

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Entrectinib (D-558)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Januar 2021  
von 12:21 Uhr bis 13:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Daniels-Trautner  
Herr Fecker  
Frau Dr. Hoffmann  
Frau Dr. Janke

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

Frau Friedrich  
Herr Pieper

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

Frau Dr. Art  
Frau Dr. Mark

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Niemann  
Herr Dr. Rikeit

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Dr. Reinmuth

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

Herr Prof. Dr. Eberhardt  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. v. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Griesinger  
Herr Prof. Dr. Huber

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

Herr Dr. Werner  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:12 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Dann fangen wir noch einmal an. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren Entrectinib, jetzt Anwendungsgebiet NSCLC, einmal ein anderes Anwendungsgebiet. Zunächst einmal Entschuldigung dafür, dass wir mit Verspätung beginnen, aber die vorherige Anhörung hat ein bisschen länger gedauert. Ihnen allen ein gutes neues Jahr und die Hoffnung, dass wir vielleicht ab Sommer ein bisschen mehr Normalität haben.

Wir hatten im schriftlichen Stellungnahmeverfahren als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. November des vergangenen Jahres, zu der zum einen Roche Pharma AG als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat, dann in einer gemeinschaftlichen Stellungnahme die DGHO, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Krebsgesellschaft, außerdem Sanofi-Aventis, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir wie üblich Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Herr Dr. Daniels-Trautner, Frau Dr. Janke, Frau Dr. Hoffmann und Herr Fecker anwesend sein – jawohl. Von den Klinikern müsste Herr Dr. Reinmuth von der DGP anwesend sein; er fehlt. Dann müssten Herr Professor Dr. Eberhardt und Herr Professor Wörmann von der DGHO da sein – jawohl –, außerdem Herr Professor Griesinger und Herr Professor Huber von der AIO – jawohl. Dann müssten Herr Dr. Rikeit und Frau Dr. Niemann von Sanofi da sein – danke schön. Anwesend sein müssten weiter Herr Pieper und Frau Friedrich von Bristol-Myers – ja –, Frau Dr. Mark und Frau Dr. Art von MSD – okay – und schließlich Herr Dr. Werner und Herr Dr. Rasch vom vfa – beide sind anwesend. – Somit sind alle außer Herrn Reinmuth da.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte darzustellen. Dann machen wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Daniels-Trautner, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal auch Ihnen ein gutes neues Jahr. Hoffen wir, dass sich die Dinge in der Welt jetzt schnell verbessern. Vielen herzlichen Dank für die Möglichkeit, eingangs unsere zentralen Punkte ansprechen zu dürfen. Wenn es in Ordnung ist, würde ich gerne meinem Kollegen und meinen Kolleginnen zunächst die Möglichkeit geben, sich direkt bei Ihnen vorzustellen.

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

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön.

**Frau Dr. Hoffmann (Roche):** Guten Tag! Mein Name ist Linda Hoffmann, ich bin Senior Managerin HTA und in dieser Rolle verantwortlich für die Zusammenstellung von Nutzendossiers wie hier für Entrectinib.

**Frau Dr. Janke (Roche):** Guten Tag! Mein Name ist Dr. Hannah Janke, ich bin Medical Lead Benefit Assessment und bin für die medizinischen Aspekte der Entrectinib-Dossiers zuständig.

**Herr Fecker (Roche):** Guten Tag! Mein Name ist Julian Fecker, ich bin Statistiker und für den methodischen Part zuständig.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Und mein Name ist Jan Daniels-Trautner; ich bin Teamleiter in unserer Abteilung frühe Nutzenbewertung.

Entrectinib ist ein oral verfügbarer und selektiver Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor. Die Zulassung erfolgte zur Anwendung bei erwachsenen Patienten mit ROS1-positivem, fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom oder NSCLC, die zuvor keine Behandlung mit einem ROS1-Inhibitor erhalten haben. Außerdem wurde die Zulassung zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren mit NTRK-Genfusion erteilt; darüber werden wir ja heute in der zweiten Anhörung sprechen.

Eine ROS1-Genfusion wird bei nur etwa 2 Prozent der NSCLC-Patienten nachgewiesen. Sie gehört damit zu den seltenen molekularen Treibern innerhalb dieser Erkrankung. Die NSCLC-Patienten mit ROS1-positiven Tumoren sind vergleichsweise jung. Es sind mehrheitlich Frauen betroffen; viele der Patienten haben nie geraucht. ROS1-positive Tumoren haben eine hohe Tendenz, ins Gehirn zu metastasieren. Rund ein Viertel der Patienten zeigt eine ZNS-Metastasierung bereits vor der ersten palliativen Therapielinie.

Das Auftreten von Hirnmetastasen bedeutet eine Zäsur im Krankheitsverlauf der Patienten. Hirnmetastasen können zu kognitiven Einbußen, Behinderung der Motorik oder auch Persönlichkeitsveränderungen führen. Außerdem geht eine ZNS-Metastasierung mit einer Verkürzung der Überlebensprognose einher. Lokale Eingriffe sind mit hohen Risiken verbunden, und viele systemische Therapien erreichen die Hirnmetastasen nicht, da sie die Blut-Hirn-Schranke nicht effektiv überwinden. Entrectinib wurde gezielt dazu entwickelt, nach Passage der Blut-Hirn-Schranke nicht aktiv aus dem ZNS ausgeschleust zu werden. Die Absicht war, den Patienten eine auch im ZNS wirksame, zielgerichtete Behandlungsoption bereitstellen zu können.

Im Dossier haben wir die Ergebnisse der einarmigen Phase-II-Studie, STARTRK2, zur Behandlung im ROS1-positiven NSCLC dargestellt. Ergänzende Angaben zur Operationalisierung der Analysepopulation und einen detaillierten Patientenfluss für den jüngsten Datenschnitt haben wir mit der Stellungnahme eingereicht.

In der STARTRK2 zeigten knapp zwei Drittel der Patienten ein Ansprechen auf die Therapie mit Entrectinib. Insgesamt wurde ein medianes Gesamtüberleben von mehr als zweieinhalb Jahren erreicht. Die Studie hat auch die Wirksamkeit von Entrectinib bei Hirnmetastasen demonstriert. Mehr als drei Viertel der Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen zu Baseline hatten ein intrakranielles Ansprechen. Dieses Ansprechen hielt im Median mehr als ein Jahr lang an. Aufgrund der beschriebenen Belastung durch ZNS-Metastasierung sind diese Ergebnisse besonders bedeutsam. Die Verträglichkeit von Entrectinib ist gut, und das Sicherheitsprofil ist wie für einen Rezeptor-Tyrosinkinase-Inhibitor dieser Klasse erwartbar.

Wir haben zur Nutzenbewertung im Dossier vergleichende Evidenz vorgelegt. Dabei haben wir die Ergebnisse zu Entrectinib aus der STARTRK2 in zwei historischen Vergleichen der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also dem ROS1-Inhibitor Crizotinib, gegenübergestellt. In der Stellungnahme haben wir diese Vergleiche auch noch mit dem jüngsten Datenschnitt eingereicht. Dabei haben wir zum einen patientenindividuelle Daten von mit Crizotinib behandelten Patienten aus dem Flatiron-Health-Register als Vergleich herangezogen. In dieser Datenbank werden Behandlungsdaten aus der Routineversorgung in den USA gesammelt. Die mit Entrectinib behandelten Patienten überlebten im Median 15 Monate länger als die mit Crizotinib behandelten Patienten. Die Ergebnisse bestätigen also den

bereits im Dossier dargestellten Vorteil von Entrectinib im Gesamtüberleben gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusätzlich haben wir auch noch einen zweiten Vergleich gegen aggregierte Daten aus der Crizotinib-Studie, EUCROSS, vorgenommen. Hier sehen wir einen positiven Trend im OS zum Vorteil von Entrectinib. Eine randomisierte kontrollierte Studie zum direkten Vergleich von Entrectinib gegenüber Crizotinib beim ROS1-positiven NSCLC befindet sich aktuell in Vorbereitung. Der Studienstart wird in wenigen Monaten erwartet.

Mit Entrectinib steht Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC eine neue zielgerichtete Therapieoption mit nachgewiesener Wirksamkeit im ZNS zur Verfügung. Mehr als drei Viertel der Patienten mit ZNS-Läsionen zeigten ein intrakranielles Ansprechen. In dem historischen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Crizotinib ergab sich durch Entrectinib ein Vorteil beim Gesamtüberleben. Somit ergibt sich in der Gesamtschau für Entrectinib ein Zusatznutzen beim ROS1-positiven NSCLC. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Daniels-Trautner, für diese Einführung. – Ich würde die Fragerunde mit einer Frage an die Kliniker beginnen, und anschließend würden wir in die allgemeine Frage-und-Antwort-Runde gehen.

Sie schreiben in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme, dass Entrectinib neue wirksame Therapieoption beim ROS1-positiven NSCLC sei, insbesondere mit hoher Wirksamkeit bei ZNS-Metastasen. Sie sagen dann aber auch, dass insgesamt eben doch relativ große Probleme mit Bezug auf die Quantifizierung eines Zusatznutzens bestehen. Wie sehen Sie aus Ihrer Sicht den klinischen Stellenwert von Entrectinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, also zu Crizotinib, in der Behandlung der ROS1-positiven NSCLC-Patientinnen und -Patienten? Gibt es gegebenenfalls in der Versorgung relevante Unterschiede, patientenindividuell oder was auch immer, die bei der Entscheidung zu berücksichtigen sind, was man einsetzt, den jetzt hier in Rede stehenden und in der Bewertung befindlichen Wirkstoff Entrectinib oder Crizotinib? Können Sie uns dazu vielleicht ein paar Takte sagen? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich anfangen; aber Herr Griesinger und Herr Eberhardt sind ja auch zugeschaltet. – Ich glaube, der erste Punkt ist folgender, und ich meine es so, dass es in keinsten Weise zynisch aufgefasst wird: Wir haben uns wirklich über die zweckmäßige Vergleichstherapie gefreut. Crizotinib hat bei Ihnen in der damaligen Indikation keinen Zusatznutzen bekommen, weil es keine randomisierte Studie war und es eine kleine Entität war. Von der Zahl her hätte es ja fast einen Orphan-Drug-Status erfüllt, aber es ist nicht vorgesehen für nichtkleinzelliges Lungenkarzinom. Die Realität der Versorgung ist, dass wir Crizotinib bei diesen Patienten einsetzen. Wenn die molekulare Testung gemacht wird, dann ist ROS1 einer der obligaten Parameter, den wir bestimmen. Deswegen finden wir es wirklich höchst positiv, dass Sie vielleicht sogar ein bisschen über Ihren Schatten gesprungen sind und hier einen Standard als zVT festgelegt haben, den wir in der Versorgung haben, was aber nicht ganz in der Logik und Konsequenz der G-BA-Beschlüsse war. Und noch einmal ganz ausdrücklich: Das ist nur positiv gemeint.

Jetzt wäre es optimal gewesen – wir haben gerade eben eine Studie mit 116 Patienten gehabt –, wenn man die hier in die Studie aufgenommenen Patienten auch randomisiert hätte. Das wäre dann keine dramatisch große Studie geworden. Aber es ist auch möglich, mit kleineren Patientenzahlen randomisierte Studien durchzuführen. Dadurch hätten wir die Frage relativ schnell beantwortet und wären nicht auf indirekte Vergleiche oder mit Versorgungsdaten vergleichende Register angewiesen.

Der Hauptpunkt ist: Es ist grundsätzlich gut für uns, wenn man zwei Therapien hat. Über Crizotinib wurde damals diskutiert. Crizotinib ist in keiner Weise ein nebenwirkungsfreies Medikament, und da ist es sehr wertvoll, ein zweites Präparat zu haben, und – das würde ich gerne gleich an die Kollegen weitergeben – die ZNS-Wirksamkeit ist bei dieser Gruppe von Patienten an sich ein hoher Einzelwert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann gebe ich mal weiter an Herrn Eberhardt und Herrn Griesinger und vielleicht Herrn Huber. Wer möchte beginnen? – Herr Eberhardt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGHO):** Wir hatten im Gemeinsamen Bundesausschuss in den Sitzungen schon mehrmals Situationen, in denen wir molekular gezielte Therapie eingesetzt haben und neue Medikamente besprochen worden sind, die eine besondere Penetration auch ins Nervensystem haben. Ich darf an das Osimertinib bei EGFR erinnern, ebenso an Alectinib und Brigatinib beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit ALK-Translokationen und zuletzt an Lorlatinib. Das sind genau die Situationen, die wir dann auch bei diesen Entitäten gesehen haben, bei denen es mehr Patienten gibt, die diese Kriterien erfüllen. Wenn man randomisierte Studien macht, erkennt man, dass man extrem wichtige Effekte sieht, wenn man diese Medikamente, die eine sehr hohe ZNS-Penetration haben, auch in der Firstline einsetzt, damit man sozusagen einen protektiven Effekt sieht. Das sieht man mittlerweile bei den TKIs, die diese Kriterien erfüllen, sehr gut.

Das Entrectinib ist deshalb so wichtig für uns, weil genau hier für die Situation bei ROS1 genauso ein Effekt mit einer starken Penetration ins ZNS vorhanden ist. Insofern kann ich das, was Herr Wörmann gesagt hat, nur voll unterstützen: Das ist für uns Kliniker absolut wichtig.

Natürlich wäre es viel besser, wenn wir randomisierte Studien hätten, aber ich darf auch noch einmal darauf hinweisen, dass das wirklich eine sehr seltene Erkrankung ist. Wir hatten an unserem großen Tumorzentrum hier in Essen, so würde ich mal sagen, im letzten Jahr zwei, drei Patienten mit einer ROS1-Mutation. Es ist extrem schwierig, in dieser Situation Studien zu akquirieren. Insofern hat der Pharmaunternehmer hier auf diese Basket-Studien – sozusagen als momentan die einzige Möglichkeit, an Daten zu kommen – und dann auch auf die indirekten Vergleiche mit den Versorgungsdaten abgehoben. Also, es ist eine schwierige Situation; aber für uns ist es extrem wichtig, dass wir, wenn solche Medikamente zugelassen sind, auch die Möglichkeit haben, diese Medikamente einzusetzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Jetzt hat sich Herr Professor Huber gemeldet. – Herr Huber, bitte.

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Ich sehe es auch so wie meine Kollegen, dass für die Hirnmetastasen Entrectinib sehr relevant ist. Wir wissen von ALK-Fusionen, dass Crizotinib zerebral praktisch nicht wirkt, sodass bei manifester Hirnmetastasierung meines Erachtens klar ist, dass Entrectinib mit hoher Wahrscheinlichkeit einen Vorteil hat. Nicht klar ist, ob es auch bei nicht vorbestehenden Hirnmetastasen einen klaren Vorteil hat. Hier kann man davon ausgehen, dass es so ist, aber hier wären natürlich mehr Daten wirklich hilfreich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Ich schaue jetzt noch mal: Herr Griesinger, möchten Sie noch ergänzen? – Ja, bitte schön, Herr Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Gerne. – Ich muss aber sagen, ich kann jetzt nicht viel Zusätzliches beitragen. Vielleicht einmal noch zu dem indirekten Vergleich mit den Registerdaten: Da wissen Sie, dass wir auch ein Register haben, was wir natürlich auch gerne genutzt hätten. Da sind aber die Da-

ten einfach noch nicht reif genug. Ich denke, dass es lobenswert ist, zu versuchen, aus den bestehenden Registerdaten, also Flatiron oder aus einem Cross-Trial-Vergleich mit einer Studie, Signale zu gewinnen.

Ich denke, dass ganz klar ist, dass Entrectinib eine wirksame Substanz ist. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass es für Crizotinib tatsächlich keine verlässlichen Daten gibt, was die ZNS-Aktivität angeht. Die ZNS-Metastasierung scheint bei den ROS1-positiven Tumoren zwar nicht so häufig zu sein wie bei den ALK-positiven Tumoren, aber es gibt hier auch ganz klar das Problem der ZNS-Metastasierung, insbesondere im Verlauf. Insofern scheint es mir auf jeden Fall eine wertvolle Substanz zu sein, wozu wir hier eben gute systematische Daten haben, wenn auch nicht ganz so systematisch, wie wir es gerne hätten und wie es zum Beispiel bei den Alectinib-Studien gemacht worden ist. Aber wir haben eben jetzt hier systematische Daten hinsichtlich des Ansprechens und der Wirksamkeit im Kopf. Insofern kann ich auch nur die Aussage unterstützen, dass die Substanz auf jeden Fall aus klinischer Sicht eine wertvolle Substanz ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Griesinger. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi vom IQWiG und dann Frau Pitura von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte zuerst kurz darauf eingehen, was die Kliniker gerade gesagt haben, dass RCTs sinnvoll wären. Das kann und möchte ich nur unterstützen; da haben Sie vollkommen recht. Es ist auch nur zu unterstreichen, dass der Hersteller sogar selber vorhat, eine solche Studie zu machen. Das heißt ja, dass es offensichtlich geht. Das wird man zwar erst am Ende sehen, wenn die Studie fertig ist; aber zumindest ist es schon einmal ein erster Schritt, dass eine solche Studie auch bei den wenigen Patienten geplant ist.

Das Problem mit den ZNS-Metastasen ist natürlich da, klar. Das Problem, wenn man einen indirekten Vergleich machen muss, weil man keine direkten Vergleichsdaten hat, ist aber, dass man dann natürlich auf die Güte und die Qualität der Daten zur Vergleichstherapie angewiesen ist. Sie sind hier nun einmal nicht wirklich gut, wie Sie alle schon gesagt haben. Das ist halt das Problem, das man hier hat. Deswegen ist man, glaube ich, in dieser Situation auf eine solche Studie angewiesen.

Ich habe zwei Fragen an den Hersteller. Erst einmal vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und auch für die nachgereichten Daten. Tatsächlich hatten wir bei der Dossierbewertung so unsere Mühe, einige Sachen nachzuvollziehen, wie wohl auch aus dem Bericht hervorgeht. Zur Aufteilung und Charakterisierung der Auswertungspopulation etc. haben Sie jetzt einiges nachgereicht.

Wenn ich es richtig verstanden habe – das wäre meine erste Frage –, bedeutet dieses Kriterium mit > 12 Monate bzw. > 6 Monate nach Feststellen des ersten Ansprechens, dass nicht geschaut wird, ob die Patienten ein Ansprechen haben und sie dann erst in die Auswertung hineinkommen, sondern dass einfach alle Patienten, die nach dem Enrollment cut-off date eingeschlossen wurden, nicht in die Auswertung eingegangen sind. Das bedeutet aber, wenn ich jetzt zwölf Monate anlege, dass quasi diese Patienten, die in diesem Jahr zwischen Enrollment cut-off date und Clinical cut-off date eingeschlossen worden sind, nicht in die Auswertung eingehen. Das verstehe ich richtig? Vielleicht können Sie das noch einmal kurz bestätigen.

Meine andere Frage bezieht sich auf den Vergleich selber. Sie hatten im Dossier selbst geschrieben, dass Sie die Auswertungspopulation 2 als die für den Efficacy-Datensatz relevante Population ansehen, sogar als die relevanteste Population ansehen, haben dies aber nicht für den Vergleich angewendet. Das haben Sie jetzt mit der Stellungnahme nachgereicht. Da hätte ich gern noch mal die Rationale von Ihnen gehört, warum Sie da so vorgegangen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Frau Hoffmann, bitte.

**Frau Dr. Hoffmann (Roche):** Herr Vervölgyi, das haben Sie richtig verstanden. Für unsere Datenanalyse wurden alle Patienten berücksichtigt, die bis zum Enrollment cut-off am 31. Oktober 2018 in die Studie eingeschlossen wurden, und diese wurden dann analysiert, Ansprecher genauso wie Nichtansprecher. Um eben unseren primären Endpunkt, das objektive Ansprechen, feststellen zu können, brauchen wir ein Follow-up von zwölf bzw. sechs Monaten. Ursprünglich waren zwölf Monate mit der FDA abgesprochen, aber die EMA hat sich gewünscht, im letzten Datenschnitt sechs Monate anzulegen, damit wir hier möglichst viele Patienten in der Efficacy auswerten können.

Zu Ihrer zweiten Frage, warum wir den letzten Datenschnitt, den jüngsten Datenschnitt, den wir als bewertungsrelevant ansehen, zunächst nicht für die indirekten Vergleiche herangezogen haben: Dieser Datenschnitt kam tatsächlich sehr kurzfristig vor der Dossiereinreichung, und es war uns leider aus Zeitgründen nicht mehr möglich, den indirekten Vergleich zu rechnen. Deswegen mussten wir es mit der Stellungnahme nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Herr Vervölgyi, dann Frau Pitura und Herr Jantschak. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Zu Ihrer ersten Frage: Richtig, das bezieht sich auf den primären Endpunkt, also die objektive Ansprechrate. Für alle anderen Endpunkte, sprich, das Gesamtüberleben, Nebenwirkungen etc., wäre es eigentlich nicht notwendig gewesen, diesen Follow-up-Zeitraum zu berücksichtigen. Das hätten Sie also tatsächlich auch auswerten können, auch vor dem Hintergrund, dass wir jetzt eine kleine Patientenpopulation haben. Insgesamt ist das eine relativ seltene Erkrankung. Es wäre ja möglich gewesen, die Daten optimal zu nutzen und dadurch auch möglichst viele Patienten in den Auswertungen für die verschiedenen Endpunkte zu berücksichtigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Hoffmann.

**Frau Dr. Hoffmann (Roche):** Wenn es okay ist, würde ich gerne für die Antwort an meinen Kollegen Herrn Fecker weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Entschuldigung, jawohl, gerne. – Herr Fecker.

**Herr Fecker (Roche):** Ja, genau, wie Sie es richtig gesagt haben, Herr Vervölgyi: Die Datenschnitte wurden für unseren primären Endpunkt praktisch zurechtgelegt. Da kommt die Rationale, dass man eben jedem Patienten die Chance gibt, ein Ansprechen zu erreichen. Bei den anderen Endpunkten kann man das diskutieren. Am Ende müssen wir uns darauf verlassen, was mit der EMA abgesprochen wurde. Entsprechend wurden auch die Datenschnitte von der EMA so gewünscht. Darauf hatten wir nur bedingt Einfluss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, okay oder Nachfrage?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Nein, danke schön, das reicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Dann Frau Pitura, KBV, Herr Jantschak, KBV, und Frau Groß, GKV. – Bitte schön, Frau Pitura.

**Frau Pitura:** Ich glaube, Frau Hoffmann hatte noch eine Ergänzung; das stand gerade im Chat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Frau Hoffmann.

**Frau Dr. Hoffmann (Roche):** Ich wollte nur kurz ergänzen. Für die Sicherheitsdaten hatten wir kein Follow-up, sondern sie wurden selbstverständlich direkt am Enrollment cut-off analysiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. Okay, danke. – Frau Pitura.

**Frau Pitura:** Guten Tag! Ich habe zwei Fragen, die sich ebenfalls an den pharmazeutischen Unternehmer richten. Die erste Frage bezieht sich auf die direkt vergleichende Studie gegen Crizotinib, die Sie in Ihrem Eingangsstatement erwähnt haben. Da würde ich gerne wissen, ob da eine Interimsanalyse geplant ist.

Meine zweite Frage bezieht sich auf den indirekten Vergleich, basierend auf der Crizotinib-Kohorte aus der US-Routinedatenbank. Da schätzen Sie in Ihrer Stellungnahme das Verzerrungspotenzial geringer ein als für den indirekten Vergleich mit der europäischen klinischen Studie EUCROSS. Da will ich gerne wissen: Wie aussagekräftig ist der Vergleich mit diesen amerikanischen Routinedaten für den hiesigen Versorgungskontext? Es wäre schön, wenn Sie einmal etwas zu der Vergleichbarkeit der Kohorten sagen könnten. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. – Wer möchte vom pU? – Frau Janke, bitte.

**Frau Dr. Janke (Roche):** Zu der geplanten Studie Entrectinib versus Crizotinib beim ROS1-positiven NSCLC kann ich Ihnen sagen, dass geplant ist, 220 Patienten in die Studie einzuschließen, mit einer Eins-zu-eins-Randomisierung. Der primäre Endpunkt für die Analyse ist 2027 geplant; es sind keine Interimsanalysen geplant. Das liegt auch daran, dass es, wie in dieser Anhörung schon oft erwähnt, eben eine seltene Erkrankung ist, sodass man eine gewisse Zeit lang braucht, um Patienten zu rekrutieren und aussagekräftige Ergebnisse zu bekommen.

Zum anderen Teil Ihrer Frage hinsichtlich der Vergleichbarkeit mit den Patienten, die in den USA behandelt und im Flatiron-Netzwerk dokumentiert wurden, würde ich sagen: Wir können davon ausgehen, dass in den USA ein gut funktionierendes Gesundheitssystem zur Verfügung steht, sodass es unserer Meinung nach keinen Anhalt dafür gibt, dass diese Patienten anders als im deutschen Versorgungskontext behandelt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Pitura, ist das okay für Sie?

**Frau Pitura:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Rückfrage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Ich lese aus der DGHO-Stellungnahme eine gewisse Skepsis gegenüber diesen synthetischen Vergleichskollektiven aus der Flatiron-Datenbank heraus und würde das gerne noch einmal etwas begründet haben. Ich würde auch die Vertreter der Fachgesellschaften etwas zur Spekulation animieren, woraus sich eben diese Unterschiede zwischen der EUCROSS-Studie und den Flatiron-Daten begründen könnten. Wenn ich mir die Analysen vom OS anschau, ist es ja doch ein bemerkenswerter Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wenn ich es richtig gesehen habe, hat Herr Eberhardt gerade gewunken. – Habe ich das richtig gesehen, Herr Eberhardt?

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGHO):** Ich dachte, Herr Griesinger will zu dem ersten Punkt Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gut. Dann fangen wir mit Herrn Griesinger an, und dann kommen Sie. Ich hatte Herrn Griesinger nicht gesehen. – Bitte schön, Herr Professor Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Danke. – Die Flatiron-Daten sind sicherlich insofern mit einer gewissen Zurückhaltung zu werten, als wir sie ja auch in der Bewertung bei Alectinib einmal darin hatten, wobei da zum Beispiel eine konsistente ECOG-Bestimmung fehlte. Das war einer der Punkte, weswegen wir eine gewisse Zurückhaltung auch in der DGHO-Stellungnahme adressiert haben. Das ist ein wesentlicher prognostischer Faktor.

Dann hat Herr Jantschak gesagt: ein bisschen spekulieren. – Bei den klinischen Studien ist es in der Regel so, dass gerade diese seltenen Targets nicht immer unbedingt in allen Ländern, wo sie durchgeführt worden sind, dann auch zur Routine des standardmäßigen molekularen Testprogramms gehören, sodass man eine zentrale Testung noch machen muss. Insofern könnte es schon auch sein, dass bestimmte Patienten, die unmittelbar behandlungspflichtig sind, gegebenenfalls nicht abwarten können, bis die molekulare Testung zentral bestätigt worden ist. Insofern kann es schon sein, dass eben die Real-World-Daten wie Flatiron eben doch auch andere Patientenkollektive beinhalten, die dann eben nicht in die Studien hineingehen. Auch bei CRISP, wo ja auch reale Welt abgebildet wird, sehen wir bei den vorläufigen Analysen, die wir gemacht haben, dass das PFS und auch zum Teil das OS sich nicht mit dem deckt, was wir aus klinischen Studien erwarten würden.

Es ist einfach die klinische Erfahrung, dass ein Patientenkollektiv, das in klinischen Studien eingeschlossen wird, ein anderes ist als das, was in der realen Welt vorhanden ist. Insofern wäre es absolut entscheidend, dass die Patienten für alle klinischen Charakteristika, insbesondere für diejenigen, die prognoserelevant sind, eben in den Flatiron-Daten entsprechend charakterisiert sind. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann habe ich jetzt Herrn Professor Wörmann, dann Herrn Professor Huber und anschließend Herrn Eberhardt, wenn er noch etwas zu ergänzen hat. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Jantschak, ich möchte Ihnen jetzt nicht zu sehr das Gefühl geben, dass wir uns auf dem Glatteis auch ausrutschend bewegen, weil auch wir es grundsätzlich schon gut finden, dass Registerdaten überhaupt in einem Dossier auftauchen. Dass man sich die Mühe gemacht hat, das zu tun, hat auch einen hohen Wert an sich.

Speziell bei diesen Daten gibt es zwei Punkte, die wir, glaube ich, noch diskutieren würden. Der eine Punkt ist, ob Compliance in den USA – in einem System, wo einer über Jahre das Präparat selbst bezahlen muss – möglicherweise dieselbe Bedeutung für die Versorgungsqualität hat, die sie bei uns hat, wo es bezahlt wird; das ist eine Frage, die wir stellen können. Und das Zweite ist die grundsätzliche Frage nach der Tiefe der Dokumentation in Registerdaten. Das ist in der Regel nicht genau dasselbe, was wir in klinischen Studien haben.

Insofern könnten wir eine Reihe von Argumenten anführen, um zu erklären, warum die Real-World-Daten schlechter ausfallen als die Studiendaten – letztlich läuft es darauf hinaus, dass es wertvolle Daten sind –, und um darauf hinzuweisen, dass wir es hier auf gar keinen Fall mit einem schlechteren

Ergebnis zu tun haben. Aber daran, ob es wirklich quantifizierbar überlegen ist, haben wir das Fragezeichen gesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Professor Huber und dann Herrn Dr. Eberhardt. – Bitte schön, Herr Huber.

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Ich wollte in die gleiche Richtung noch einmal vertiefen. Die Gesundheitssysteme zwischen USA und Deutschland oder Europa sind definitiv nicht gleich. Von daher ist natürlich der Punkt der Compliance, der Adherence zum Beispiel anzuführen. Das könnte durchaus die Unterschiede erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Huber. – Jetzt Herr Eberhardt. – Bitte schön, Herr Eberhardt.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGHO):** Um ganz kurz zu ergänzen, weil zu der europäischen EUCROSS-Studie bisher noch nicht Stellung genommen worden ist: Auch da ist es so gewesen, dass das im Grunde eine Patientensammlung gewesen ist, weil es eben so wenige Patienten sind und im Großen und Ganzen das vor allen Dingen schon eher einen retrospektiven Teil hat. Insofern ist auch das mit Vorsicht zu genießen, völlig korrekt. Aber auf der anderen Seite ist es tatsächlich so – das haben wir ja jetzt gehört –, dass wir froh sind, überhaupt bei so einer seltenen Erkrankung solche Daten zu haben. Dass die Erkrankung so selten ist, das haben wir jetzt auch schon beim Pharmaunternehmer gehört, der sagt, dass die Studie 2027 dann randomisiert vorliegen wird und ausgewertet sein wird. Ich meine, das sind sechs Jahre, in denen wir sozusagen gar keine Möglichkeit hätten, die Substanz einzusetzen. Das gebe ich einfach nur noch einmal grundsätzlich zu bedenken. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fecker vom pU dazu.

**Herr Fecker (Roche):** Ich würde gerne noch etwas zu den möglichen Unterschieden ergänzen. Methodisch gibt es nämlich auch einen Unterschied. Wir haben bei der Flatiron-Registerdatenbank die Datensätze, also die patientenindividuellen Daten, während wir bei der EUCROSS nur die publizierten aggregierten Daten haben. Methodisch gesehen, haben die patientenindividuellen Daten natürlich einen höheren Informationsgehalt; da können wir feiner adjustieren und mögliche Verzerrungen besser reduzieren. Also, methodisch gesehen, gibt es da schon einen Vorteil für die Flatiron-Datenbank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Dann frage ich Herrn Jantschak: Frage beantwortet? – Ja, okay. Dann Frau Groß, GKV-SV.

**Frau Groß:** Ich habe eine Frage, die sich auf die Nebenwirkungen bezieht. Wir haben hier aufgrund des indirekten Vergleichs keine Möglichkeit, Nebenwirkungen zu vergleichen. Meine Frage richtet sich an die Kliniker: Wie schätzen Sie das UE-Profil ein, auch in Bezug auf die kardialen Toxizitäten und das Frakturrisiko, auch im Vergleich zu Crizotinib, und wie sehen Sie die kognitiven Einschränkungen? Könnte das nicht gegebenenfalls im Hinblick auf das Auftreten von ZNS-Metastasen problematisch sein, die ja auch wiederum zu kognitiven Einschränkungen führen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Wer möchte von den Klinikern? – Es meldet sich keiner. – Herr Eberhardt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Eberhardt (DGHO):** Ja, vielleicht ganz kurz dazu. Das Auftreten dieser kognitiven Nebenwirkungen ist relativ typisch für die Substanzen, die eben eine besonders gute Durchdringung des

ZNS haben. Das haben wir eigentlich noch viel ausgedehnter beim Lorlatinib bei ALK gesehen. Dass es hier jetzt mit hineinspielt, das kann von diesem Effekt herkommen. Aber im Prinzip ist ja für die Effektivität der Substanz die Durchdringung des ZNS besonders wichtig. Und klinisch, so muss man sagen, sind diese Effekte beim Entrectinib deutlich geringer ausgeprägt als das, was wir zum Beispiel beim Lorlatinib in einzelnen Fällen gesehen haben oder sehen. Also, ich würde es von meiner Seite so sagen: Wir sehen beim Entrectinib jetzt nicht das große Problem mit den ZNS-Nebenwirkungen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, wir sollten vielleicht gar keinen Zweifel daran lassen, dass es eine extrem bedrohliche Situation für die Patienten ist und dass wir starke und wirksame Präparate haben. Wenn Sie sich die damals berichteten Daten zu Crizotinib und Ceritinib angucken, so haben wir dabei auch über erhebliche Nebenwirkungen gesprochen. Ich habe hier die Daten bei dieser Studie nicht da; in der gleich folgenden nächsten Anhörung war die Abbruchrate von Patienten unter Entrectinib aufgrund von Nebenwirkungen 12 Prozent. Das ist nicht Null, aber jetzt auch keine sehr ungewöhnlich hohe Zahl. Also: Ja, das ist ganz ernst zu nehmen, auch abzuschätzen, und es geht ein bisschen in die Richtung, die ich ganz am Anfang ansprach: Es ist gut für uns, dass wir im Zweifelsfalle auch eine Möglichkeit haben, auf ein etwa gleich wirksames Präparat zu wechseln, zumindest was die nicht-neurologische Wirksamkeit angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann frage ich Frau Groß: Frage beantwortet?

**Frau Groß:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Dr. Janke hatte sich noch gemeldet – ich nehme an, dazu –, und dann kommt Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Frau Janke.

**Frau Dr. Janke (Roche):** Ich wollte gerne ergänzen, dass bei der Safety-Population in der ROS1-Kohorte die Therapieabbruchrate bei knapp 7 Prozent lag und der Großteil der kognitiven unerwünschten Ereignisse, über 90 Prozent, von milder oder moderater Ausprägung waren, zum Großteil reversibel, bis zum Datenschnitt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi und dann Frau Müller.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte nur kurz auf das eingehen, was Herr Fecker eben zu den methodischen Unterschieden zwischen der Propensity-Score-Analyse und dem MAIC sagte, den Sie gegenüber der EUCROSS-Studie gemacht haben. Klar, da gibt es methodische Unterschiede. Trotzdem steht und fällt das natürlich mit den eingehenden Informationen für die möglichen Confounder. Wenn ich jetzt eine Propensity-Score-Analyse mache, aber nur eine Information zu allen möglichen Confoundern habe, hilft mir das alles nicht. Die Grundvoraussetzung muss sein, dass ich möglichst zu allen prognostischen Faktoren Informationen habe. Wenn das erfüllt ist, dann kann man darüber reden, ob ich hier methodische Unterschiede zwischen den einzelnen Verfahren habe. Ich glaube, das muss man noch einmal klarstellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Jetzt Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich habe eine kürzere Frage zu dem am Anfang diskutierten Thema der ZNS-Metastasen. Der pU hat ja ausgeführt, dass Vereinzelte bereits zu Beginn ZNS-Metastasen hatten und dass von denen, wenn ich das richtig verstanden habe, drei Viertel ein Ansprechen gezeigt haben, das auch relativ lange angehalten hat. Über die anderen – das wissen wir – können wir nichts aussagen. Für diejenigen, die sich unter Therapie entwickeln, ist nichts untersucht worden, wenn ich das richtig verstanden habe.

Professor Huber von der AIO hat ja gesagt, Crizotinib wirkt zumindest beim ALK-positiven non-small-cell Lung Cancer nicht auf die ZNS-Metastasen; das war seine Aussage. Jetzt ist meine Frage, die an die Kliniker geht: Wir berücksichtigen ja auch den natürlichen Verlauf. Wenn ich Baseline-Daten habe, und ich sage jetzt, unter Entrectinib haben drei Viertel mit ZNS-Metastasen zu Beginn ein Ansprechen gezeigt, gibt es dann beim natürlichen Verlauf spontane Rückbildungsprozesse, und wie ist Ihre Erfahrung unter Crizotinib? Kommt das bezüglich der ZNS-Wirksamkeit oder Wirksamkeit auf ZNS-Filiae einem natürlichen Verlauf nahe, oder würde man da zu weit gehen, wenn man sagte, das habe gar keine Wirkung, wie ich das eben bei Herrn Professor Huber natürlich für die ALK-positiven non-small-cell Lung Cancer verstanden habe?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte sich dazu äußern? – Herr Professor Griesinger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Ich glaube, man muss die Aussage von Herrn Huber, dass es überhaupt keinen Einfluss hat, vielleicht ein bisschen präzisieren oder relativieren. Der Einfluss von Crizotinib auf ALK-positive ZNS-Metastasen ist ja gegenüber Chemotherapie geprüft worden, und hier konnte gezeigt werden, dass Crizotinib besser war als Chemotherapie. Man muss aber auf der anderen Seite sagen, dass etwa 30 bis 40 Prozent der Patienten, wenn sie unter Crizotinib bei ALK-positiven Tumoren progredient sind, dann eben auch ZNS-Metastasen entwickeln. Insofern hat es eine gewisse Effektivität; sie ist aber sicherlich deutlich geringer als die Zweit- oder Drittgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitoren bei ALK. Es ist eben auch so, dass wir aufgrund der Wirkungsweise von Entrectinib vermuten, dass das auch bei ROS-positiven Patienten der Fall sein wird. Dafür sprechen die Daten beim Entrectinib, und ich kann nur wiederholen: Wir haben eben keine verlässlichen Daten betreffs Crizotinibs, was ZNS-Metastasen angeht. – Ich weiß nicht, ob das die Frage beantwortet.

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank, genau das wollte ich wissen. Also, man kann nicht sagen, Crizotinib wäre vergleichbar mit einem natürlichen Verlauf. Sonst hätte man eventuell darüber nachdenken können, was man mit dem Vergleich zu Baseline anfängt, sofern über die Zeit im einarmigen Vergleich – – Aber das haben Sie klar gesagt: Das ist in diesem Ausmaß hier nicht der Fall.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Vielleicht noch im Nachgang – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung! Herr Professor Huber hatte sich jetzt gemeldet, dann noch mal Herr Professor Griesinger. – Das sage ich, damit wir das hier in der gebotenen Ordnung durchführen und nicht privat Dialoge geführt werden. – Bitte schön, Herr Professor Huber, dann Herr Professor Griesinger, dann kann Frau Müller das abschließend bewerten. – Bitte schön, Herr Huber.

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Meine Aussage wurde vorhin letztlich ein bisschen verkürzt wahrgenommen. Es ist nicht so, dass Crizotinib keine Wirkung hat; aber es hat im Verhältnis zu anderen eine deutlich geringere Wirkung. Bezüglich ROS1 haben wir einfach keine Daten. Ich zumindest kann dazu nicht Stellung nehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Huber. – Jetzt noch mal Herr Griesinger, dann Frau Müller zur Bewertung.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Vielleicht noch einmal im Nachgang: Wir haben jetzt Evidenz, was die Effektivität bei ROS1-positiven Tumoren und ZNS-Metastasen angeht, für das Entrectinib. Insofern wäre für mich dann natürlich auch völlig klar, dass, wenn ich einen Patienten mit ZNS-Metastasen am Anfang habe, dieser Patient dann eben mit Entrectinib behandelt werden sollte, weil wir dort, wie gesagt, Evidenz haben, beim Crizotinib jedoch nicht. Die Alternative wäre, dass er dann schlimmstenfalls eine Ganzhirnbestrahlung bekommen müsste. Wir hatten schon in vielfältigen Anhörungen gesagt, dass das natürlich für die Patienten neurokognitiv usw. und von der Lebensqualität her eben deutlich ungünstiger wäre als eine zielgerichtete Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, dieser Hinweis war noch ganz wichtig. – Jetzt Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich kann nur vielen Dank sagen. Das hat das für mich geklärt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wunderbar, danke. – Ich habe jetzt keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer an dieser Stelle die Möglichkeit geben, ein Fazit zu ziehen. Dann würden wir unterbrechen und um 14 Uhr die nächste Anhörung machen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Ich nehme an, wieder Herr Daniels-Trautner. – Herr Dr. Daniels-Trautner, bitte schön.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche):** Vielen Dank. – Herzlichen Dank für die intensive Diskussion. Ich möchte kurz zusammenfassen. Die Hauptpunkte, über die wir gesprochen haben, waren die zVT Crizotinib und in dem Kontext die indirekten Vergleiche, die wir jetzt als aktuell bestverfügbare Evidenz im Dossier und in der Stellungnahme zur Verfügung gestellt haben, und auch die geplante randomisierte kontrollierte Studie.

Ganz bedeutsam war natürlich auch in unserer Diskussion, dass es beim ROS1-positiven NSCLC in vielen Fällen zu einer ZNS-Metastasierung kommt und dass die Folgen von solchen Hirnmetastasen das Leben von Patienten schwer belasten und auch die Überlebensprognose verkürzen. Somit steht eben mit Entrectinib Patienten mit einem ROS1-positiven NSCLC eine neue zielgerichtete Therapieoption mit nachgewiesener Wirksamkeit im ZNS zur Verfügung. Wir haben darüber gesprochen, dass mehr als drei Viertel der Patienten mit messbaren ZNS-Läsionen ein intrakranielles Ansprechen zeigten. In den historischen Vergleichen, die wir vorgelegt haben, haben wir einen Vorteil von Entrectinib im Gesamtüberleben gegenüber Crizotinib gesehen. Das RCT wird in wenigen Monaten beginnen.

Gesamthaft sehen wir für Entrectinib, basierend auf der aktuellen Evidenz, einen Zusatznutzen beim ROS1-positiven NSCLC. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, herzlichen Dank, Herr Dr. Daniels-Trautner, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die klinischen Experten. Herzlichen Dank auch an die anderen Mitarbeiter des pU, die uns jetzt hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier diskutiert worden ist, bei unserer Entscheidungsfindung zu berücksichtigen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet. Wir machen weiter Punkt 14 Uhr mit dem anderen Anwendungsgebiet. Denjenigen, die wir dann nicht mehr sehen, wünsche ich noch einen schönen Resttag. An dieser Stelle unterbrechen wir die Sitzung. – Danke schön.

Schluss: 13:12 Uhr