

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Entrectinib (D-559)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2021
von 14:00 Uhr bis 14:57 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 **Bayer Vital GmbH:**

Herr Jülich

Herr Dr. Strauss

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

Herr Dr. Kaskel

Frau Dr. Steck

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft:**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

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

Herr Dr. van Tilburg

Herr Dr. Westphalen

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist eine Minute vor der Zeit. Seien Sie trotzdem herzlich willkommen zum zweiten Teil Entrectinib, jetzt zur Behandlung von Patienten mit Tumoren mit NTRK-Genfusion. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. November des vergangenen Jahres, zu der zum einen Roche Pharma AG als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, außerdem die DGHO und die GPOH in einer gemeinsamen Stellungnahme, dann Bayer Vital, MSD Sharp & Dohme und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben hatten.

Für diejenigen, die in den letzten beiden Tagen noch nicht hier waren, auch noch mal alles Gute zum neuen Jahr, das eigentlich ja nur besser werden kann und hoffentlich ein bisschen mehr Normalität bringt.

An den Verfahren hat sich nichts geändert. Ich muss jetzt wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Ich bitte Sie nachher, wenn Sie Wortmeldungen haben, jeweils im Chat ein X oder ein W zu schicken, damit wir nicht auf Winken angewiesen sind. Ich stelle jetzt die Anwesenheit fest. Für Roche Pharma müssten Herr Dr. Daniels-Trautner da sein, Frau Dr. Janke, Frau Dr. Hoffmann und für die Statistiker Herr Fecker – sie sind alle noch da –, dann für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn – beide anwesend –, für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Dr. van Tilburg und Herr Dr. Westphalen – beide anwesend – sowie Herr Professor Wörmann für die DGHO – er ist auch da –, und ferner sind für MSD Herr Dr. Kaskel und Frau Dr. Steck anwesend. Für Bayer Vital sind Herr Jülich und Herr Dr. Strauss anwesend und für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. – Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich – ich nehme an, dass das wieder Herr Daniels-Trautner macht – Ihnen als pharmazeutischem Unternehmer die Gelegenheit zu einer kurzen Einführung in die für Sie relevanten Punkte geben. Anschließend würden wir in die eben bereits erprobte muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Roche hat das Wort. Herr Daniels-Trautner, bitte schön.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Erneut danke dafür, dass wir eingangs ein paar Worte an Sie richten dürfen. Jetzt sind einige dabei, die in der Anhörung eben nicht da waren. Daher, Herr Professor Hecken, wenn Sie gestatten, würde ich gerne meinen Kolleginnen und Kollegen noch mal die Möglichkeit geben, sich direkt vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann machen wir das doch.

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

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

Herr Fecker (Roche): Hallo, mein Name ist Julian Fecker, ich bin Statistiker und für den methodischen Part zuständig.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Mein Name ist Jan Daniels-Trautner. Ich bin Teamleiter in unserer Abteilung frühe Nutzenbewertung.

In der Anhörung eben haben wir über Entrectinib im Anwendungsgebiet ROS1-positives NSCLC gesprochen. Die Zulassung für Entrectinib wurde ebenfalls zur Behandlung von Patienten mit soliden Tumoren erteilt, die eine Genfusion einer neurotrophen Tyrosin-Rezeptor-Kinase, abgekürzt NTRK, aufweisen.

NTRK-Genfusionen werden als onkogene Treibermutationen angesehen. Das bedeutet, dass diese genomische Alteration entscheidend für das Fortschreiten der Tumorerkrankung ist. Die Studienergebnisse zu Entrectinib haben ein Ansprechen in verschiedensten Tumorentitäten gezeigt. Die Wirkung von Entrectinib wird daher als tumorentitätsübergreifend bezeichnet, und die Zulassung umfasst alle NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren. Die Indikation ist also primär durch das Vorliegen des Biomarkers gekennzeichnet.

Die Patienten im Anwendungsgebiet leiden unter einer lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Krebserkrankung und haben keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung, oder diese wurden im Verlauf der Vortherapien bereits erschöpft. In dieser Situation ist die Prognose für den weiteren Krankheitsverlauf üblicherweise sehr schlecht. Für viele Patienten ist die Lage aussichtslos. NTRK-Inhibitoren wie Entrectinib bieten ihnen nun eine spezifisch auf die Treibermutation ihrer Erkrankung ausgerichtete und daher hochrelevante Therapieoption.

Der Anteil der Patienten mit soliden Tumoren, bei denen eine NTRK-Genfusion vorliegt, beträgt lediglich etwa 0,3 Prozent. Aufgrund dieser extrem niedrigen Prävalenz und der Tatsache, dass auf diese Biomarker bis vor Kurzem nur wenig getestet wurde, ist die Identifizierung dieser Patienten für klinische Studien eine große Herausforderung. Im Dossier haben wir die Ergebnisse der einarmigen Phase-II-Studie, die auch Basket-Studie ist, STARTRK-2, zu 71 Patienten mit NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren präsentiert.

Das Kollektiv enthielt Patienten mit Tumoren aus verschiedensten Entitäten. 60 Prozent dieser zum Teil stark vorbehandelten Patienten sprachen auf die Behandlung mit Entrectinib an. Im Median währte das Ansprechen über ein Jahr lang. Die Patienten erreichten ein medianes Gesamtüberleben von annähernd zwei Jahren. Hinsichtlich der Lebensqualität berichteten die Patienten im Mittel einen über lange Zeit stabilen Verlauf des allgemeinen Gesundheitszustands. Wie schon beim ROS1-positiven NSCLC diskutiert, gilt das Sicherheitsprofil von Entrectinib als gut und wie für einen Rezeptor-Tyrosin-Kinase-Inhibitor dieser Klasse erwartbar.

Bei der Dossiererstellung haben wir verschiedene Ansätze geprüft, vergleichende Evidenz zu generieren. Die besondere Seltenheit der NTRK-Genfusion erwies sich als eine bedeutende Limitation. Bislang gibt es nur sehr wenige Daten zum natürlichen Krankheitsverlauf dieser Patienten. Das bedeutet natürlich besondere Herausforderungen in der Nutzenbewertung. Seit Einreichung des Dossiers war es uns nun möglich, in einem historischen Vergleich den Ergebnissen der mit Entrectinib behandelten Patienten aus der Studie Daten von NTRK-Fusions-positiven Patienten aus der Versorgung gegenüberzustellen. Diese ganz neue Analyse haben wir mit der Stellungnahme eingereicht. Wir konnten dazu auf patientenindividuelle Ergebnisse aus der Flatiron-Health-Datenbank zurückgreifen.

In diesem Vergleich wird ein vorteilhafter Trend der Therapie mit Entrectinib gegenüber der Versorgung mit patientenindividueller Therapie im Gesamtüberleben deutlich. Das mediane Gesamtüberleben der Entrectinib-Patienten in diesem Vergleich war mit knapp 21 Monaten deutlich länger als das der Patienten aus der Flatiron-Health-Datenbank mit knapp sieben Monaten. Die in der Stellungnahme eingereichte Analyse liefert nun Informationen zum natürlichen Verlauf und stellt aktuell die beste verfügbare Evidenz von Entrectinib für die Nutzenbewertung dar.

Roche verfolgt die Vision einer patientenzentrierten personalisierten Gesundheitsversorgung. Dazu gehört die Entwicklung innovativer und zielgerichteter Arzneimittel für Patienten mit seltenen Merkmalen. Entrectinib ermöglicht Patienten mit NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren ein langes und klinisch bedeutsames Ansprechen bei insgesamt guter Verträglichkeit. Es gibt nicht viele Patienten im Anwendungsgebiet; für sie sind NTRK-Inhibitoren aber eine dringend benötigte Therapieoption. Damit sehen wir einen Zusatznutzen für Entrectinib in der Therapie von Patienten mit NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Daniels-Trautner, für diese Einführung. – Ich würde gern die erste Frage an DGHO und GPOH richten: Sie haben in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme vorgetragen, dass Sie als angemessene zVT eine bestverfügbare Therapie und nicht BSC ansehen würden. Vor diesem Hintergrund sagen Sie in der Stellungnahme auch, dass eine systemische Therapie als mögliche zVT in Betracht käme. Da ist uns nicht ganz klar geworden, in welchen Therapiesituationen das eben Platz greifen könnte, was hier Fallgestaltungen sein könnten, in denen das angewendet werden könnte. Vielleicht könnten Sie uns zwei, drei Takte zu dieser Fragestellung und zu der Kritik an der zVT sagen, bevor wir in die normale Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Ich weiß nicht, wer das macht. Das müsste also jemand von der DGHO oder von der GPOH sein. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich könnte vielleicht anfangen. – Wir haben das bewusst mit den Pädiatern zusammen gemacht, und im Grunde wiederholt sich ein bisschen das, was wir bei Larotrectinib am Anfang des Jahres diskutiert hatten. Unsere Frage ist, wo in einem klinischen Therapiealgorithmus diese Präparate ihren Platz haben.

Außerdem hatten wir auch im Frühjahr schon diskutiert, dass es Indikationen zum Beispiel in der Pädiatrie gibt, bei denen es zum Beispiel eine mutilierende Operation oder ein neurochirurgischer Eingriff mit erheblicher Beeinträchtigung der Lebensqualität sein könnte. Die Botschaft, die wir dahinter hatten, war: Es heißt nicht in jedem Falle, dass ein NTRK-Inhibitor eine Last-line-Therapie sein muss, wenn wir wissen, dass es eine Option für diese Therapie gibt. Wenn wir das aber akzeptieren – ich glaube, in der Pädiatrie gab es sehr gute Beispiele dafür, das so zu fordern –, dann macht es keinen Sinn, Best Supportive Care zu nehmen, wenn zum Beispiel eine Operation oder ein anderer Eingriff eine Alternative sein könnte.

Ich glaube, unser Hintergrund dessen ist Folgendes: Das ist ein ganz inhomogenes Patientenkollektiv. Das macht es uns sehr schwer, überhaupt in dieser Basket-Situation zu diskutieren. Wir würden aber als Fachgesellschaft großen Wert darauf legen, dass natürlich nicht alle Entitäten jetzt über einen Kamm geschert werden, sondern dass wir ja deutlich sehen können, bei welchen bestimmten Erkrankungen, zum Beispiel im Bereich der Sarkome oder der Speicheldrüsenkarzinome, diese Aberrationen häufiger auftreten und damit auch eine häufigere Testung stattfinden wird. Und dann kann man nicht Best Supportive Care nehmen, weil das bedeutete: Wir nehmen alle gleich, alle müssen bis zum Ende behandelt werden, wenn nichts anderes mehr geht, und dann denken wir auch noch einmal daran, diese Therapie einzusetzen. Vielmehr muss differenziert früher in dem jeweiligen Algorithmus der Erkrankung gesehen werden, welche Therapieoptionen es gibt, und das ist durch bestverfügbare Therapie besser abgebildet. – Beantwortet das die Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ja, das ist ja die Diskussion, gerade bezogen auf die Sarkome. Bei den Kindern hatten wir diese Diskussion – ich will jetzt den Konkurrenzunternehmer nicht nennen – ja auch geführt. – Wollen die Pädiater dazu noch etwas sagen, Herr van Tilburg oder Herr Westphalen?

Herr Dr. van Tilburg (GPOH): Ja, ich kann kurz etwas dazu sagen. – Ich kann nur das unterstützen, was Herr Wörmann gesagt hat, dass sehr individuell zu betrachten ist, was Best Supportive Care ist und wie diese Best Supportive Care zu werten ist, ob bei einer nicht lebensbedrohlichen Erkrankung eine Amputation oder eine Behandlung mit dem vorliegenden Medikament zu bevorzugen ist. Das ist eine schwierige Diskussion, denke ich, vor allem, wenn man weiß, dass natürlich gerade bei Kindern die Lebenserwartung ganz anders aussieht als bei einem End Stage adulten Patienten. Auch bei hochgradigen Glioma – dieses Beispiel wurde auch von Herrn Wörmann kurz angelegt – ist bei diesen vor allem sehr jungen Patienten, unter einem Jahr, bei denen diese Alterationen dann häufiger vorkommen, eigentlich nichts vorhanden. Da kann man wirklich nicht von Best Supportive Care reden, weil es sie eigentlich nicht wirklich gibt und damit die Vergleiche extrem schwierig sind.“

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. van Tilburg. – Jetzt hat sich Herr Professor Ludwig, AkdÄ, gemeldet. – Herr Professor Ludwig, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Kurze Rückfrage an Herrn Wörmann, aber auch an den IQWiG-Vertreter: Das ist nach meiner Meinung mehr eine terminologische Frage?

Wenn ich unsere Stellungnahme und das ansehe, was in den Unterlagen war, dann kann man unter „Best Supportive Care“ durchaus auch eine Chemotherapie oder andere Therapien wie Kinase-Inhibitoren verstehen, sofern es für diese verfügbaren Therapien irgendwelche Evidenz gibt, dass sie das Krankheitsbild positiv beeinflussen. Deshalb würde ich unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie „Best Supportive Care“ durchaus auch medikamentöse Therapieoptionen verstehen. Vielleicht kann das vom IQWiG auch noch mal ganz kurz präzisiert werden. Deswegen finde ich die Terminologie „Best Supportive Care“ oder „bestverfügbare Therapie“ eigentlich eher sekundär. Außerdem sind pädiatrische Patienten in den jetzigen Unterlagen gar nicht eingeschlossen, ganz anders als bei Larotrectinib, wo es einige doch beeindruckende Verläufe gab. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Ich glaube, Herr Ludwig, Sie haben das genauso verstanden, wie wir das sagen wollten. Nur, „Best Supportive Care“ hat immer noch das Flair der Palliativmedizin und der rein unterstützenden Therapie und nicht so sehr der kausalen Therapie. Deswegen glauben wir, dass wir das breiter fassen müssen. Wir hatten es in der damaligen Stellungnahme im Frühjahr auch mit den anderen Fachgesellschaften so abgesprochen, dass „bestverfügbar“ ein breiteres Label ist. „Best Supportive Care“ geht eben in Richtung wirklich rein unterstützender Maßnahmen. Da wären gezielte Therapien möglicherweise nicht drin, und deswegen ist es uns vom Wording her schon wichtig, hier zu differenzieren, genau wie Sie es gerade erklärt haben, dass „bestverfügbare Therapie“ da mit eingeschlossen ist. Das würden wir aber schon deutlich differenzieren, weil es durchaus auch eine inhaltliche Positionierung ist, dass solche Therapien, wenn sie besser verträglich sind als aggressivere Therapien, frühzeitiger angedacht werden müssen.

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

Herr Dr. Westphalen (DPOH): Genau das, was Herr Wörmann gerade sagte, will ich auch noch unterstützen, dass wir hier auch einen Patientenfokus gesehen haben, dass die Entscheidung, was in der jeweiligen Erkrankungssituation die bestverfügbare Therapieoption ist, von Behandler und Patient gemeinsam getroffen wird. Ich glaube, es ist ganz wichtig, dass man diese Komponente sich hier auch noch überlegt; denn für einige Patienten mag eine verstümmelnde Operation, die die Tumorfreiheit

bedingt, die beste Therapieoption sein, während jemand anders das nicht akzeptiert. Ich glaube, das ist wichtig, warum wir hier eben „bestverfügbar“ gewählt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Westphalen. – Jetzt Fragen, bitte. Wer möchte? – Herr Ludwig hatte eben noch eine Fragestellung ans IQWiG adressiert. Möchte das IQWiG vielleicht beginnen?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, ich kann gerne etwas dazu sagen. – Die Frage war ja tatsächlich, wie BSC in dem Falle gemeint ist; so habe ich zumindest Ihre Frage verstanden, Herr Ludwig. Das ist ja immer gemeinhin durch den G-BA so definiert, dass es um die Linderung von Symptomen und die Verbesserung der Lebensqualität geht. Ich würde also tatsächlich erst einmal keine zielgerichtete Therapie darunter verstehen. Aber man kann das gegebenenfalls, wie Herr Wörmann sagte, auch weiter fassen.

Ich habe eine andere Frage an den Hersteller, die gleich einen ganzen Schritt zurückgeht, nämlich was die Patienten in der Studie angeht, und zwar im Vergleich zu Larotrectinib. Bei Larotrectinib und bei Entrectinib ist ja die Zulassung auf Patienten eingeschränkt, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen mehr zur Verfügung stehen. Das gilt für beide Wirkstoffe. Anders als bei Larotrectinib ist das allerdings in der STARTRK-2-Studie nicht umgesetzt. Also, es gibt kein einziges Kriterium, das irgendwie tatsächlich benennt, dass die Patienten genau an diesem Stadium sein sollen, ganz anders, als das für die drei Studien zu Larotrectinib der Fall ist. Da steht ganz klar in jeder der Studien in den Einschlusskriterien: Patienten, für die keine Standard- oder kurativen Therapien mehr existieren, für die andere Therapien ungeeignet sind etc. Das ist in der STARTRK-2-Studie nicht der Fall. Darin sind tatsächlich auch in einem größeren Umfang sogar Erstlinienpatienten im metastasierten Stadium. Vielleicht könnte der Hersteller dazu noch was sagen, das noch einmal ausführen, bitte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Janke, bitte.

Frau Dr. Janke (Roche): Wir verstehen, dass dieses Kriterium nicht in den Einschlusskriterien enthalten war, sehen es aber so an, dass eine Therapieoption im Rahmen einer Phase-II-Studie mit einem experimentellen Medikament durchaus diese Abwägung widerspiegelt, denn es ist in der Regel eine komplexe Abwägung zwischen Therapien, die auch die Patientenhistorie, die Begleiterkrankung und das Nutzen-Risiko-Profil der verfügbaren Therapien repräsentiert, und dass ein Studieneinschluss in eine Phase-II-Studie auch eine individuelle Arzt-Patienten-Entscheidung ist, die diese Dinge mit berücksichtigt und nicht davon auszugehen ist, dass Ärzte bei verfügbaren Standardtherapien Patienten in experimentelle Phase-II-Studien in diesem Maße einschließen, wenn es andere sinnvolle Operationen oder Medikamente gibt, die dem entsprechen.

Des Weiteren kann ich noch ergänzen, dass die Angabe zu den Vorbehandlungen so ist, dass das ab metastasierter Erkrankung berechnet ist. So ist es auch im EPAR dargestellt. Das heißt, das ist die Anzahl der vorherigen systemischen Tumortherapien ab metastasierter Erkrankung. Es ist darauf hinzuweisen, dass die meisten Patienten die erste systemische Therapie bereits vor dem metastasierten Stadium hatten und auch da schon mit Standardsubstanzen behandelt wurden. Zudem gibt es in einigen Entitäten gar keine systemischen Standardtherapien wie beim Speicheldrüsenkarzinom, sodass es hierdurch unserer Meinung nach nachvollziehbar ist, dass Patienten im metastasierten Stadium nicht systematisch vorbehandelt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Herr Vervölgyi, Nachfrage dazu, oder nehmen Sie das so hin?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, ich würde die Frage gerne an die hier anwesenden Kliniker weitergeben, ob sie noch etwas dazu sagen könnten und es auch so sehen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Westphalen, dann Herr Spehn.

Herr Dr. Westphalen (DPOH): Das Erste. Ich glaube, aus klinischer Sicht waren, als die Studie gelaufen ist, erste Daten dem Kliniker schon verfügbar, beispielsweise erste Abstracts, und man kannte zumindest Daten zur Effektivität. Das könnte durchaus den Einfluss in der metastasierten Situation begünstigt haben, sodass man gesagt hat, gerade bei einem Speicheldrüsenkarzinom, einer hochtoxischen Zwei- oder Dreimedikamentenkombination: Wir geben den Patienten die Chance, ein neuartiges Medikament zu bekommen, und haben dann immer noch die Möglichkeit, eben auf die systemische Chemotherapie zurückzugreifen.

Das Zweite. Vielleicht kurz zu meinem Hintergrund: Ich leite das Präzisionsonkologieprogramm am Standort. Wir wissen auch aus anderen Erkrankungen, dass zielgerichtete Substanzen, gerade die neueren, ihre größte Wirkung in der ersten oder zweiten Therapielinie entfalten. Auch das könnte, wenn ich jetzt mutmaßen darf, die Entscheidung der einschließenden Kolleginnen und Kollegen beeinflusst haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Westphalen. – Herr Dr. Spehn. – Herr Spehn, Sie müssen das Mikro einschalten.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir sind darüber auch gestolpert, dass beim Speicheldrüsenkarzinom offenbar keine systemische Therapieoption besteht, allerdings durchaus eine strahlentherapeutische Option. Bei den anderen Tumoren, bei den häufigen in dieser Studie aufgetretenen Tumoren, also bei nicht-kleinzelligem Bronchialkarzinom und beim Weichteilsarkom, gibt es eben eine Reihe von etablierten, wirksamen und lebensverlängernden Standardtherapien. Da kommt hier nicht heraus, wie weit sie damit vorbehandelt sind.

Wir haben verstanden, dass insgesamt wohl 38 Prozent der Patienten gar keine Vortherapie gehabt hatten, also auf keinen Fall in die Zulassung hineinpassen. Wir haben auch gestutzt, dass als Eingangskriterium bei den vorbehandelten Patienten nicht erforderlich war, dass die Patienten unter oder nach der Therapie progredient sind, sondern nach dem Protokoll konnten sie unter laufender Therapie oder bei einer Remission nach vorangegangener Therapie eingeschlossen werden.

Dann ist auch aufgefallen, dass ein Ansatz in dem Protokoll ist, dass eine antikörperbasierte Tumorthherapie bis vier Wochen vor der Entrectinib-Therapie zulässig war; vier Wochen mussten dazwischen sein. Nun wirken zum Beispiel Checkpoint-Inhibitoren ja doch oft noch relativ lange nach. Das heißt, dass bei diesen Patienten dann eine letztlich duale Therapie besteht. Auch da war im Protokoll nicht gefordert worden, dass die Patienten unter Nivolumab oder Pembrolizumab oder was auch immer da gegeben wurde progredient waren. Von daher ist dann auch fraglich, ob sie zu diesem Zeitpunkt wirklich schon eine Therapieindikation hatten. Wegen dieser Faktoren sehen wir die berichteten Remissionsraten und auch die PFS-Raten, die ja doch recht lang sind, jetzt noch mit Aufmerksamkeit. Das gilt nicht für das sekretorische Speicheldrüsenkarzinom, wo die Wirkung von Entrectinib sehr, sehr hoch ist und die systemischen Optionen gering sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Sonst noch jemand von den Klinikern oder vom pU? – Frau Janke.

Frau Dr. Janke (Roche): Ich würde gern noch einmal darauf hinweisen, dass die Angabe der 38 Patienten, die nicht vorbehandelt sind

(Dr. Spehn [AkdÄ]: Prozent!)

– ja, präzise –, auf die systemische Vorbehandlung ab metastasierter Erkrankung bezogen ist. Das heißt nicht, dass die Patienten überhaupt nicht vorbehandelt sind. Die Patienten sind alle vorbehandelt – Operation, Bestrahlung, Chemotherapien –; aber das ist der Anteil der Patienten, der ab metastasierter Erkrankung eine systemische Therapie erhalten hat. Hier muss man also ein bisschen differenzieren. Alle Patienten sind für ihre Krebserkrankung vorbehandelt. Der Abstand zur Antikörpertherapie ist in Protokollen so definiert, dass ein gewisser Abstand vorhanden sein muss. Die anderen – –

(Unterbrechung der Tonübertragung)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt sind wir wieder da. – Wir hatten jetzt gerade ein Problem, Frau Janke. Wir haben Sie verstanden bis zu der Aussage, dass alle natürlich vorbehandelt waren, dass es aber dann ab einem bestimmten Punkt um die Frage geht: Wer hat dann noch eine systemische Therapie erhalten oder nicht? – Also, wir hatten so etwa zwei Minuten von Ihrem Vortrag gehört. Wenn Sie da noch mal aufsetzen könnten, denn dann sind wir alle aus dem Internet herausgeflogen. – Jetzt sind Sie wieder da. Okay, Frau Janke, bitte noch mal.

Frau Dr. Janke (Roche): Ich wiederhole meine Aussage, dass die Angabe der nicht vorbehandelten Patienten sich auf die Anzahl der nicht systemisch vorbehandelten Patienten ab Diagnose der Metastasierung bezieht. Alle Patienten sind für ihre Krebserkrankung mit Bestrahlung, Operation oder systemischer Therapie in einer adjuvanten Therapiesituation. Dabei spielen natürlich auch viele patientenindividuelle Faktoren hinein. Ebenso wird ja der Abstand zu Arzneimitteln, die vorangegangen sind, üblicherweise in Protokollen so festgelegt. Es ist also nicht davon auszugehen, dass ein Patient, der von einer Therapie profitiert, daraufhin in eine solche Studie eingeschlossen wird. Diesen Rückschluss, denke ich, kann man nicht pauschal ziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann würde ich jetzt in der normalen Frageliste weitermachen. Herr Vervölgyi wird ja nachher sicherlich noch mal das Wort bekommen. Ich habe jetzt Herrn Jantschak und dann Frau Teupen. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe doch noch eine Frage zu diesem Komplex. Wir haben jetzt gehört, dass ein relevanter Teil der Patienten eben in dieser Behandlungssituation, also der metastasierten Situation, noch nicht insbesondere medikamentös vorbehandelt war und dass es – das hat auch Herr Vervölgyi gesagt – mögliche Diskussionen gibt, inwieweit das Patientenkollektiv eben auf das Anwendungsgebiet passt. Da habe ich, bezogen auf das zugelassene Anwendungsgebiet, die Rückfrage, wie vor diesem gesamten Hintergrund die drei bullet points im zugelassenen Anwendungsgebiet auszulegen sind.

Wir haben sozusagen einen separaten bullet point für Patienten, die bisher noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben. Da ist meine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob das Vorhandensein einer NTRK-Genfusion für sich hier laut zugelassenem Anwendungsgebiet die Behandlung impliziert oder ob alle drei bullet points als ein Komplex anzusehen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer möchte dazu? – Der pU. – Herr Daniels-Trautner.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Mit der Zulassung von Entrectinib war ja praktisch bereits ein NTRK-Inhibitor verfügbar. Es wäre wichtig gewesen, in der Fachinformation darauf hinzuweisen, dass für Patienten, die bereits mit einem NTRK-Inhibitor vorbehandelt sind, keine Zulassung besteht. Das gilt auf jeden Fall.

Herr Dr. Jantschak: Jetzt sind Sie aber nicht ganz konkret auf meine Frage eingegangen. Es stellt ja niemand infrage, dass eine Vorbehandlung mit dem Konkurrenzprodukt möglicherweise kritisch ist. Aber wir haben das zumindest bei der Diskussion um die zVT immer als eine Art Gesamtkomplex angesehen. Nun sehe ich hier diese drei bullet points, die sich ja auch beim IQWiG wiederfinden. Das heißt, ich hätte gern die Auskunft von Ihnen, ob dieser eine mittlere bullet point, also Patienten mit NTRK-Genfusion, die bisher noch keinen NTRK-Inhibitor erhalten haben, für sich allein die Therapie mit Entrectinib indiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Herr Daniels-Trautner.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Entschuldigung, dann habe ich die Frage nicht ganz vollständig verstanden. – Das ist als Komplex zu betrachten, ja. Ich dachte, die Frage bezieht sich primär auf die Vorbehandlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also kumulativ, die drei bullet points müssen gegeben sein. Okay. – Herr Jantschak, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Dr. Jantschak: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt hatte sich zu diesem Komplex noch Herr Spehn gemeldet, bevor dann Frau Teupen das Wort bekommt. – Herr Dr. Spehn bitte noch mal für die AkdÄ. – Herr Spehn, Sie müssen wieder das Mikrofon anmachen.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es ist darauf hinzuweisen, dass im Protokoll eben keine Vorbehandlung gefordert ist, bei keinem der Patienten. Und bei den drei häufigeren Entitäten – ich habe es jetzt nicht vor mir liegen – war auch ein Anteil als „nicht vorbehandelt“ klassifiziert. Also, in dieser Studie müssen schon nicht vorbehandelte Patienten gewesen sein und auf jeden Fall ein erheblicher Anteil noch weiterer Patienten, für die eine zufriedenstellende andere Therapie möglich ist. Wie gesagt, ein Progress unter einer Vortherapie war für die Studienteilnahme nicht gefordert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. Das hatten Sie ja eben schon mal gesagt, das haben Sie jetzt noch einmal ausdrücklich in den Raum gestellt. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten noch mal eine Frage. Von der Zulassung sind ja Kinder und Jugendliche ab zwölf umfasst. Jetzt haben wir ja keine Datenlage zur Nutzenbewertung. Kann man denn aus der Praxis schon irgendwelche Hinweise geben?

Vielleicht speziell an die Pädiater: Gibt es dazu schon irgendetwas zu sagen, weil sie ja eventuell besonders davon profitieren? Ich denke nur an die Osteosarkome. Vielleicht gibt es da irgendwelche Hinweise.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Ich schaue mal in Richtung Herrn van Tilburgs oder Herrn Westphalens. – Können Sie etwas dazu sagen? – Herr van Tilburg, bitte.

Herr Dr. van Tilburg (GPOH): Zu Entrectinib bei Kindern: Ich denke, das fokussiert sich auf zwei kleinere Gruppen, die infantilen Gliome und die infantilen Fibrosarkome. Beides sind sehr seltene Erkrankungen. Die hochgradigen Gliome haben momentan nicht viel mehr als Standard-of-Care-Behandlung. Man kann sie in diesem jungen Alter kaum bestrahlen. Eine medizinische Therapie wird natürlich versucht. Aber letztendlich liegt das Überleben bei etwa null Prozent. Deswegen ist ein NTRK-Inhibitor für diese Patienten schon eine mögliche Option, weil bei irgendwie zwischen 30 und 40 Prozent dieser Patienten NTRK oder ROS1 Fusionen vorliegen. Dabei wurden dann auch sehr gute Erfolge für diese Patienten gesehen, die praktisch null Optionen haben.

Für die infantilen Fibrosarkome – das ist die andere Gruppe von Patienten – ist die Situation deutlich komplizierter, weil es, wie bereits gesagt, natürlich die Option gibt zu amputieren, wenn das Sarkom an einer Extremität gelegen ist oder sonst eine Lokalisation aufweist, wo man operieren kann. Es gibt eine medizinische Behandlung in Form einer Chemotherapie. Es wird recht schwierig, wenn sie darauf nicht ansprechen oder refraktär werden. Dann ist natürlich die Abwägung: Amputiere ich einen Körperteil bei einem Kind, das noch 80 Jahre Lebenserwartung hat, oder versuche ich es erst mit Entrectinib, was sicherlich ein gutes Ansprechen zeigen wird, oder reserviere ich das für später, wenn die anderen Optionen gescheitert sind?

Also: Ja, das Medikament hat sicherlich gute Erfolge bei Kindern in den zwei größeren Entitäten gezeigt, die an und für sich sehr, sehr selten sind. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr van Tilburg. – Herr Westphalen oder Herr Wörmann, gibt es aus Ihrer Sicht noch Ergänzungen?

Herr Dr. Westphalen (DPOH): Meinerseits nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Meinerseits auch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Dann noch mal Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe die Frage an die Kliniker, wie sich das Nebenwirkungsprofil von Entrectinib darstellt, und zwar insbesondere im Vergleich zu Larotrectinib. Sie hatten ja hier in der Stellungnahme auf die 23 Prozent Knochenfrakturen bei den pädiatrischen Patienten hingewiesen.

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

Herr Dr. Westphalen (DPOH): Die Frage betrifft den pädiatrischen Bereich; ich bin für die Erwachsenenonkologie unterwegs. Da müsste ich an Herrn van Tilburg weitergeben. Ich glaube, es ist bei den kleinen Patientinnen- und Patientenkohorten, die wir hier haben, extrem schwierig, aus klinischer Sicht verbindlich zu sagen, wie sich das Nebenwirkungsprofil zwischen den beiden Konkurrenzprodukten darstellt. Allein schon der Versuch, einmal hochzurechnen, wie viele Patientinnen und Patienten es pro Jahr in Deutschland überhaupt gibt, die eine solche Fusion tragen, zeigt ja, wie schwierig das ist. Ich kann aus meiner klinischen Erfahrung keine Vergleichsdaten zitieren, die über Anekdotendaten hinausgehen. Das Einzige, was uns eben aufgefallen ist – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ja bitte, machen Sie fertig.

Herr Dr. Westphalen (DPOH): Nein, das war es im Prinzip schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich dachte, Sie hätten noch einen Satz anfügen wollen, weil Sie angehoben hatten: „Das Einzige, was uns aufgefallen ist ...“. – Herr van Tilburg zur Ergänzung, dann Herr Spehn und Herr Wörmann. – Herr van Tilburg, bitte.

Herr Dr. van Tilburg (DPOH): Entrectinib hat natürlich als bekanntes Nebenwirkungsprofil diese Knochenfrakturen auch bei Kindern. Das scheint bei Larotrectinib wirklich weniger zu sein. Wirklich konkrete Daten liegen mir dazu nicht vor. Es ist wirklich die Frage, ob das eine für die Patienten so wichtige Nebenwirkung ist, wenn man sich vor Augen führt, in welcher Situation diese Patienten – in diesem Fall Kinder – sind, weil auch das Wirkungsprofil der beiden kompetierenden Produkte vielleicht anders sein kann als jetzt hier diskutiert. Zum Beispiel wird Hirngängigkeit dahin gehend diskutiert, inwieweit es Unterschiede zwischen den beiden Produkten gibt. Zu sagen, dass das Nebenwirkungsprofil von Entrectinib mit den bekannten Knochenfrakturen schlechter ist als Larotrectinib, geht mir in dem Kontext, in dem die Behandlung stattfindet, ein bisschen zu weit. Aber es ist so: Es gibt Unterschiede, und diese Unterschiede sieht man schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr van Tilburg. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Spehn, Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Ludwig. – Herr Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben uns die Toxizität bei Erwachsenen angesehen. Häufig sind kognitive und neurologische Beschwerden oder unerwünschte Wirkungen überwiegend Grad 2, Fatigue immerhin 5 Prozent Grad 3 bis 4.

Auffällig war die therapiebedingte Mortalität; sie betrug 7,4 Prozent – es waren acht Patienten von 108 ausgewerteten –, und auffällig war darin, dass vier Todesfälle vermutlich kardiovaskulär sind: ein Herzstillstand, zweimal Herz- und Atemstillstand – was von den beiden das erste war, ist schwer zu sagen, eher das Herz – und ein plötzlicher Tod, was eben auch für einen plötzlichen kardialen Tod spricht. Im Weiteren waren es eine Pneumonie, eine Sepsis und zwei akute respiratorische Insuffizienzen. Auch bei denen ist es möglich, dass etwas Kardiales vorausgeht. Das heißt, da besteht ein Signal auf ein kardiales, möglicherweise auch rhythmogenes Risiko. Es ist auch notiert, dass es bei 3 Prozent zu einer kongestiven Herzinsuffizienz und bei 2 Prozent zu einer QT-Verlängerung kommt. Die QT-Verlängerung wiederum prädestiniert für akute Rhythmusereignisse eben bis hin zum plötzlichen Herztod.

Zusammenfassend besteht ein Signal auch für gravierende kardiale oder kardiovaskuläre Nebenwirkungen, was es zu beachten gilt. Die QT-Eingangskontrollen – die Quotienten dürfen nicht über 450 ms liegen – reichen möglicherweise nicht. Es sollten dann vielleicht bei einigen Patienten auch mehr Kontrollen unter der Therapie laufen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde kurz auf das zurückkommen, was Herr Westphalen sagt. Ich glaube, es ist bei der jetzigen sehr dünnen Datenlage schwierig, einen Vergleich der beiden Präparate vorzunehmen.

Wir hatten ja zwischenzeitlich nach dem Verfahren zu Larotrectinib im Frühherbst eine Umfrage gemacht, wie die Versorgung aussieht, und hatten in relativ kurzer Zeit 60 Patienten dokumentiert, die nach der Studie in der Versorgung schon Larotrectinib bekommen hatten. Unabhängig von den Daten

zeigt es zum einen, dass es eben doch wohl einen Bedarf für dieses Präparat oder für diese Gruppe von Präparaten gibt; das finden wir erst mal als wichtige Bestätigung auch bezüglich der Versorgung.

Wir haben vorhin diskutiert, dass es ganz offensichtlich eine gute neurogene Wirksamkeit, eine ZNS-Wirksamkeit von Entrectinib gibt. Das passt zu den kognitiven Defiziten, die wir vorhin bei dem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom diskutiert haben. Ich würde es genauso sehen wie Herr Spehn: Ich glaube, das muss registriert werden, das muss auch weiter dokumentiert werden. – Ich glaube, der Punkt, den Sie zuletzt gemacht haben, Herr Spehn, ist vielleicht wichtig: Wir müssen hier auch mit Arzneimittelinteraktionen und nicht alleine nur mit singulären Effekten des Präparates rechnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ganz wichtig. Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Ludwig, dann Frau Janke.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich kann mich kurz fassen. Ich wollte auch darauf hinweisen, dass es ja ein CYP3A4-Inhibitor ist, der natürlich sehr zu Interaktionen prädestiniert. Die klaren Hinweise in der Fachinformation bezüglich QT-Zeitverlängerung sind schon wichtig. Wir wissen, dass alle Dreier- bzw. Vierer-Inhibitoren eine Vielzahl von Interaktionen implizieren.

Ich habe aber trotzdem jetzt noch eine ganz kurze Frage an den Hersteller und vielleicht an den Pädiater, der sich dazu geäußert hat. Es gibt jetzt durchaus Daten auch bei High-Grad-Glioma im pädiatrischen Alter, die interessanterweise sogar synergistische Wirkungen zwischen Strahlentherapie, intrathekaler Therapie und Entrectinib oder anderen Kinase-Inhibitoren zeigen. Meine Frage ist, wie weit es inzwischen Kenntnisse dazu gibt, dass das möglicherweise synergistische Wirksamkeiten sind, auch vor dem Hintergrund, dass in diesem Kollektiv, das wir jetzt zu beurteilen hatten, Leute vorab bestrahlt wurden und der Zeitraum zwischen Beendigung der Bestrahlung und Gabe von Entrectinib nicht so ganz klar ersichtlich war. Das heißt: Wie lange war dieser Zeitraum? Ist auszuschließen, dass die Bestrahlung einen Effekt hat, oder ist es nur Entrectinib? – Das würde mich noch interessieren, ebenso Interaktionspotenziale, gar keine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Frau Janke hatte sich ohnehin gemeldet. Ich weiß nicht, ob sie das auch auf dem Schirm hat. – Frau Janke, bitte.

Frau Dr. Janke (Roche): Ich versuche, alle Fragen zu beantworten, die jetzt hier gestellt wurden. – Zur Verträglichkeit von Entrectinib wollte ich kurz darauf hinweisen, dass keine QTc-Zeit-Verlängerungen in der NTRK-Kohorte aufgetreten sind. Es sind in geringem Maße in der ROS1-Kohorte QTc-Zeit-Verlängerungen aufgetreten. Zudem weise ich darauf hin, dass die Herzinsuffizienzen, die aufgetreten sind, zu 100 Prozent reversibel waren und nur ein Patient die Therapie aufgrund dieses unerwünschten Ereignisses abgebrochen hat. Des Weiteren sind alle Todesfälle, die berichtet wurden, solche, die nicht primär durch das Fortschreiten der Erkrankung definiert waren, und sie wurden somit als nicht therapieassoziiert gewertet. Von den acht Todesfällen wurden zwei von den Investigatoren als möglicherweise therapieassoziiert gewertet, die anderen nicht. – Das waren die Punkte zur Verträglichkeit.

Außerdem war jetzt noch nach der Bestrahlung bei den ZNS-Metastasen gefragt worden. Hierbei ist es so, dass eine Bestrahlung von ZNS-Metastasen im Protokoll erlaubt war, die 7 oder 14 Tage vorher vorbei sein musste. Im EPAR der EMA sehen Sie die Daten für Patienten, die entweder innerhalb von zwei Monaten oder vor zwei Monaten oder aber gar nicht bestrahlt wurden. In den Ansprechraten bei ZNS-Metastasen sehen wir keinen Unterschied bei den messbaren Erkrankungen, auch wenn die Daten natürlich in der ohnehin schon kleinen Patientengruppe natürlich noch einmal sehr wenige sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Herr Spehn, bitte. – Okay, hat sich erledigt, Herr Spehn. – Weitere Fragen? – Niemand mehr? – Herr Jantschak, dann Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die vorliegenden Daten stammen ja von einem Datenschnitt von Oktober 2018, sind also nun auch schon etwa zwei Jahre alt. Sind weitere Datenschnitte in der Studie geplant? Gegebenenfalls ist die Frage, wann das sein wird. Und ich habe es so verstanden, dass in die Studie noch weitere Patienten rekrutiert werden. Das heißt: Wie viele Patienten sind zurzeit in der Studie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hoffmann (Roche): Herr Jantschak, das ist richtig. Die Studie rekrutiert weiter für NTRK, und es ist auch eine Auflage, die uns die EMA mit auf den Weg gegeben hat, hier weitere Patienten zu rekrutieren. Diese Auflage ist eingegrenzt auf 2027; spätestens dann müssen wir wieder Daten einreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hoffmann. – Herr Jantschak, okay?

Herr Dr. Jantschak: Also, 2027 ist erst der nächste Schnitt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 2027, ja.

Herr Dr. Jantschak: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die 2027 hatten wir eben auch; beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom hatten wir auch die 2027. Deshalb kommt sie mir bekannt vor.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber das war eine randomisierte Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay, alles klar. – Zweimal 2027, eben 2027, jetzt 2027. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich hätte noch eine Frage ebenfalls an den pharmazeutischen Unternehmer zu den vorliegenden Daten und auch zum Vergleich, den Sie nachgeliefert haben. Sie haben es weder im Dossier noch jetzt mit der Stellungnahme umfassend entitätsspezifisch aufgearbeitet; Sie haben in beiden Fällen nur die Daten genommen, wo jeweils über zehn Patienten für eine Entität eingeschlossen wurden. Das mag natürlich auch in dem eher geringen Patientenkollektiv insgesamt für NTRK in dieser Studie begründet sein. Das sind ja jetzt 108; das ist ungefähr die Hälfte dessen, was wir bei Larotrectinib Anfang letzten Jahres gesehen haben.

Den Vergleich zur Flatiron-Health-Datenbank haben Sie auch nicht entitätsspezifisch aufbereitet, obwohl eigentlich, glaube ich, aus dem letzten Verfahren klar war, wie wichtig das ist. – Vielleicht könnten Sie da noch einmal etwas zu den Beweggründen sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte? – Herr Fecker, bitte. – Herr Fecker, wir hören Sie nicht.

Herr Fecker (Roche): Entschuldigung, ich hatte gerade Probleme. – Zu Ihrer ersten Frage. Wir hatten im Dossier alle Entitäten mit mehr als zehn Patienten dargestellt. Wir haben uns, um eine gewisse Aussagesicherheit zu gewährleisten, für die zehn Patienten entschieden.

Zu Ihrem zweiten Punkt, zu unserem Vergleich gegenüber der Flatiron-Kohorte, muss ich sagen: Uns lagen die Daten nicht rechtzeitig vor, um sie ins Dossier zu packen. Wir sehen es auf jeden Fall wie Sie, dass es notwendig ist, Ihnen auch einen solchen Vergleich darzustellen. Es ist auch der erste Vergleich mit NTRK-positiven Patienten, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten haben. Deswegen haben wir den Vergleich in unsere Stellungnahme hineingepackt. Ich kann auch noch ganz kurz die Ergebnisse für Sie erläutern. Wir kamen zu einer Hazard Ratio von 0,44 und hatten im Entrectinibarm ein 14 Monate längeres Überleben, verglichen mit den Patienten, die eine patientenindividuelle Therapie erhalten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht muss man der Vollständigkeit halber sagen, dass es bei diesem Vergleich zu keinen statistisch signifikanten Unterschieden zwischen den beiden Datensätzen gekommen ist. Ich glaube, diese Information fehlte jetzt hier noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Das sehe ich nicht. – Doch, Herr Wörmann noch einmal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß nicht, ob das jetzt passt, aber ich finde es ein bisschen ärgerlich, wie das hier vonseiten des pU gehandhabt wird. Es wäre schon wichtig gewesen, solche Daten vorher zu haben, um auch mal vergleichen und selbst validieren zu können. Es ist ja schon schwierig insgesamt in dem ganzen Konstrukt hier, wenn wir individuelle Vergleiche machen. Aber wenn so relevante Daten aus Datenbanken hier präsentiert werden, fände ich es schon gut, wenn sie sehr transparent gemacht worden wären. – Entschuldigung für die Schimpferei.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Okay, keine weiteren Fragen mehr. – Frau Janke noch einmal.

Frau Dr. Janke (Roche): Ich wollte kurz erwähnen, dass uns zur Einreichung des Dossiers diese Daten nicht vorlagen; sonst hätten wir sie selbstverständlich gerne schon im Dossier dargestellt. Die klinischen Verlaufsdaten dieser Patienten aus der Flatiron-Datenbank gehen bis Ende Juni 2020. Es war uns nicht möglich, diese Daten vorher einzureichen; wir halten es dennoch für wichtig und möchten hier betonen, dass wir diese Daten erarbeitet haben und eingereicht haben, um vergleichende Evidenz darzulegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Janke. – Dann sehe ich erneut keine Wortmeldung. – Ich nehme an, das macht auch wieder Herr Daniels-Trautner; dann würde ich Ihnen das Wort zur abschließenden Würdigung der letzten 55 Minuten geben. – Bitte schön, Herr Daniels-Trautner.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche): Vielen herzlichen Dank, auch noch mal für die intensive Diskussion. Wir haben einige Punkte besprochen; das war insbesondere die zVT und hierbei die Berücksichtigung der bestverfügbaren oder antineoplastischen Therapie, unabhängig davon, wie die zVT dann betitelt ist. Wir haben über die STARTRK-2-Studie gesprochen, auch über die Definition des Anwendungsgebietes, die Verträglichkeit von Entrectinib und zuletzt noch über den indirekten Vergleich, den wir auch aus unserer Sicht gerne schon im Dossier gezeigt hätten. Das konnten wir leider nicht machen und haben es deshalb in die Stellungnahme getan; denn wir wollten es auf jeden Fall ins Verfahren einbringen, als es uns dann vorlag.

Wir haben hier auf jeden Fall – das ist, glaube ich, aus der Diskussion klar geworden – eine für die Nutzenbewertung besondere Herausforderung, insbesondere angesichts der extremen Seltenheit der

Erkrankung und natürlich auch aufgrund der Neuheit des Entitäten-übergreifenden Anwendungsgebietes. Ich kann sagen: Mit Blick auf die Zukunft freuen wir uns da sehr über die Weiterführung des schon in vielen Runden stattgehabten Dialogs, um hier Lösungskonzepte zu finden.

Die Patienten im Anwendungsgebiet, über die wir heute gesprochen haben, leiden an einer fortgeschrittenen Tumorerkrankung, eben mit NTRK-Genfusion, und haben keine zufriedenstellende Therapieoption mehr zur Verfügung. Mit Entrectinib steht jetzt ein neues Arzneimittel zur Verfügung, das auf den onkogenen Treiber abzielt. In der STARTRK-2-Studie haben wir bei 60 Prozent der Patienten ein Ansprechen festgestellt, und das Ansprechen hielt im Median über ein Jahr lang an.

Wir haben gerade auch noch einmal über den indirekten Vergleich gesprochen. Hier hatten wir bei Patienten mit patientenindividueller Therapie ein Gesamtüberleben von knapp sieben Monaten gesehen, bei Entrectinib knapp 21 Monate, sodass wir gesamthaft schlussfolgern, dass wir hier einen Zusatznutzen für Entrectinib in der Therapie von Patienten mit NTRK-Fusions-positiven soliden Tumoren haben. – Vielen herzlichen Dank, alles Gute und allen eine gute Gesundheit, gerade auch in der jetzigen Zeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung und die guten Wünsche, die wir natürlich erwidern. Damit ist diese Anhörung geschlossen.

Wir werden selbstverständlich in die Entscheidungsfindung einbeziehen, was jetzt hier diskutiert worden ist. Ich bedanke mich insbesondere bei den Klinikern und bei den Vertretern des pU, die jetzt die Fragen beantwortet haben, und wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke, dass Sie bei uns waren.

Schluss der Anhörung: 14:57 Uhr