

Mündliche Anhörung



gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Brigatinib (D-542)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. September 2020
von 11:03 Uhr bis 11:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Takeda GmbH**:

Herr Dr. Hahn
Herr Dr. Granold
Herr Dr. Ratsch
Herr Ackermann

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

Herr Kuerschner
Herr Ucur

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

Herr Dr. Penske
Herr Derkum

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH**:

Herr Henk
Frau Greßmann

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

Frau Engelbach
Frau Dr. Bayer

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

Frau Schmidt
Frau Gerpheide

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

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

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:03 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich hoffe, Sie verstehen mich gut. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Brigatinib, Anwendungsgebiet Behandlung des fortgeschrittenen ALK-positiven NSCLC. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Takeda GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sowie die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft in einer gemeinsamen Stellungnahme, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Pfizer Pharma GmbH, die Roche Pharma AG und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen wieder Wortprotokoll; deshalb muss ich zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein: Herr Dr. Hahn, Herr Dr. Granold, Herr Dr. Ratsch und Herr Ackermann, für die DGHO müsste Herr Professor Wörmann da sein, er war eben schon da, ist jetzt auch noch da und Herr Professor Griesinger, von Pfizer Herr Kuerschner und Herr Ucur, für Boehringer Herr Dr. Penske und Herr Derkum, von medac Herr Henk und Frau Greßmann, von Roche Frau Engelbach und Frau Dr. Bayer, von Bristol-Myers Squibb Frau Schmidt und Frau Gerpheide und vom vfa wieder Herr Dr. Rasch; der war eben schon da und ist immer noch da. – Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte in der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen und dann würden wir in die bekannte Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Takeda? – Herr Dr. Ratsch, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Gremiums! Es freut uns sehr, heute zur Nutzenbewertung von Brigatinib Stellung nehmen zu können. Bevor ich anfangen möchte, ich Ihnen kurz meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir im Raum sitzen. Direkt neben mir sitzt Herr Peter Ackermann; er verantwortet die Nutzenbewertung von Brigatinib im Bereich Health Technology Assessment, daneben Herr Dr. Hahn; er vertritt die Statistik. Ganz links im Raum sitzt Herr Dr. Matthias Granold, er ist für das Medical Writing und für medizinische Inhalte zuständig. Mein Name ist Dr. Boris Ratsch, und ich leite die Market-Access-Abteilung der Onkologie bei Takeda.

Seit 2019 erweitert Brigatinib das therapeutische Spektrum für die Behandlung des ALK-positiven NSCLC in der Zweitlinie. Die Erfahrungen zu Brigatinib in der Praxis bestätigen seither die besondere Wirksamkeit und die sichere Anwendung. Am 1. April 2020 wurde Brigatinib in der EU zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem ALK-positivem nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom zugelassen, die zuvor nicht unter einem ALK-Inhibitor behandelt wurden.

Zur Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie ALTA-1L vor, welche Brigatinib mit Crizotinib vergleicht. Eine Besonderheit dieser Studie ist der Einschluss von Chemotherapie-vorbehandelten Patienten, wodurch der Versorgungsalltag in Deutschland adäquat abgebildet wird; denn eine relevante Anzahl ALK-positiver NSCLC-Patienten erhält als Primärbehandlung eine

Chemotherapie und somit keine zielgerichtete Behandlung. Die Ergebnisse der Studie ALTA-1L zeichnen ein eindrucksvolles Bild der Wirksamkeit und Sicherheit von Brigatinib, da sich der konsistente Behandlungsvorteil von Brigatinib in allen Nutzenkategorien widerspiegelt.

In Bezug auf die vorliegende Nutzenbewertung möchte ich auf zwei Punkte näher eingehen, die bedeutende Rolle von ZNS-Metastasen für Behandler und Patienten sowie deren Einfluss auf die Studienergebnisse und die bisher im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht erreichten Vorteile in den patientenberichteten Endpunkten, insbesondere der Lebensqualität. Das ALK-NSCLC ist durch einen besonders hohen Metastasierungsgrad im Gehirn gekennzeichnet, der von 30 Prozent zur Diagnosestellung im Laufe der Erkrankung auf bis zu 70 Prozent ansteigen kann. Hirnmetastasen stellen eine besondere klinische Herausforderung dar, sind häufige Ursache erkrankungsbedingter Mortalität und Morbidität und können die Lebensqualität der betroffenen Patienten erheblich einschränken.

Brigatinib zeichnet sich durch eine besonders hohe ZNS-Gängigkeit aus, was sich auf gleich mehrere Endpunkte positiv auswirkt. Für Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn konnte ein signifikanter Überlebensvorteil nachgewiesen werden. Das Risiko für diese Patienten, zu versterben, ist um mehr als die Hälfte reduziert. Diese Patienten wiesen auch eine signifikante und dramatisch höhere interkraniale Ansprechrate mit einer Odds-Ratio von 11,75 im Vergleich zu Crizotinib auf. Dies entspricht einem dramatischen Effekt. Die ZNS-Wirksamkeit zeigte sich ebenfalls für die Gesamtpopulation. Sowohl Patienten mit Hirnmetastasen zu Studienbeginn als auch Patienten ohne Hirnmetastasen profitieren signifikant von der Behandlung mit Brigatinib. So war das Risiko für eine Krankheitsprogression im ZNS in der Gesamtpopulation signifikant um 70 Prozent reduziert. Auch die Patienten ohne Metastasen zu Baseline profitierten von der hohen ZNS-Aktivität von Brigatinib. Unter Crizotinib entwickelten 16 Patienten Metastasen, wohingegen es unter Brigatinib nur fünf waren; und das trotz der mehr als doppelt so langen Nachbeobachtungszeit. Auch aus direkter Patientensicht weist Brigatinib in der Gesamtpopulation zahlreiche Vorteile gegenüber Crizotinib auf, wie insbesondere aus dem mit dem EQRTC QLQ-C30 erfassten patientenberichteten Endpunkt hervorgeht.

Es zeigen sich signifikante Unterschiede zugunsten von Brigatinib in der Kontrolle der patientenberichteten Symptome Fatigue, Übelkeit und Erbrechen, Appetitverlust sowie Verstopfung. In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergeben sich Vorteile im globalen Gesundheitszustand/Lebensqualität, der emotionalen Funktion und der sozialen Funktion. In Anbetracht steigender Therapiedauern und ALK-Inhibitoren gewinnen die Erhaltung der Lebensqualität unter der Therapie und die Verträglichkeit weiter an Bedeutung.

Brigatinib weist ein deutlich günstigeres Sicherheitsprofil im Vergleich zu Crizotinib auf, welches sich in einer statistisch signifikanten Reduktion der UE-Gesamtrate und einer deutlich höheren Anzahl an positiven und statistisch signifikanten Effekten bei unerwünschten Ereignissen auf SOC- und PT-Ebene zeigte. Brigatinib verringert insbesondere das Risiko für Augenerkrankungen, gastrointestinale unerwünschte Ereignisse wie Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen und Verstopfung.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Studienergebnisse eine konsistente Überlegenheit von Brigatinib gegenüber Crizotinib in den Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit zeigen. Eine derartige Verbesserung in der Mortalität und Lebensqualität wurde im vorliegenden Anwendungsgebiet im Vergleich zu Crizotinib bisher nicht erreicht und stellt für die Patienten Anfang 50, im Berufsleben stehend, eine Familie versorgend, einen bedeutenden Fortschritt dar. Deshalb ist für die Gesamtpopulation aus Sicht von Takeda ein Zusatznutzen mit dem Ausmaß „beträchtlich“ gerechtfertigt. – Ich bedanke mich für die Aufmerksamkeit und freue mich auf die anschließende Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Ratsch, für diese Einführung. – Die erste Frage geht an die klinischen Experten. Sie haben es gerade angesprochen, Patientenpopulation. Das IQWiG sieht infolge von Subgruppeneffekten beim Endpunkt Gesamtüberleben eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für die Patienten mit bzw. ohne Hirnmetastasen zu Studienbeginn vor. Deshalb die Frage: Wie ist der Einfluss der hohen Cross-Over-Rate in ALTA-1L auf die Ergebnissicherheit bzw. auf das Gesamtüberleben zu beurteilen? Dann die entscheidende Frage an die Kliniker: Inwieweit sind die beiden Patientengruppen im Hinblick auf die klinische Praxis zu differenzieren?

Zweiter Punkt, der mich von den Klinikern interessieren würde: Der Endpunkt „Zeit bis zum ZNS-Progress“ wurde laut Dossier explorativ auf Basis des radiologischen Nachweises der Progression und/oder der Neubildung von ZNS-Metastasen per RECIST-Kriterien erhoben. Hier stellt sich die Frage, wie der Stellenwert des beschriebenen Endpunkts in der vorliegenden Indikation zu bewerten ist. Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Bei den vorliegenden Daten zum Gesamtüberleben haben wir nur vorläufige Ergebnisse vorliegen. Haben Sie schon ein Gefühl, wann finale Daten zum Gesamtüberleben konkret vorgelegt werden können? Aber zunächst würde ich die beiden Fragen an die Kliniker stellen wollen: praktische Relevanz der Differenzierung der beiden Patientengruppen und dann Relevanz „Zeit bis zum ZNS-Progress“. Wer möchte beginnen? – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen, aber Frank, du kannst gleich direkt ergänzen. – Ich fange ausnahmsweise mit einer Patientengeschichte an. Wir haben im Juni aus der Neurologie der Charité eine Patientin bekommen, eine Ärztin, Anfang 60, die einen Krampfanfall und eine Schluckstörung hatte, und zwar weicht die Zunge nach links, sie kann die Zunge kaum noch bewegen. Die haben zehn kleine Hirnmetastasen festgestellt. Dann ist sie gestaged worden, es kam heraus, dass sie Lebermetastasen und einen Lungenherd hat, der nicht groß ist. Die Biopsie hat ergeben, dass es sich um ein ALK-positives Lungenkarzinom handelt. Das ist das typische Bild, das wir haben. Es ist mit einem ALK-Inhibitor angefangen worden, und bei einer Kontrolle nach drei Monaten sind keine Hirnmetastasen mehr nachweisbar. Ich sage das ausnahmsweise so, um deutlich zu machen, dass das für uns wirklich ein Thema ist. Es ist ein sehr belastendes Thema, hier natürlich noch etwas mehr, weil einem eine ärztlich tätige Kollegin emotional vielleicht noch ein wenig nähersteht.

Auf Ihre Fragen bezogen, Herr Hecken: Grundsätzlich macht es einen Unterschied, ob ZNS-Metastasen da sind oder nicht, aber beim ALK-positiven Lungenkarzinom ist das leider eine absolut typische und sehr häufige Komplikation. Deshalb glaube ich, dass das ein wenig wie in der vorherigen Anhörung ist. Ich persönlich würde fast behaupten, dass, wenn die Patienten lange genug leben, wahrscheinlich alle irgendwann eine Hirnmetastasierung haben. Das heißt, es hängt jetzt eher davon ab, ob man früh schaut, wie empfindlich man schaut und ob man später schaut.

Ganz konkret zu Ihrer Frage: Die haben wir auch schon in den Vorverfahren diskutiert. Es geht einmal darum, ob Hirnmetastasen gut ansprechen; das tun sie offensichtlich unter Brigatinib, aber es verhindert wohl auch das Auftreten von Hirnmetastasen, was vielleicht für diese Patienten ein noch höherer Wert ist, weil es eine dramatische Veränderung der Lebensqualität ist. Da die Gruppen hier nicht präspezifiziert sind, was den Endpunkt Sterblichkeit angeht, finde ich die Subgruppenanalyse wieder interessant, aber letztlich nicht entscheidend für das Verfahren hier. Wir haben eigentlich die Situation, und das ist fast eine Luxussituation, dass wir mit Alectinib und Brigatinib zwei hochwirksame ALK-Inhibitoren haben, die beide das Auftreten von Hirnmetastasen verhindern. In beiden Studien sind nicht RANO-Kriterien eingesetzt, sondern RECIST-Kriterien angewendet worden. Beide sind relativ gut ver-

träglich, und beide sind wirksamer als Crizotinib. Beide sind aber auch chemisch nicht in dieselbe Substanzklasse einzuordnen. Sie sind nicht komplett identisch, deshalb ist auch das Nebenwirkungsspektrum der beiden Substanzen unterschiedlich.

Für die Kliniker ist das hochwichtig, weil wir sehen, dass es immer wieder Patienten gibt, die eines von den bisher drei Präparaten – ich glaube, jetzt Alectinib oder Brigatinib – nicht gut vertragen, zum Beispiel, dass Patienten eine Erhöhung von Leberwerten haben, wo man nicht weitermachen kann, oder Myalgien entwickeln. Insofern ist das für uns eine angenehme Luxussituation. Da es bisher keine direkt vergleichenden Studien gibt, würden wir zurzeit die beiden identisch werten, und zwar sowohl in der Wirksamkeit direkt auf den Tumor als auch auf ZNS-Metastasen und den dritten Punkt auf die Verhinderung von ZNS-Metastasen. – Frank, jetzt darfst du weitermachen.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Nur noch ergänzend: Die meisten Patienten mit einem ALK-positiven Tumor haben eigentlich immer die diffuse zerebrale Metastasierung. Die zerebral wirksamen Substanzen sind deshalb so wichtig, weil man damit eine Ganzhirnbestrahlung, die erwiesenermaßen neurokognitive schwere Nebenwirkungen auslöst, verhindern, verzögern kann. Irgendwann kann es natürlich sein, dass trotzdem bestrahlt werden muss, aber dann eben zu einem späteren Zeitpunkt. Deshalb sind diese ZNS-wirksamen Substanzen für uns als Kliniker besonders wichtig. Ich denke, der Fall von Herrn Wörmann ist ein ganz eindrucksvoller, der aber keine Seltenheit ist, sondern diese Patienten werden tagtäglich genau mit dieser Situation diagnostiziert.

Ich will vielleicht noch einen Punkt nennen: Wir haben keinen direkten Vergleich zu Alectinib, was derzeit der Standard ist. Vielleicht kommen wir noch einmal auf CRISP zu sprechen. Da kann ich noch Daten liefern, wie hoch der Anteil jetzt ist, aber dass wir in der Subgruppe der ZNS-metastasierten Patienten einen OS-Vorteil sehen, das haben wir bisher noch nicht gesehen. Insofern ist das, glaube ich, ein wesentlicher Punkt, der für den Wert und für die hohe Effektivität von Brigatinib spricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Jetzt habe ich Herrn Ackermann von Takeda. Bitte schön, Herr Ackermann.

Herr Ackermann (Takeda): Zur Frage, wann weitere OS-Daten vorliegen werden: Ein weiterer Datenschnitt ist nach 150 OS-Events geplant. In der Hauptanalyse vom Juni 2019 sehen wir rund 70 OS-Events. Wir sehen aktuell noch eine Verlangsamung der Eventrate. Daher können wir zum genauen Zeitpunkt keine Aussage treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ackermann. – Jetzt Herr Lenzen vom GKV-SV, danach Frau Wenzel-Seifert von der KBV. – Herr Lenzen, bitte.

Herr Dr. Lenzen: Meine Frage richtet sich an die Kliniker, aber auch an den Hersteller. Gibt es einen Unterschied zwischen der Wirkung auf bestehende Hirnmetastasen und dem Verhindern des Auftretens neuerer Metastasen? In dem Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress müssten beide Ereignisse erfasst sein, und wir sehen hier, zumindest auf das OS bezogen, den Vorteil nur in der Gruppe, die zu Beginn schon Hirnmetastasen hatte, obwohl die vergleichsweise im Vergleich zu denen, die keine Metastasen hatten, wenig Power beisteuert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lenzen. – Wer möchte? – Herr Wörmann oder Herr Griesinger? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vorsichtig aus klinischer Sicht antworten. – Ich habe ein wenig die Sorge, dass es hier ein Phänomen gibt, das wir bei anderen Präparaten auch gesehen haben, dass sich ein OS-Vorteil zuerst bei den Patienten mit der schlechteren Prognose zeigt und dass die mit einer ohnehin sehr guten Prognose, das sind die ALK-Positiven inzwischen, unter einem ALK-Inhibitor deutlich mehr Zeit und Events brauchen, um einen Unterschied zu erfassen. Patienten mit einer sehr fortgeschrittenen Erkrankung, das wäre eine ausgedehnte ZNS-Metastasierung, wären zunächst für uns die mit der schlechteren Prognose. Aber das ist eine Spekulation. Das wäre eine Erklärung, warum in der Gruppe ein Unterschied auch bei wenigen Ereignissen insgesamt schon signifikant sein kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich habe keine Ergänzung. Ich will vielleicht darauf hinweisen, dass sich der Überlebensvorteil, der sich in der ALEX-Studie nach der medianen Nachbeobachtungszeit andeutet, erst über drei oder vier Jahre abzeichnet. Das heißt, wir brauchen einen langen Atem, bis wir Überlebensvorteile bei diesen Substanzen nachweisen können, weil die Patienten mit diesen hochwirksamen Substanzen sehr lange leben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Granold von Takeda, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Granold (Takeda): Ich würde gern Ihre Frage zum ZNS-Progress beantworten. In diesem Endpunkt haben wir keine Effektmodifikation gesehen. Das heißt, sowohl Patienten mit als auch Patienten ohne Hirnmetastasen profitieren von einer Behandlung mit Brigatinib. Wir haben bei den Patienten mit Hirnmetastasen gesehen, dass 17 Patienten im Brigatinibarm bzw. 20 Patienten im Crizotinib-Arm einen ZNS-Progress zeigten. Allerdings muss hier die deutlich längere Beobachtungszeit unter Brigatinib berücksichtigt werden. Ob es sich hierbei um einen Progress bestehender Hirnmetastasen oder um das Auftreten neuer ZNS-Läsionen handelt, lässt sich nicht sagen. Bei Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline sehen wir fünf Ereignisse im Brigatinib-Arm und 16 Ereignisse im Crizotinib-Arm. Das heißt, hier zeigt sich auch ein Vorteil zugunsten von Brigatinib. Insgesamt war die Zeit bis zum ZNS-Progress unter Brigatinib um mehr als 70 % in beiden Subgruppen statistisch signifikant reduziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Lenzen mit einer Rückfrage an Sie, Herr Granold. – Herr Lenzen bitte, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Lenzen: Vielen Dank erst einmal an die Kliniker und auch an den Hersteller. Die Zahlen, die Sie zuletzt genannt haben, diese fünf bis 16 Ereignisse, worauf beziehen die sich genau? Bezieht sich das auf die Gesamtpopulation oder auf die Patienten, die zu Beginn noch keine Metastasen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lenzen. – Herr Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Bei diesen Patienten handelt es sich um Patienten, die zu Beginn keine Metastasen hatten, das heißt 5 Patienten im Brigatinibarm bzw. 16 Patienten im Crizotinib-Arm haben neue ZNS-Läsionen entwickelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Lenzen? Ja? Okay, ich sehe es. – Jetzt Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Wenzel-Seifert, dann Frau Nink vom IQWiG. – Frau Wenzel von der KBV.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte auch zu diesen Zahlen nachfragen. Habe ich das richtig verstanden, dass dieser Unterschied von fünf zu 16 auch statistisch signifikant ist?

Und die zweite Frage – –

(Zuruf)

Oder bleiben wir erst mal bei der ersten Frage.

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

Herr Dr. Granold (Takeda): Wie schon gesagt, gibt es für diesen Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress keine Effektmodifikation. Das heißt, wir haben in beiden Subpopulationen, das heißt, der Patienten mit und der Patienten ohne Metastasen zu Baseline statistisch signifikante Effekte. Wir haben ein Hazard Ratio von unter 0,3. Wenn Sie mir kurz Zeit geben, kann ich gerne die genauen Effektschätzer nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe das immer noch nicht ganz verstanden. Ich habe es im Dossier gesucht und nicht so richtig gefunden. Gibt es tatsächlich diese Zahlen im Dossier vom erstmaligen Auftreten von Hirnmetastasen bei Patienten, die vorher keine hatten, und sind das gesonderte Zahlen, die man betrachten kann? Es ist gerade erwähnt worden, dass das ein relativ wichtiger Endpunkt ist. Bis jetzt habe ich nur diese Zeit bis zum ZNS-Progress, der beides umfasst. Es geht jetzt wirklich um diese einzelne Fragestellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Wenzel. – Herr Granold noch mal.

Herr Dr. Granold (Takeda): Es ist so, dass gemäß der Dossievorlage die Ergebnisse der Subgruppenanalyse nur dann im Dossier darzustellen sind, wenn eine Effektmodifikation vorliegt. Da das nicht der Fall war, befinden sich die Ergebnisse im Anhang zu Modul 4 B. Dort können sie gefunden werden. Ich habe jetzt auch die Zahlen vorliegen. Das Hazard Ratio für die Subgruppe der Patienten ohne Hirnmetastasen zu Baseline liegt bei 0,258 zugunsten von Brigatinib. Der p-Wert liegt bei 0,0068. Das heißt, wir haben uns hier an die Dossievorlage gehalten, und diese Analysen können dem Anhang zu Modul 4 B entnommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Granold. – Frau Wenzel?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank, das beantwortet meine Frage. – Ich hatte noch eine zweite Frage zu dem OS-Vorteil in der Gruppe der Patienten, die bereits vorbestehende Metastasen haben, wie man das interpretieren kann. Lässt sich das auch interpretieren oder zurückführen – das ist jetzt eine Frage an die Kliniker – auf die besondere Wirksamkeit hinsichtlich der ZNS-Metastasen, oder würden Sie es eher nur auf die schlechtere Prognose dieser Gruppe zurückführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Wenzel. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das vielleicht beantworten. – Nein, beides, Frau Wenzel. Offensichtlich gibt es eine hohe Wirksamkeit, sonst würde nicht diese hohe Wirksamkeit herauskommen. Das heißt, es ist nicht nur ein theoretischer Punkt, dass die Blut-Hirn-Schranke überschritten wird, sondern es gibt eine extrem hohe Wirksamkeit, und das sehen wir auch bei diesen Präparaten. Meine vorherige Ausführung bezog sich nur darauf, wie es sein kann, dass es in dieser Subgruppe einen

Überlebensvorteil gibt, während das in der Gesamtgruppe nicht so ist. Ich glaube, das, was Herr Griesinger eben andeutete – – Insgesamt ist die Prognose von Patienten mit ALK-positivem Lungenkarzinom inzwischen sehr gut. Das heißt, wir erwarten eigentlich nach so kurzer Zeit noch keinen Überlebensvorteil, weil die Prognose insgesamt so gut ist, auch im Kontrollarm. Der Unterschied kann sich nur da zeigen, weil Crizotinib bei Hirnmetastasen nicht hochwirksam ist. Deshalb ist es sehr nachvollziehbar, dass sich dort zuerst ein Unterschied zeigt, weil es im Kontrollarm mehr Ereignisse gibt, die dann zum signifikanten Ergebnis führen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Gibt es eine Ergänzung dazu, Herr Griesinger, oder ist das okay?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich habe dem nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Nink vom IQWiG und danach noch einmal Herrn Lenzen vom GKV-SV.

Frau Nink: Ich hätte noch zwei Fragen, die sich auch auf diese Auswertungen zum ZNS-Progress beziehen. Das eine war, dass die Auswertungen zum ZNS-Progress im Dossier insofern unvollständig waren, weil Patientinnen und Patienten mit einem Progress außerhalb des ZNS dann für den ZNS-Progress zensiert wurden. Jetzt hat der pharmazeutische Unternehmer mit der Stellungnahme neue Auswertungen zum Endpunkt ZNS-Progress vorgelegt; da sind zusätzliche Ereignisse eingegangen. Ich wollte aber noch einmal ansprechen, dass es schon so ist, dass eine systematische Erfassung von Progressereignissen nur bis Therapieende erfolgt ist. Das heißt, auch für die nachgereichten Auswertungen – so verstehen wir das zumindest – sind die Auswertungen zum ZNS-Progress nicht vollständig. Das ist einfach designbedingt, dass der ZNS-Progress in der Studie ALTA-1L nicht vollständig erfasst wurde.

Die zweite Frage zu den nachgereichten Auswertungen war, dass Sie fehlerhafte Angaben zu den Nachbeobachtungszeiten für den Endpunkt ZNS-Progress korrigiert haben. Das hat sich ziemlich deutlich verändert. Es wurde schon thematisiert, dass in dem einen Arm deutlich kürzer beobachtet wurde als in dem anderen. Für uns stellt sich die Frage, was das eigentlich für die anderen Endpunkte bedeutet, zum Beispiel die patientenberichteten Endpunkte zum EORTC und die Endpunkte zu den unerwünschten Ereignissen. Die sind eigentlich vergleichbar erhoben worden wie der ZNS-Progress. Deshalb würden wir uns jetzt fragen, ob für diese Endpunkte je nach Beobachtungszeiten auch korrigiert werden müsste. Das ist die Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das macht Herr Granold für den pU. Bitte schön, Herr Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Ich würde gerne zunächst Ihre erste Frage zum ZNS-Progress beantworten. – Wie Sie richtigerweise gesagt haben, haben wir im Dossier eine Analyse der Zeit bis zum ZNS-Progress dargestellt, in der Patienten mit einem systemischen Progress zensiert wurden. Nach der IQWiG-Kritik in der Nutzenbewertung haben wir alle Anstrengungen unternommen, um weitere Analysen nachzureichen, einmal Analysen für den Endpunkt Zeit bis zum ZNS-Progress und Zeit bis zum ZNS-Ereignis. Es ist so, dass wir für eine ganze Reihe von Patienten noch Nachbeobachtungen haben. Das hat im Wesentlichen zwei Gründe. Zum einen hatten Patienten nach einem Progress unter Crizotinib die Möglichkeit, zu einer Behandlung mit Brigatinib zu wechseln. Das heißt, diese Patienten wurden auch nachbeobachtet und dementsprechend auch MRT des Gehirns durchgeführt.

Wir haben weiterhin Patienten, die nach Maßgabe des Prüfarztes nach einem Progress unter Brigatinib weiter mit Brigatinib behandelt werden konnten. Diese Patienten wurden systematisch nachbeobachtet, und wir haben Patienten beider Behandlungsarme, die die Therapie auch nach Maßgabe des Arztes fortsetzten, bis sie die Nachricht über einen BIRC-beurteilten Progress erhielten. Somit haben wir doch relativ viele Daten zu Patienten nach einem systemischen Progress vorliegen. Ich kann Ihnen auch gerne Zahlen dazu nennen. Es ist so, dass wir von 17 Patienten wissen, dass sie nach einem systemischen Progress einen ZNS-Progress hatten. Es gibt 76 Patienten, das haben wir auch in der Stellungnahme angegeben, die ausschließlich einen systemischen Progress hatten, und bei diesen Patienten wiederum wissen wir von 51 Patienten, dass sie nach einem systemischen Progress auch im Hinblick auf einen ZNS-Progress nachbeobachtet wurden, aber keinen ZNS-Progress zeigten. Weiterhin hatten wir Patienten, das ist der größte Anteil mit 124 Patienten Behandlungsarm-übergreifend, die gar keinen Progress hatten und dementsprechend auch nicht nach einem systemischen Progress hinsichtlich eines ZNS-Progresses nachverfolgt werden mussten. Somit können wir sagen, dass wir wirklich alles versucht haben, um möglichst viele Daten im Rahmen der Stellungnahme nachzureichen, und wir sehen in allen Analysen vergleichbare Ergebnisse. Durch Brigatinib konnte das Risiko für einen ZNS-Progress bzw. ein ZNS-Ereignis um 70 % bzw. um nahezu 70 % statistisch signifikant reduziert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Ausführungen. – Jetzt habe ich Herrn Hahn von Takeda für die zweite Frage. Dann würde ich Frau Nink noch mal fragen, ob ihre Fragen beantwortet sind. – Herr Hahn, bitte.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Es ist richtig, dass wir die Nachbeobachtungszeit für diesen einen Endpunkt korrigiert haben. Grundsätzlich ist es so, dass wir für alle Endpunkte, die wir im Dossier berichtet hatten, individuelle Nachbeobachtungszeiten ausgewiesen haben. Das liegt daran, dass im allgemeinen Fall die Nachbeobachtungszeit von der Baseline bis zum Ereignis gemessen wird. Das variiert natürlich zwischen den einzelnen Endpunkten, je nachdem, wann dort das Ereignis eintritt. Die korrigierte Nachbeobachtungszeit ist demzufolge singulär und lag an einem falschen Parameter, der für die Berechnung der Nachbeobachtungszeit verwendet wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hahn. – Frau Nink, beantwortet das ihre Frage?

Frau Nink: Teilweise. – Ich glaube, das, was diese Weiterbeobachtung des ZNS-Progresses betrifft, haben wir geklärt. Es bedeutet aber trotzdem, dass Progressereignisse insgesamt nach Ende der Therapien nicht systematisch weiterbeobachtet wurden. Aber da haben wir, glaube ich, Konsens hergestellt. Das andere ist, dass diese Nachbeobachtungszeiten – da bin ich mir im Moment unsicher, weil die Korrektur, die da stattgefunden hat, relativ deutlich war. Wenn man sich das vor Augen hält, haben wir sehr unterschiedliche Behandlungszeiten in den beiden Armen, das kann man der Bewertung auch entnehmen. Im Brigatinibarm wird deutlich länger behandelt als im Crizotinibarm. Wir haben trotzdem auf den Endpunkten, die eigentlich bis zum Behandlungsende beobachtet werden, relativ ähnliche Beobachtungszeiten. Das war für den ZNS-Progress auch im ursprünglichen Dossier so. Wir haben uns das teilweise durch die Situation erklärt, die eben geschildert wurde, dass die Patienten aus dem Crizotinibarm, die dann Brigatinib erhalten haben, weiter beobachtet wurden. Aber jetzt hat sich für den ZNS-Progress auf einmal die Beobachtungszeit im Crizotinibarm quasi halbiert, und wir haben uns gefragt, ob diese Situation nicht auch auf die anderen Endpunkte zutrifft. Das würde sich jetzt erst mal so anbieten, aber wenn die Einschätzung so ist, dass die nicht betroffen sind, nehme ich das so hin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte der pU dazu noch etwas anmerken? – Herr Ratsch, bitte.

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich wollte gerne die Restzweifel, die möglicherweise im Raum stehen, zerstreuen. Wir haben das wirklich alles noch einmal explizit von der Biostatistik prüfen lassen. Das ist, wie Herr Hahn gesagt hat, wirklich ein Einzelfall gewesen, dass an der Stelle ein falscher Parameter tatsächlich nur für das Ausweisen der Nachbeobachtungszeit hinterlegt worden ist, nicht für die Berechnung des Schätzers. Da ist wohl für das Auswerfen bei der Programmierung für die Nachbeobachtungszeit etwas falsch gelaufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ratsch. – Jetzt habe ich Herrn Lenzen vom GKV-SV. Bitte schön, Herr Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Ich habe zwei Fragen an die klinischen Stellungnehmer. Die erste Frage: Die intrakranielle Aktivität ist mit RECIST gemessen worden. Ist das noch adäquat, oder müsste man im Rahmen einer klinischen Studie nicht RANO-BM einsetzen?

Die zweite Frage: Wie sehen Sie derzeit den Therapiestandard in der ersten Linie? Sie haben vorhin mit einer Kasuistik eingeleitet, Herr Wörmann. Mit welchem ALK-Inhibitor haben Sie diese ärztliche Kollegin behandelt?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die erste Antwort ist: Ja. Das ist die Antwort auf die Frage, ob RANO angemessen wäre. Ja, wir würden bei ZNS Primär- und Sekundärtumoren RANO RECIST-Kriterien vorziehen; analog zu dem, was wir, glaube ich, in den letzten Jahren hier konsequent vertreten haben.

Der zweite Punkt ist - Jetzt mache ich mir ein Problem: Ich habe die Patientin mit einem ALK-Inhibitor der zweiten Generation behandelt, also nicht Crizotinib. Ich will nicht, dass im Protokoll das Gefühl aufkommt, dass ich mich für eine Firma starkmache, aber ich halte es für sinnvoll, heute Alectinib oder Brigatinib einzusetzen. Das wäre auch meine Standardempfehlung.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann vielleicht noch mal aus CRISP beitragen, wie da der aktuelle Stand ist. Wir haben eine Auswertung, eine Interimsanalyse bis Februar 2020 gehabt. Zur Frage, was RANO angeht, glaube ich, brauche ich nichts mehr zu sagen. Aber was ist der Standard? Etwa 50 Prozent der Patienten in CRISP mit einem ALK-positiven Tumor bekommen zunächst eine Chemotherapie. Warum das so ist, ist uns nicht ganz klar, weil eigentlich die ALK-Testung relativ schnell zurückgeht, aber dennoch bekommen etwa 50 Prozent der Patienten tatsächlich eine Chemotherapie. Von den 183 Patienten, die wir überblicken, bekommen 34 Prozent jetzt bereits – das ist kumulativ; alle Patienten aufgeführt – Alectinib. Das scheint jetzt Standard zu sein und nur noch, und das ist in früheren Zeiten, 28 Prozent Crizotinib. Wenn Brigatinib zugelassen ist, was der Fall ist, wird es sicherlich ein gewisses Update zu Brigatinib geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Jetzt habe ich dazu noch Herrn Granold vom pharmazeutischen Unternehmer, von Takeda. Bitte schön, Herr Granold.

Herr Dr. Granold (Takeda): Wenn ich darf, würde ich gerne etwas zu den RANO-Kriterien ergänzen, die wir uns auch in der Studie gewünscht hätten. Allerdings ist es so, dass es sich bei allen ZNS-Progressen, die wir in der ALTA-1L-Studie mit RECIST erfasst haben, gemäß RANO-Kriterien um einen ZNS-Progress gehandelt hätte, unabhängig davon, ob die Patienten eine neurologische Symptomatik

gezeigt hätten. Das heißt, auch gemäß RANO ist es ausreichend, wenn beispielsweise eine neue ZNS-Läsion entsteht, auch wenn der Patient neurologisch und symptomatisch stabil ist. Wir sehen auch die Patientenrelevanz des Endpunktes Zeit bis zum ZNS-Progress gemäß RECIST, da die Metastasen einen unmittelbaren Einfluss auf das Gesamtüberleben haben – das haben wir auch in den Subgruppenanalysen gezeigt –, sodass zum Zeitpunkt des letzten Datenschnitts im Crizotinib-Arm bei Patienten mit Hirnmetastasen zu Baseline bereits 45 Prozent verstorben waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Granold. – Herr Lenzen, sind damit Ihre Fragestellungen beantwortet? – Ich sehe nichts, ich höre nichts.

Herr Dr. Lenzen: Ja, vielen Dank, die Fragen sind beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen, Antworten, Anregungen? – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wir haben noch mehrere Effektmodifikationen bei den Daten gesehen, unter anderem beim Geschlecht. Das ist auch bei mehreren Endpunkten oder zumindest Subskalen aufgetreten. Können Sie sich vorstellen, warum Frauen hier zumindest bei der Lebensqualität, teilweise auch bei Nebenwirkungen besser abschneiden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ist das eine Frage an die Kliniker?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, fangen wir mit Ihnen an, dann kommt Herr Hahn. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich persönlich habe keine gute Erklärung, wir gönnen es ihnen. Wir haben persönlich auch den Eindruck, dass Frauen mit den Präparaten sehr gut zurechtkommen, aber nein, eine gute Erklärung habe ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Griesinger, haben Sie eine Erklärung?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Nein, ich habe auch keine Erklärung. Ich muss ganz ehrlich sagen: Aus dem klinischen Alltag heraus sind es ein paar mehr Frauen. Wir haben an den Brigatinib-Studien teilgenommen, wir sehen eigentlich keinen differenziellen Verträglichkeitsunterschied zwischen Frauen und Männern, aber das sind natürlich keine großen Zahlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Hahn dazu.

Herr Dr. Hahn (Takeda): Genau das ist der Punkt gewesen, warum wir selbst die gewichteten oder erkannten Interaktionseffekte nicht thematisiert haben. Im Dossier haben wir sie natürlich dargestellt. Allerdings haben wir daraus keine Subgruppe oder keinen Zusatznutzen für die Subgruppe abgeleitet. Das Problem ist, dass wir eine Menge an Interaktionstests durchgeführt haben, die in 5,7 Prozent der Fälle positive Signale gezeigt haben, also signifikant waren. Das liegt letzten Endes nur ganz knapp über dem erwarteten Grundrauschen, wenn Sie quasi gar keine Subgruppeneffekte hätten. Aus diesem Grund haben wir uns, bevor wir diese Ergebnisse interpretieren, zunächst als notwendige weitere Bedingung eine klinische Rationale auferlegt, die wir letzten Endes natürlich nur für die Hirnmetastasen zu Baseline bejahen konnten und im Dossier entsprechend dargestellt haben, allerdings nicht für das Geschlecht zum Beispiel.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank, die Frage ist für mich beantwortet. – Mir ist noch etwas Anderes eingefallen, und zwar: Es ist schon sehr erschreckend, dass so ein hoher Prozentsatz eine generelle Chemotherapie bekommt, bevor er einen ALK-Inhibitor bekommt. Können Sie das vielleicht erklären bzw. welche Auswirkungen hat das auf die Patienten? Ist das nicht gegebenenfalls für die weitere Behandlung von Nachteil?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich habe es gerade gesagt, wir haben keine gute Erklärung dafür, warum das so ist, ob das damit zusammenhängt, dass die Patienten eine höhere Symptomlast haben als zum Beispiel die EGF-Rezeptor-mutierten Patienten, wo etwa 75 bis 80 Prozent der Patienten tatsächlich in der Firstline einen EGF-Rezeptor TKI bekommen. Ob es damit zusammenhängt, ist uns nicht ganz klar. Wie gesagt, das Testergebnis, wenn man mit IHC oder mit FISH arbeitet, geht eigentlich sogar schneller, als wenn man mit NGS arbeitet oder sogar eine molekulare Testung macht. Ich kann Ihnen nicht genau sagen, welchen Effekt das hat, dass die Patienten zunächst Chemotherapie und dann ALK-Inhibitor bekommen versus Patienten, die primär einen ALK-Inhibitor bekommen. Wir haben diese Auswertung in CRISP bis jetzt noch nicht gemacht, das werden wir aber tun. Was ich sicherlich sagen kann, ist, dass die Chemotherapie mit einem größeren Nebenwirkungsspektrum behaftet ist als ein ALK-Inhibitor, sodass ganz klar auch von den *Onkopedia*, den S3-Leitlinien als Erstlinientherapie ein ALK-Inhibitor zu befürworten ist. Das macht aber die Studie, die im Gegensatz zu anderen Studien, die auch hier diskutiert worden sind, Patienten, die eine Chemotherapie-Vorbehandlung hatten und die stratifiziert ausgewertet hat, macht das klinisch relevant, auch wenn wir nicht dafür plädieren würden, Patienten zunächst mit einer Chemotherapie zu behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Ackermann von Takeda, bitte, ergänzend. – Herr Ackermann.

Herr Ackermann (Takeda): Kurz zu dem Punkt: Die ALTA-1L-Studie startete im Jahr 2016. Zu dem Zeitpunkt war Chemotherapie neben Crizotinib noch Standardtherapie. Wie Herr Professor Griesinger gerade erwähnte, zeigen die Registerdaten noch signifikante Anteile von Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung. Man muss sagen, dass die ALTA-1L-Studie die Vorbehandlung in der Erstlinie in Deutschland widerspiegelt. Die Ergebnisse zeigen hier vergleichbare Wirksamkeit von Brigatinib im Vergleich zu den unbehandelten Populationen. Brigatinib ist somit der einzige Zweitgenerations-TKI, der hier getestet und zugelassen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ackermann. – Jetzt schaue ich in Richtung Frau Wenzel-Seifert. Frau Wenzel, Frage beantwortet? – Ja, Frau Wenzel nickt. Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten guten Dreiviertelstunde zusammenzufassen. Wer macht das? – Ich vermute, wieder Herr Dr. Ratsch, der auch eingeführt hat. Oder macht es jemand anderes?

Herr Dr. Ratsch (Takeda): Ich mache es, Herr Hecken. – Vielen Dank, dass sie mir und uns die Gelegenheit geben, abschließend noch ein paar Worte sagen zu können. Ich glaube, unser intensivstes Diskussionsthema war die ZNS-Wirksamkeit und die große Bedeutung für die Patienten und die Behandler. Wir haben auch über die in der Stellungnahme zusätzlich präsentierten Analysen gesprochen, die aus unserer Sicht die überlegene ZNS-Wirksamkeit von Brigatinib gegenüber Crizotinib noch einmal unterstreicht. Ich hoffe, dass wir Sie davon überzeugen konnten, dass es bei der Therapie mit Brigatinib

nicht nur um die Verhinderung der weiteren Ausbreitung von bestehenden Metastasen geht, sondern auch um einen protektiven Effekt, sodass sich Metastasen im Gehirn nur sehr langsam oder gar nicht weiterentwickeln können. Wir haben gemeinsam festgestellt, dass es unterschiedliche Beobachtungszeiten in den beiden Studienarmen gibt, ein Effekt, der aber auf die überlegene Wirksamkeit von Brigatinib in der Gesamtpopulation zurückzuführen ist. Wir hoffen, wir konnten auch die kurz aufkommenden Zweifel für den kleinen Fehler in dem einzelnen Endpunkt ausräumen, ansonsten konsistent, deutlich längere Beobachtungszeit bei Brigatinib aufgrund deutlich besserer Wirksamkeit. Wir haben noch einmal das Thema Chemo-Vortherapie angesprochen und diskutiert, warum das noch so ist. Wir konnten, glaube ich, allesamt nicht genau klären, warum das noch so ist. Ein wichtiger Punkt bei der Brigatinib-Behandlung ist, glaube ich, dass wir mit der Studie hochwertige Evidenz vorlegen konnten, die den deutschen Versorgungskontext einschließlich der Chemotherapie-behandelten Patienten mit abbildet. Ich würde sagen: Abschließend lässt sich zumindest aus unserer Sicht festhalten, dass Brigatinib der einzige Wirkstoff ist, der in diesem Therapiesetting im Rahmen einer frühen Nutzenbewertung bisher einen OS-Vorteil sowie signifikante Vorteile in der Lebensqualität in der gesamten untersuchten ITT-Population zeigen konnte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, ganz herzlichen Dank auch dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, vielen Dank auch an die beiden klinischen Sachverständigen. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen, was in den letzten 50 Minuten diskutiert worden ist. Wir können diese Anhörung schließen. Wie gesagt noch einmal: Danke schön an alle, ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:50 Uhr