

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Brigatinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Mai 2019
von 10:00 Uhr bis 10:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Henschel

Frau Dr. Moroni-Zentgraf

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

Herr Dr. Gilg

Herr Altmann

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Dr. Kaskel

Herr Pfau

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

Frau Dr. Brinkmann

Frau Wohlleben

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

Herr Dr. Hackmann

Herr Fecker

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

Herr Dr. Granold

Herr Dr. Hahn

Herr Dr. Kretz

Herr Dr. Ratsch

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

Herr Prof. Dr. Grohé

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter 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 Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer heutigen Anhörung über Brigatinib begrüßen. Sie werden sicher Herrn Prof. Hecken vermissen. Er ist heute und morgen verhindert, sodass ich ihn als stellvertretendes unparteiisches Mitglied vertrete. Mein Name ist Christian Zahn. Ich habe die Freude, die Sitzung heute zu leiten.

Zunächst geht es um Brigatinib als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC nach Vorbehandlung mit Crizotinib. Schriftliche Stellungnahmen sind eingegangen von der Takeda, der AKDL, der DHGO und der AIO, der DGP, von den Unternehmen BMS, Boehringer, MSD, Pfizer, Roche, Medac und schließlich vom vfa.

Meine Damen und Herren, bevor wir in die eigentliche Anhörung eintreten, muss ich die Anwesenheit feststellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer sind Herr Dr. Granold, Herr Dr. Hahn, Herr Dr. Kretz und Herr Dr. Ratsch anwesend – ja –, für die DGHO Herr Prof. Wörmann, von der Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Prof. Grohé, von Boehringer Herr Dr. Henschel, Frau Dr. Moroni-Zentgraf, Herr Dr. Gilg, Herr Dr. Altmann – ja –, von der Medac Herr Dr. Erdmann, von der MSD SHARP & DOHME Herr Dr. Kaskel, Herr Pfau und von Pfizer Frau Dr. Brinkmann und Frau Wohlleben – ja –, von Roche Herr Fecker und Herr Dr. Hackmann – ja –, für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. Sie habe ich beide schon gesehen.

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wie immer bitte ich Sie, bei Wortmeldungen ausdrücklich Ihren Namen und diejenigen zu nennen, die Sie vertreten, da wir ein Wortprotokoll führen.

Bevor wir in die Anhörung eintreten, bei der wir eine Reihe wichtiger Fragen zu klären haben, haben wir zwei Fragen an die Kliniker: Wie beurteilen Sie den Stellenwert von Ceritinib in der Therapie des Crizotinib-vorbehandelten ALK-positiven NSCLC gegenüber anderen Behandlungsalternativen? Welche Aussagen leiten Sie für Brigatinib aus dem matching-adjustierten indirekten Vergleich der Studien ALTA und ASCEND-5 für die klinische Praxis ab? Das sind die beiden Fragen, die wir an die Kliniker haben.

Ich bitte jetzt um Ihr Eingangsstatement. Wer macht das von Ihnen? – Herr Ratsch. – Herr Ratsch, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Vielen Dank für die einführenden Worte, sehr geehrter Herr Vorsitzender. – Verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich bedanke mich für die Möglichkeit, hier im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Brigatinib einige einleitende Worte äußern zu dürfen. Bevor ich damit beginne, möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir hier sind. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Julian Kretz. Er ist als Medical Advisor bei Takeda für den Bereich thorakale Tumore zuständig. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Matthias Granold. Er ist Biologe und war als Medical Writer maßgeblich an der Erstellung des Dossiers beteiligt. Daneben sitzt Herr Dr. Andreas Hahn. Er ist Mathematiker und hat als Biostatistiker die Analysen und Auswertungen für das vorliegende Dossier verantwortet. Mein Name ist Dr. Boris Ratsch. Ich leite den Bereich Market Access im Geschäftsbereich Onkologie bei Takeda.

Heute geht es erstmalig um den Wirkstoff Brigatinib, der als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit ALK-positivem, fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinom zugelassen ist, die zuvor mit Crizotinib behandelt wurden. Die Zulassung von Brigatinib im November 2018 basiert vornehmlich auf der offenen, randomisierten, nicht kontrollierten Phase-II-Studie ALTA mit ei-

ner bisher in dieser Therapiesituation nicht erreichten Wirksamkeit. So betrug das mediane Gesamtüberleben 34,1 Monate und das mediane progressionsfreie Überleben 16,7 Monate. Zur Erinnerung: Noch vor wenigen Jahren lag das mediane Überleben in dieser Indikation bei unter 12 Monaten.

Gestützt wurde das Zulassungspaket von einer relevanten Phase-I/II-Studie sowie von einer die Wirksamkeit und Sicherheit bestätigenden Phase-III-Studie bei Tyrosinkinase-Inhibitor-naiven Patienten. Wie Ihnen bereits bekannt ist, steht für die Bewertung des Zusatznutzens von Brigatinib gegenüber Ceritinib leider keine direkt vergleichende Studie zur Verfügung. Dies liegt zum einen daran, dass Ceritinib zum Zeitpunkt der Studienplanung noch nicht zugelassen war und somit nicht als Komparator dienen konnte und zum anderen eine Chemotherapie nicht mehr vertretbar war, denn die Ansprechrate liegt bei Tyrosinkinase-Inhibitoren um ein Vielfaches höher als bei Chemotherapie. Zudem wären viele Patienten und Ärzte wohl nicht bereit gewesen, das Risiko einer Randomisierung in den Chemo-Arm zu tragen. Auch Alectinib war noch nicht zugelassen.

In Konsequenz der eben skizzierten Problematik konnten wir im Dossier keinen direkten Vergleich gegenüber der zVT Ceritinib darstellen und wegen des Fehlens eines gemeinsamen Brückenkomparators auch keinen indirekten Vergleich nach Bucher. Um anhand der uns vorliegenden Daten trotz allem vergleichende Evidenz zu erzeugen, haben wir mittels eines matching-adjustierten Verfahrens die zulassungsbegründende Studie für Brigatinib – das war die Studie ALTA – mit der verfahrensrelevanten Ceritinib-Studie ASCEND-5 verglichen und zusätzlich noch einen naiven historischen Vergleich durchgeführt.

Takeda ist sich bewusst, dass indirekte Vergleiche und daraus resultierende Ergebnisse keine randomisierten kontrollierten Studien ersetzen können und eine Verzerrung nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Wir sind aber davon überzeugt, dass die vorgelegten Vergleiche hinreichend valide und auch aussagekräftig genug sind, um im Rahmen der Nutzenbewertung dennoch betrachtet und ausgewertet zu werden. Zudem sehen wir die präsentierten Effekte als geeignet an, um den Stellenwert von Brigatinib in der derzeitigen Therapielandschaft heute mit Ihnen allen diskutieren zu können. Die hohe Dynamik, das heißt, die Geschwindigkeit des medizinischen Fortschritts in diesem Therapiegebiet, ist allen hier im Raum bekannt. Das zeigt sich in der Vielzahl von Zulassungen und Nutzenbewertungsverfahren der letzten Jahre.

Im Jahr 2012 wurde mit dem ALK-Inhibitor Crizotinib die erste zielgerichtete Therapie zur Behandlung von ALK-positiven NSCLC-Patienten zugelassen. Crizotinib etablierte sich als neuer Standard, da es nach Zulassung die Chemotherapie vollständig ersetzte. Es folgten Ceritinib 2015 und Alectinib 2017 als ALK-Inhibitoren der zweiten Generation.

Der therapeutische Bedarf dieser Patientenpopulation ist jedoch nach wie vor groß, da die Mehrzahl der Crizotinib-vorbehandelten Patienten unter Ceritinib oder Alectinib innerhalb von 10 Monaten einen Progress erleidet oder an der Erkrankung verstirbt. So legen es zumindest die PFS-Ergebnisse der klinischen Studien nahe. Insbesondere die Entwicklung von Hirnmetastasen ist in der vorliegenden Indikation ein bedeutender Mortalitäts- und Morbiditätsfaktor. Insbesondere hier zeigt sich der große Stellenwert von Brigatinib. Zusätzlich zur guten systemischen Wirkung verfügt Brigatinib in dieser Linie über die beste intrakranielle Wirksamkeit mit einem intrakraniellen medianen PFS von 18,4 Monaten und einer objektiven intrakraniellen Ansprechrate von 67 %, und das bei guter Verträglichkeit. Die Verfügbarkeit von Brigatinib ermöglicht es nun, die Prognosen der Patienten im Rahmen eines sequentiellen Therapieansatzes deutlich zu verbessern, gerade im Hinblick auf die Metastasierung im Gehirn und die sich unter Therapie häufig herausbildenden Resistenzen.

Wir würden uns freuen, wenn wir in der letzten Phase dieser Nutzenbewertung die Studiendaten und insbesondere die präsentierten vergleichenden Daten mit Ihnen diskutieren könnten. Diese stellen aus unserer Sicht für Patienten einen bisher unerreichten Zusatznutzen dar. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich gebe in die Runde für Fragen frei. – Frau Dr. Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Sie haben zum matching-adjustierten Vergleich ausgeführt. Auch die AkdÄ, die heute leider nicht vertreten ist, ist in ihrer Stellungnahme darauf eingegangen. Dieser Vergleich wurde vom NICE ebenfalls angesehen. Ich habe zwei Fragen. Sie sind darauf eingegangen, dass es sich nicht um einen klassischen indirekten adjustierten Vergleich handelt, weil Sie keinen Brückenkompator haben. Das ist klar. Sie haben versucht, die Daten aus der ALTA-Studie an die Daten aus der Crizotinib-Studie, aus der ASCEND-Studie anzupassen. Dabei haben Sie bestimmte Faktoren identifiziert. Wenn man sich diese anschaut, fällt vor allem auf, dass die vorige Chemotherapie – in der ASCEND-Studie fast 100 %, in der ALTA-Studie knapp drei Viertel – viel seltener war. Die Crizotinib-Therapie als letzte Behandlung ist in der ALTA-Studie häufiger. Die Anzahl der vorherigen antineoplastischen Therapien über drei ist in der ALTA-Studie über ein Drittel und in der ASCEND-Ceritinib-Studie nur 81 %.

Wenn man sich die Entwicklung in dem Indikationsgebiet anschaut, spiegelt das eventuell wider, wie sich das entwickelt hat. Zu dem Zeitpunkt, als Ceritinib auf den Markt kam, gab es noch nicht so viele Therapielinien. Es ist plausibel, dass wir nicht so viele Vortherapien haben. Der Stellenwert der vorherigen Chemotherapie nimmt ab. Meine Frage ist: Sie haben Ihre Studie, die die aktuellere Therapiesituation abbildet, an eine Studie angepasst, die eigentlich eine ältere Therapiesituation darstellt und jetzt nicht mehr aktuell ist. Inwiefern können Sie für die jetzige Therapiesituation mit diesem Vorgehen verlässliche Aussagen ableiten?

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Das übernehme ich, gegebenenfalls würde mein Kollege Hahn einspringen, wenn es um die Details von Matching geht. – Bezüglich der Aktualität sehe ich es so, dass die Studien gar nicht so unterschiedlich sind. Der Studienstart der beiden Studien ALTA und ASCEND-5 liegt tatsächlich nur ein Jahr auseinander. Der Rekrutierungszeitraum ist sogar fast überdeckend bis zum Ende. Ich kann noch einmal die Startzeitpunkte nennen. Für die ASCEND-5 war das Juni 2013 und für die ALTA-Studie Juni 2014. Die ASCEND-5-Studie hat bis November 2015 rekrutiert, die ALTA-Studie bis September 2015. Das heißt, wir sehen keinen relevanten Unterschied, insbesondere in den nach Studienende zur Verfügung stehenden Therapien, aber auch keinen verzerrenden Unterschied in den Studientherapien bis zum Studienstart. Für den Unterschied, den Sie erwähnt haben, wurde adjustiert. Ich weiß nicht, ob Sie darauf hinauswollten, dass das auf Grund der Aktualität zu einer Verzerrung führen kann.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, ergänzend?

Frau Dr. Müller: Entschuldigung, ich habe mich wahrscheinlich nicht klar genug ausgedrückt. Dass Sie genau für diese Faktoren in der ALTA-Studie adjustiert haben, ist mir klar. Die relevanten Unterschiede lagen in dem Bereich. Nur Sie haben in eine Richtung adjustiert. Sie haben Ihre Patienten so gewichtet, dass Sie den ASCEND-Patienten nahekommen. Unabhängig davon, wie der Rekrutierungszeitraum ist, würde ich denken, dass ein Kollektiv, das eine vorherige Chemotherapie zu fast 100 % hatte – vielleicht können wir dazu die Fachgesellschaften fragen – nur eingeschränkt die heutige Versorgungsrealität wiedergibt. Das war meine Frage.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hahn, bitte.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Ich möchte dazu Stellung nehmen. Grundsätzlich haben Sie Recht. Es ist so, dass diese Studie, wie es bei allen Zulassungsstudien ist, vor sechs Jahren geplant wurde und begann und am Ende einer Studienlaufzeit nur bedingt – gerade in unserem Setting, das relativ dynamisch ist – in der aktuellen Therapiesituation ist. Wenn wir uns die Situation anschauen, in der wir uns befanden, als wir den indirekten Vergleich durchführen mussten, so mussten wir uns mit einer Studie vergleichen, die die zVT evaluiert hat. In dem Fall gab es im Wesentlichen nur diese Studie, die uns zur Verfügung stand. Diese war auch für die Nutzenbewertung relevant. Anhand der von Ihnen angesprochenen Matching-Faktoren haben wir unsere Population an die Studiensituation von Ceretinib herangematcht, sodass unsere Population der Studienpopulation der Ceretinib-Studie entsprach. Wir haben uns, wenn Sie so wollen, durch das Matching hinsichtlich des Studienstarts auf den Start der Ceretinib-Studie zurückbewegt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Das war immer noch keine Antwort auf meine Frage. Vielleicht können die Fachgesellschaften etwas zum Therapiestandard, Erstlinie, Zweitlinie in allen möglichen aktuellen Konstellationen aus Ihrer Sicht sagen, Stellenwert, Chemotherapie in der Erstlinie usw.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Prof. Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): In der Tat finde ich die Situation erfreulich schwierig im Moment. Erfreulich, weil wir hier eine Gruppe von Patienten haben, die wir früher schlecht behandeln konnten, die jetzt offensichtlich Jahre – wir reden von fünf und mehr Jahren – länger leben. Das ist für das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom ganz ungewöhnlich. Dazu haben wir hier öfter diskutiert. Bei Crizotinib und Ceretinib haben wir gedacht, das ist ein Durchbruch. Dann haben wir gemerkt, dass es relativ viele Nebenwirkungen gibt. Wir haben gemerkt, dass die ZNS-Metastasen nicht abgedeckt werden. Das Besondere an diesem Lungenkarzinom scheint zu sein, dass 70 % der Patienten Hirnmetastasen entwickeln. Das ist ungewöhnlich, aber offensichtlich fühlen die sich dort besonders wohl. Insofern sind wir natürlich dankbar, wenn wir Substanzen bekommen, die liquorgängig sind. Da stehen jetzt mit Alectinib und Brigatinib zwei zur Verfügung.

Die Situation hat sich ziemlich dramatisch verändert. Als wir ursprünglich mit Chemotherapie anfangen – das ist, glaube ich, das, worauf Sie anspielen –, wären Crizotinib, Ceretinib die Situation nach der Chemotherapie gewesen. Inzwischen würden wir sagen: Kinase-Inhibitoren auf jeden Fall an erster Stelle. Chemotherapie rutscht ganz nach hinten. Nachdem Sie die Nutzenbewertung zu Alectinib gemacht haben, ist Alectinib jetzt an erster Stelle und für uns in der rezidierten Situation im Moment auch die Therapie der Wahl. Das heißt, wenn einer Crizotinib bekommen hat, würden wir danach Alectinib einsetzen.

Wir haben versucht, das in unserer Stellungnahme deutlich zu machen. Wir finden es schwierig, Ceretinib im Moment als Vergleichstherapie allein anzusetzen, sondern wir hätten gedacht, dass man Alectinib nehmen muss, gerade wegen der hohen ZNS-Wirksamkeit. Dazu würden wir Ceretinib nicht an erster Stelle einsetzen, außer wenn es wegen Nebenwirkungen keine Alternative gibt. Deshalb glauben wir, wenn wir ganz auf dem neuen Stand sind, müsste man die Vergleichstherapie anpassen. Wir haben früher schon für die Leitlinien diskutiert, wo der Wert von Brigatinib ist. Das ist im Moment für uns ein anderer Punkt. Wir schauen, wann man eine Phase-II-Studie so ernst nehmen kann, dass man davon ausgehen kann, dass in Phase III dasselbe oder ein ähnliches Ergebnis herauskommt.

Die Ergebnisse, die Sie hier diskutiert haben, waren: Je besser die Gruppe auch molekular klinisch in Phase-II charakterisiert ist, umso höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass in Phase III dasselbe herauskommt. Das schlechte Beispiel ist Olaratumab, ein ganz buntes Spektrum Sarkome. Ich glaube, darin sind 17 oder 18 verschiedene Sarkom-Typen: In der Phase-II-Studie ist das Risiko relativ hoch, dass in Phase III nicht dasselbe herauskommt. So ist herausgekommen, dass der Unterschied nicht da ist. Bei Osimertinib ist es genau das Gegenteil: EGFR positiv, molekular auf eine Punktmutation charakterisiert, Phase III fast deckungsgleich mit Phase II.

Dasselbe haben Sie bei Blinatumomab: akute lymphatische Leukämie, junge Leute Anfang 30, rezidiert, refraktär, Phase III fast deckungsgleich mit Phase II. So haben wir uns mit dieser Phase-II-Studie erst einmal wohlgefühlt, weil sauber ALK-positiv charakterisiert, typisches klinisches Profil, tendenziell eher Nichtraucherin, sodass wir gedacht haben, damit kann man etwas anfangen. Deshalb würden wir sagen, dass bei rezidierten Patienten Brigatinib passt. Dann können wir uns klinisch entscheiden, ob Alectinib oder Brigatinib. Sie können kritisch fragen: Brauchen wir denn so viel Zeug?

Wenn Sie die letzte Anhörung zu Alectinib sehen, hatten wir festgeschrieben: Unter Alectinib gibt es 41 % der Patienten mit CTCAE-Grad 3/4-Nebenwirkungen. Das ist eine substanzielle Zahl. Insgesamt 11 % hatten die Studie wegen Nebenwirkungen abgebrochen. Das heißt, wir haben ordentlich Luft für eine zweite Substanz, weil es eine Gruppe von Patienten gibt, die Alectinib nicht tolerieren werden oder Kontraindikationen haben, zum Beispiel Hypertonie, sodass es nicht passt. Auch Photosensibilisierung ist für die Patienten sehr belastend. Für uns ist es im Moment ein Geschenk, dass wir bei Patienten, die über lange Zeit Crizotinib bekommen haben, jetzt formal zwischen Ceretinib, Alectinib und Brigatinib aussuchen können. Wir würden heute zwischen Alectinib und Brigatinib entscheiden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Eine Ergänzungsfrage von Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Sie sind auf sehr viele Aspekte eingegangen, auch auf die Therapieentscheidungen. Sie haben viele Fragen, die wir hatten, schon beantwortet. Sie empfehlen im Moment in Ihrer Leitlinie alternative ALK-Inhibitoren. Sie sind darauf eingegangen, dass die Zulassung auf die Secondline nach Crizotinib lautet. In der aktuellen Leitlinie vom letzten Dezember wird aber, wenn ich das nicht falsch gelesen habe, Alectinib ganz vorne empfohlen. Können Sie dazu noch etwas sagen? Hier haben wir die Situation nach Crizotinib, da ist es wegen der Zulassung klar.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das haben wir uns lange überlegt. In der Leitlinie steht, dass wir sagen: Wenn heute ein Patient in die Erstlinie hineingeht, würden wir Alectinib entsprechend der Zulassung an die erste Stelle setzen. Wir haben aber eine große Gruppe von Patienten, die mit Crizotinib über längere Zeit gut laufen und Nebenwirkungen tolerieren. Diese Situation haben wir auch im Mai 2019. Die haben nicht mit Alectinib angefangen. Es gab keinen Grund zu switchen, weil sie gut angesprochen und das Präparat gut vertragen haben. Wir müssen auch Ideen haben, wie wir mit diesen Patienten in der Zweit- und Drittlinientherapie umgehen. Um diese geht es uns hier. Da die aber so lange Remissionszeiten, so langes PFS auch unter Crizotinib als Gruppe von Patienten haben, ist es eine relevante Überlegung. Das Thema wird sich irgendwann erledigt haben, aber nicht heute.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Ich muss noch einmal ein wenig zurückgehen und eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Uns ist die Rationale für die Auswahl des Vergleichs noch nicht ganz klar geworden. Ihre Zulassungsstudie ist einarmig. Sie haben für den Vergleichsarm jedoch nur nach RCTs gesucht und auch jetzt für diese vorliegende Nutzenbewertung den Ceretinib-Arm aus der kon-

trollierten Studie ASCEND herangezogen. Für die EMA nehmen Sie aber bei dem MAIC im Vergleich zu den anderen Studien ASCEND-1 und ASCEND-2 vor. Warum? Liegt überhaupt eine vollständige Datenlage vor?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Herr Dr. Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Wir haben die Suche nach einer Studie mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf der Grundlage der Verfahrensordnung des G-BA durchgeführt, nach der indirekte Vergleiche zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Therapie dann durchgeführt werden sollen, wenn keine RCT in dem Anwendungsgebiet vorliegt. Daher haben wir nur nach RCTs als beste verfügbare Evidenz gesucht. Hierbei haben wir ASCEND-5 als einzige RCT im Anwendungsgebiet mit Ceretinib identifizieren können.

Die anderen beiden Studien, die Sie angesprochen haben, die bei der EMA eingereicht wurden, sind eine Phase-I- und eine Phase-II-Studie, die in dem Verlauf für das Zulassungsverfahren relevant waren. Wir haben uns aber aus den eben genannten Gründen dafür entschieden, nur nach RCT als bestverfügbare Evidenzen zu suchen, um einen indirekten Vergleich zwischen den Therapien durchführen zu können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Ossevorth, eine Nachfrage oder eine neue Frage? – Dann Herr Rieks, bitte.

Herr Rieks: Noch einmal zu Ihrer Argumentation: Die große Stärke eines RCTs liegt in der Strukturgleichheit der Behandlungsarme und in einer identischen Endpunkterfassung zwischen den Armen usw. Wenn man sich nur einen Arm dieser RCTs anschaut, geht diese ganze große Stärke verloren. In diesem Fall ist scheinbar die Wertigkeit dieses einen Armes so wie die einer normalen einarmigen Studie. Von daher hätten aus meiner Sicht auch andere einarmige Studien an dieser Stelle den gleichen Erkenntnisgewinn und den gleichen Stellenwert gehabt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Herr Hahn, bitte.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Sicher steht man vor der Frage, welche Evidenz man gerade miteinander vergleicht. Das Problem ist, dass wir bei einer Phase-III-RCT in Hinsicht des – –

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Hahn, ob Sie vielleicht das Mikrofon näher an sich heranziehen könnten? Wir haben leider eine schlechte Akustik in diesem Raum. Das wäre sehr freundlich. – Danke schön.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Ich beginne noch einmal. Sie haben gerade ausgeführt, dass der eigentliche Vorteil einer RCT die ausbalancierte Verteilung der Patienten auf die Studienarme ist. Demgegenüber hat eine RCT, insbesondere eine Phase-II-Studie, den Vorteil, dass das Patientenkollektiv besser beschrieben ist. Es ist umfangreicher. Die Erhebung der Wirksamkeitsendpunkte ist dort in einem anderen Niveau operationalisiert worden. Wir hatten das Problem: Hätten wir alle drei Studien, die Sie angesprochen haben, als Vergleichstherapie gewertet, hätten wir eventuell nicht so gut matchen können, weil wir nicht sicherstellen können, dass insbesondere in den Phase-I- und -II-Studien genug Matching-Faktoren erhoben wurden, zumal wir in unserer Studie, in unserem indirekten Vergleich den Matching-Faktor Ethnie hinzugenommen haben, da es zumindest in der Literatur abweichend zur Expertenmeinung ein zusätzlicher Risikofaktor für das Outcome ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Ich habe noch eine andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Für den matching-adjustierten indirekten Vergleich liegen für den EORTC QLQ-C30 nur unvollständige Daten vor. Nur drei der acht Domänen, der Morbi-Domäne, sind beantwortet bzw. herangezogen worden, und nur drei der sechs Domänen der Lebensqualität gingen in den direkten Vergleich ein. Für die übrigen Endpunkte haben Sie im Modul 1 die entsprechenden Werte kommentarlos ergänzt. Können Sie uns erklären, warum Sie das gemacht haben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Es ist richtig, dass wir nur für die von Ihnen genannten drei Symptomskalen und drei Lebensqualitätsskalen einen matching-adjustierten indirekten Vergleich durchgeführt haben. Der Grund hierfür liegt darin, dass in der Studie ASCEND-5 nur für diese Skalen entsprechend Kaplan-Meier-Kurven dargestellt waren, die notwendig sind, damit wir daraus Daten extrahieren können, um diese mit den Daten aus der Brigatinib-Studie vergleichen zu können. Daher haben wir Time-to-event-Analysen für diese sechs Endpunkte durchgeführt, und wir haben einen historischen Vergleich mit der Berechnung von Odds Ratios für die übrigen Endpunkte durchgeführt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage zur Ceretinib-Dosierung in der ASCEND-5-Studie. Da wurde noch die höhere Dosierung unabhängig von nüchtern verwendet. Inzwischen wurden 450 mg reduziert, hauptsächlich wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen. Meine Frage ist: Da eine höhere Dosierung verwendet wurde, als jetzt in der Praxis eingesetzt wird, und man bei ihrem Vergleich einen Nachteil hat – Sie sehen bei den schweren UEs einen Vorteil für Brigatinib und einen Nachteil für Ceretinib. Könnte es da zu einer Verzerrung kommen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Hahn.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Bei den indirekten Vergleichen ist es grundsätzlich so, dass eine Verzerrung nicht ausgeschlossen werden kann. Bei der Dosisanpassungsstudie für Ceretinib haben wir das Problem, dass das eine Pharmakogenetik-Studie ist. In unserer Indikation wurden keine Wirksamkeitsendpunkte erhoben. Die Fallzahl war extrem gering. Auch die Nachbeobachtungszeit war sehr gering, sodass man grundsätzlich hinterfragen kann, ob insbesondere die Sicherheitsparameter dort aufgrund der geringen Fallzahl und der geringen Nachbeobachtungszeit valide erhoben werden konnten. Wenn man sich die Safety anschaut und vielleicht darauf hinaus will, etwas seltenere Ereignisse zu erfassen, wäre eine entsprechende Fallzahl und Laufzeit der Studie notwendig.

Objektiv gesehen kann es sein, dass eine niedrigere Dosis zu einer geringeren Safety-Belastung führt. Ich würde mir aber nicht zutrauen, das aus der Dosisanpassungsstudie von Ceretinib vorbehaltlos zu schließen. Insbesondere für einen indirekten Vergleich hat sich diese Studie leider aufgrund ihres Designs und ihrer frühen Phase nicht geeignet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, eine ergänzende Frage?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Sie haben jetzt eine Frage beantwortet, die das IQWiG gestellt hat, wenn ich das richtig verstanden habe, warum Sie die ASCEND-8-Studie nicht berücksichtigt haben, dass da nur für einen Teil der Endpunkte Daten wären, keine Wirksamkeitsendpunkte usw. Meine Frage war aber eigentlich eine andere. Meine Frage war: Gibt es eine systematische Verzerrung über die Verzerrung hinaus, die MAIC generiert, durch die Tatsache, dass dort eine höhere Dosis von Ce-

retinib als die in der Praxis eingesetzte verwendet wurde, weil wir gegen etwas vergleichen, bei dem die Dosis wegen Safety-Problemen reduziert wurde? Wenn ich mit der alten, höheren Dosis vergleiche, liegt der Schluss nahe, dass möglicherweise dadurch in einem Vergleich mit allen Unsicherheiten Safety-Vorteile künstlich erzeugt werden, die es in der Wirklichkeit nicht gibt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Hahn.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Die Dosisreduktion bei Ceretinib hatte eine Intention. Die Intention war, wie Sie richtig angemerkt haben, dass das Nebenwirkungsprofil als nicht angemessen oder günstig erachtet wurde. Insofern ist anzunehmen, dass sich das Nebenwirkungsprofil verbessert, wenn die neue Dosierung korrekt oder erfolgreich ist. Wäre das so, könnte man durchaus von einer systematischen Verzerrung zugunsten von Brigatinib ausgehen. Allerdings würde ich aus der ASCEND-8-Studie nicht schließen können, dass sich das Nebenwirkungsprofil nachhaltig und belastbar reduziert hat. Man müsste eventuell bei den Klinikern fragen, ob sie Erfahrungen haben, ob sich das durch die Dosisanpassung deutlich reduziert hat. Wenn das so wäre, müsste man, was das Nebenwirkungsprofil betrifft, in dem indirekten Vergleich eher von einer Überschätzung bzw. einer Unterschätzung des Nachteils von Ceretinib gegenüber Brigatinib ausgehen. Allerdings muss ich noch einmal betonen, dass wir diese mögliche Verzerrung nicht bewusst herbeigeführt hätten. Wir hätten es gern gegen die niedrigere Dosis evaluiert. Allerdings war das mit der Studie, die einzig und allein zur Verfügung stand, nicht möglich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Vielen Dank. – Ich möchte ergänzen, dass in der Studie ASCEND-8 nicht nur keine Wirksamkeitsendpunkte für die vorliegende Indikation untersucht wurden, sondern auch keine separaten Auswertungen bezüglich der Sicherheitsendpunkte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Ossevorth, bitte.

Frau Ossevorth: Da bietet sich mir die Frage an: Auf der Patientenkarte, die mit der Behandlung von Brigatinib vorgeschrieben ist, wird explizit auf das Risiko für frühe Lungenschädigungen hingewiesen, Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung. Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und an die Kliniker ist: Wie schätzen Sie den Stellenwert dieser Nebenwirkungen ein?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Prof. Dr. Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Die Patentengruppe mit EML4-ALK-Translokation ist eine relativ kleine Gruppe. Selbst sehr große Zentren sehen maximale Patientenkohorten über Jahre im niedrigen zweistelligen Bereich. Das ist eine sehr individualisierte personalisierte Medizin, die wir heutzutage bei diesen Patienten machen können. Die Frage von Ihnen ist: Ist die Vergleichstherapie mit Ceretinib nebenwirkungsreicher – Ceretinib versus Brigatinib –, und hat Brigatinib ein besonderes Signal bei Pneumonitis?

Dazu muss man zwei Dinge wissen: Erstens ist die Langzeittherapie dieser Patienten eine orale Langzeittherapie über viele Jahre. Die Patiententoleranz oder die Therapieadhärenz geht über die Nebenwirkungsarmut des entsprechenden Präparats. Da sehen wir bei Brigatinib im Vergleich zu Ceretinib deutliche Vorteile, weil das nebenwirkungsärmer ist. Zweitens hat Pneumonitis als Komplikation einen wichtigen genetischen und vor allen Dingen bevölkerungsepidemiologischen Hintergrund. Das findet sich deutlich häufiger in Ostasien, als es bei uns der Fall ist. Die Sensibilisierung

gegenüber diesen Komplikationen ist mittlerweile bei uns in Mitteleuropa deutlich besser geworden. Die Pneumonitis-Komplikation tritt auf.

Wenn ich das zusammenfassen darf, ist es so, dass wir bei diesen Patienten, weil sie sehr lange leben können, mit verschiedenen Tyrosinkinase-Inhibitoren notwendigerweise verschiedene Präparate haben müssen. Wir verstehen erst jetzt – das ist für Sie vielleicht wichtig –, dass es bestimmte Resistenzmechanismen gibt und dass wir heutzutage biomarkergetriebene Ansätze bei Patienten mit diesen kleinen Fallgruppen haben wollen, zum Beispiel p53-Aberrationen oder Varianten beim EML4-ALK-Translokationsmuster. Das wissen wir erst seit Kurzem. Diese neuen Methoden werden in Zukunft dazu führen, in welcher Form wir welche Sequenz von Therapeutika zum Einsatz bringen. Auch wenn sie nebenwirkungsreicher sein können, werden sie trotzdem noch einen Stellenwert nach Vergleichen der besser verträglichen Therapie haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Kretz.

Herr Dr. Kretz (Takeda): Ich würde gern noch einmal auf die anfänglich eintretenden pulmonalen Ereignisse eingehen und dazu Stellung nehmen. Wie der Name EOPEs (early onset pulmonary events) sagt, treten diese Ereignisse in der Anfangszeit der Behandlung auf, nach ungefähr zwei bis vier Tagen. Die Ereignisse sind nicht sonderlich häufig. Bei den 222 behandelten Patienten in der ALTA-Studie ist es bei 14 Patienten aufgetreten, sieben Patienten konnten weiter mit Brigatinib behandelt werden. Wie anfangs der Anhörung schon besprochen wurde, bringt jeder ALK-Inhibitor sein gewisses individuelles Sicherheitsprofil mit. Das bringt Brigatinib auch mit sich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Kretz. – Frau Müller noch einmal, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage an Herrn Prof. Grohé. Sie haben ausgeführt, wie Sie aus der klinischen Erfahrung Brigatinib bezüglich der Nebenwirkungen sehen. Sie haben sich auch zu Ceretinib geäußert. Auf welche Ceretinib-Dosierung haben Sie sich bei Ihrer Äußerung bezogen, auf die 750-mg- oder auf die 450-mg-Dosis? Ich frage noch einmal, weil ich bisher noch keine Antwort bekommen habe: Sehen Sie Unterschiede in der klinischen Praxis, auch wenn es jetzt vielleicht nicht mehr so häufig eingesetzt wird, zwischen diesen beiden Dosierungen bezüglich der Nebenwirkungen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Prof. Dr. Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Ceretinib ist in der Altsubstanz – ob Sie die alte Standarddosierung nehmen oder die, die wir in Studien genutzt haben, oder jetzt die aktualisierte Form – die nebenwirkungsreichere Substanz im Sinne von alltäglichen Beschwerden des Patienten in unseren Händen. Das ist etwas, was berücksichtigt und bei diesen Patienten entsprechend durch flankierende Maßnahmen gehandhabt werden kann. Die Sequenz der Resistenz und des Therapieversagens hat aber weiterhin einen Stellenwert für Ceretinib bei Patienten mit dieser Translokation. Brigatinib hat in unseren Händen weniger Nebenwirkungen als die alltäglichen Komplikationen, die wir bei Ceretinib sehen. Ob Sie 450 mg oder 600 mg oder teilweise 750 mg Ceretinib nehmen, hängt davon ab, welche Gesamtsituation der Patient gerade erleidet, ob er das erste, zweite oder dritte Rezidiv hat und Sie froh sind, dass Sie trotzdem Tyrosinkinase-Inhibition weiterhin als therapeutisches Konzept machen können, statt Standard platinhaltiger Dublette. Insofern ist das für die Gesamtsituation im Jahr 2019 so, dass jede dieser Substanzen noch einen Stellenwert hat. Es kommt auf die individuelle Sequenz, das Resistenzmuster des Patienten und sein Progressionsverhalten an.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller hat noch eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Ich habe immer noch nicht verstanden, ob sich die beiden Dosierungen unterscheiden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Prof. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Empfehlung ist zurzeit, mit der 450-mg-Dosierung zu beginnen. Wenn es gut toleriert wird und die Wirksamkeit nicht perfekt ist, kann man es steigern.

Frau Dr. Müller: Ich nehme an, wegen der Nebenwirkungen und nicht wegen der Wirksamkeit.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Nebenwirkungen sind bei Ceretinib heftig. Das ist sehr belastend. Deshalb ist zurzeit die niedrigere Dosierung zu Beginn die von uns empfohlene. Wenn es der Patient gut toleriert, hat man Spielraum.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Rieks, bitte schön.

Herr Rieks: Ich habe eine Frage zu den Operationalisierungen der Patientencharakteristika, für die gematcht wurde, und da konkret zur Anzahl der Vortherapien. Frau Müller hat es gesagt. Es gibt zwischen den Studienarmen deutliche Unterschiede hinsichtlich der Anzahl der Vortherapien. Beispielsweise hatten im Brigatinib-Arm 25 % der Patienten nur eine Vortherapie, während das im Ceretinib-Arm lediglich ein Patient war. Gematcht wurde für den Anteil Patienten mit drei oder mehr Vortherapien. Dadurch wird nicht zwischen Patienten mit einer oder zwei Vortherapien unterschieden. Die Information, dass Patienten im Brigatinib-Arm deutlich häufiger nur eine Vortherapie hatten, geht verloren. Wäre nicht auch ein Vorgehen möglich gewesen, bei dem man für die genaue Anzahl Vortherapien gematcht hätte, dass man für alle drei Ausprägungen jeweils eine, zwei, drei oder mehr Vortherapien gematcht hätte?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Hahn.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Theoretisch ist das denkbar. Das Problem bei den matching-adjustierten Vergleichen ist allerdings, dass Sie eventuell die effektive Fallzahl aus dem Brigatinib-Arm reduzieren. Das heißt, Sie reduzieren die Power eines indirekten Vergleichs, der grundsätzlich systembedingt nicht sehr hoch ist. Das bedeutet, dass wir dazu gezwungen waren, eine gewisse Clusterbildung vorzunehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, würde ich Ihnen, Herr Dr. Ratsch, die Gelegenheit geben, unter dem Eindruck der Diskussion noch einmal zusammenzufassen.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Vielen Dank für die angeregte Diskussion, die ich gern noch einmal kurz zusammenfasse und aus unserer Sicht die wichtigsten Punkte erwähne. Ich denke, wir alle sehen die hohe Dynamik in diesem Therapiegebiet und erkennen die unterschiedlichen Herausforderungen, die damit einhergehen, sowohl für die Studienplanung als auch die Interpretation der Ergebnisse. Ich glaube, der Vorteil, den dieser Fortschritt in der Arzneimittelentwicklung und diese hohe Dynamik für die Patienten mit sich gebracht haben, ist offensichtlich. Die Prognose der Betroffenen hat sich dank der neuen Arzneimittel mit Sicherheit weiter verbessert. Wir sind davon überzeugt, dass Brigatinib mit seiner sehr guten Wirksamkeit, sowohl der systemischen als auch der intrakraniellen Wirksamkeit, als

ein entscheidender neuer Baustein etwas dazu beitragen kann. Das haben insbesondere die vergleichenden Daten gezeigt und aus unserer Sicht bewiesen, dass gegenüber Ceretinib beträchtliche und erhebliche Effekte zu verbuchen sind, die sich aufgrund der Studiensystematik und der Vergleichssystematik schwer quantifizieren lassen. Aus unserer Sicht gibt es allerdings einen Zusatznutzen für die Patienten. Wir sind davon überzeugt, dass Brigatinib hilft, den noch bestehenden Bedarf in diesem Therapiegebiet zu decken, und entscheidend zur Verbesserung der Prognose der Patienten beiträgt. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Damit kommen wir zum Schluss unserer Anhörung. Ich möchte mich herzlich bei Ihnen bedanken. Sie können sicher sein, dass alles, was hier erörtert worden ist, in die weitere Diskussion einfließt. – Hiermit schließe ich die Anhörung und wünsche Ihnen einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 10:47 Uhr