt, bezogen auf die Blut-Hirn-Schranke und die dann dort absehbaren veränderten Parameter hier bekommen haben. Damit können wir diese Anhörung schließen.

Schluss der Anhörung: 11.09 Uhr