

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Alectinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Mai 2018
von 11:20 Uhr bis 12:38Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau von Bandemer

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

Herr Dr. Mehlburger

Frau Minarzyk

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

Frau Dr. Huber

Frau Kucka

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Frau Reim

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

Herr Dr. Kaskel

Frau Dr. Meyer

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

Herr Dr. Krannich

Frau Dr. Schneider

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

Frau Dr. Chizari

Herr Dr. Chlistalla

Herr Dr. Künzel

Frau Dr. Stuwe

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

Herr Dr. Kretz

Frau Dr. Rancea

Angemeldeter Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Spehn

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

Herr Dr. Eberhardt

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren für Alectinib, jetzt erneutes Verfahren wegen neuem Anwendungsgebiet: Erstlinie, Dossierbewertung IQWiG vom 28. März 2018, Basis für eine Reihe von Stellungnahmen. Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung haben zum einen Roche Pharma als pharmazeutischer Unternehmer abgegeben, dann die AkdÄ, die DGHO, Pfizer, AstraZeneca, MSD SHARP & DOHME, Takeda, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim Pharma, Medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt wieder den formalen Gepflogenheiten Rechnung tragen und für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Roche Pharma müssten Herr Dr. Chlistalla, Frau Dr. Chizari, Herr Dr. Künzel und Frau Dr. Stuwe da sein – jawohl. Für die AkdÄ müsste Herr Dr. Spehn da sein – ja –, dann für Takeda Herr Dr. Kretz – jawohl; Frau Rancea ist entschuldigt, sie fehlt. Für Boehringer müssten Herr Dr. Mehlburger und Frau Minarzyk da sein – ja. Sie haben Ihre Plätze beibehalten; das ist praktisch. Weiter müssten für Medac Herr Erdmann und Frau Reim da sein – ja –, für Bristol Frau Dr. Huber und Frau Kucka – ja –, für MSD Herr Dr. Kaskel und Frau Dr. Meyer – ja –, für Pfizer Herr Dr. Krannich und Frau Dr. Schneider – ja –, für AstraZeneca Frau von Bandemer – ja –, für die DGHO Herr Prof. Wörmann – ihn habe ich gesehen – und Herr Dr. Eberhardt – er ist auch da, jawohl – und Herr Rasch vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte Mikrofon benutzen, Namen und entsendendes Unternehmen nennen und möglichst so sprechen, dass die Stenografen die Dinge mithilfe der Tonaufzeichnung übertragen können.

Ich habe zwei, drei Fragen, bevor ich dem pU das Wort zur Einleitung gebe. An den pU richte ich zunächst einmal die Frage, wieso keine Auswertung des Endpunkts Zeit bis zum ZNS-Progress nach den RANO-Kriterien für Patienten ohne bestehende Hirnmetastasen zu Studienbeginn erfolgt ist und wann mit reiferen Daten der ALEX-Studie zu rechnen ist, insbesondere bezüglich des Gesamtüberlebens.

An die Kliniker habe ich die Frage, inwieweit die RECIST-1.1-Kriterien und die RANO-Kriterien für hochmaligne Gliome für die Erfassung von Hirnmetastasen überhaupt geeignet sind und welchen Stellenwert die Vermeidung der Entstehung von Hirnmetastasen für die Behandlung von Patienten mit ALK-positivem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom hat.

Zunächst eröffne ich aber dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einfühend zur Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen. Wer macht das? – Herr Dr. Chlistalla, bitte schön.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu sprechen. Bevor ich anfangen möchte, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen, die mich heute begleiten: Ganz zu meiner Linken sitzt Frau Dr. Stuwe; sie vertritt die Abteilung Market Access inklusive der Epidemiologie. Frau Dr. Chizari zu meiner Linken vertritt die Medizin, Herr Dr. Künzel zu meiner Rechten vertritt die Statistik, und ich bin der medizinische Leiter der Onkologie.

Alectinib wurde von der EMA zur Erstlinienbehandlung des ALK-positiven nicht-kleinzelligen Bronchi-alkarzinoms im Dezember 2017 zugelassen. Zur Nutzenbewertung liegen die Ergebnisse der randomisierten Phase-III-Studie ALEX vor, welche Alectinib direkt zu Crizotinib, einer vom G-BA zugewie-

senen zVT, vergleicht. Im primären Endpunkt der Studie PFS zeigt sich eine eindrucksvolle Wirksamkeit bei einer Hazard Ratio von 0,47. Im neuen, explorativen Datenschnitt – die entsprechenden Ergebnisse konnten im Rahmen dieses Verfahrens lediglich mit der Stellungnahme eingebracht werden, da die Analyse erst Ende Februar 2018 vorlag – werden die Mediane nun in beiden Behandlungsarmen erreicht und liegen bei 10,9 versus 34,8 Monaten progressionsfreien Überlebens. Patienten unter Alectinib-Therapie genießen also einen etwa dreifach längeren Zeitraum ohne Progress der unheilbaren Grunderkrankung als Patienten unter Therapie mit Crizotinib. Damit erhärten sich bei längerem Follow-up die Wirksamkeitsergebnisse der Primäranalyse.

Alectinibs Wirkmechanismus ist im Vergleich zu anderen zugelassenen ALK-Inhibitoren besonders, weil es nach Passage der Blut-Hirn-Schranke nicht aktiv aus dem ZNS ausgeschleust wird. Damit liegen im ZNS Konzentrationen vor, die therapeutisch hoch wirksam sind. Dieser pharmakodynamisch einmalige Effekt zeigt sich eindrucksvoll in den Studienergebnissen der ALEX-Studie. Bei denjenigen Patienten, die zu Studienbeginn bereits eine ZNS-Metastasierung erlitten hatten, spricht nur etwa jeder Vierte auf Crizotinib an. Unter Alectinib liegt die ZNS-Ansprechrage bei 60 %. Auch die Dauer des Ansprechens im ZNS unterscheidet sich deutlich mit 3,7 Monaten unter Crizotinib gegenüber einem noch gar nicht erreichten Median unter Alectinib bei einer Hazard Ratio von 0,23.

Bei ALK-positivem Lungenkarzinom entwickelt bisher ein Großteil der Patienten eine ZNS-Metastasierung im Krankheitsverlauf; das trifft auf etwa zwei von drei Patienten mit dieser Erkrankung zu. Dies stellt einen prognostischen Wendepunkt für diese Patienten dar, da sich trotz spezifischer und belastender Therapien die Überlebenswahrscheinlichkeit infolge dessen deutlich reduziert. Deswegen sind die Verhinderung dieser Metastasierung und damit das Hinauszögern des klinischen Wendepunkts in der Erstlinienbehandlung therapeutisch sehr relevant. In der ALEX-Studie zeigt Alectinib im direkten Vergleich zu Crizotinib eindrucksvolle Daten. Das Risiko, ZNS-Metastasen unter Erstlinientherapie zu entwickeln, reduziert sich um 86 %. Ganz konkret sieht man das in der ALEX-Studie: Von 93 Patienten ohne ZNS-Metastasen zu Studienbeginn im Crizotinib-Arm haben 35 eine entsprechende Metastasierung entwickelt; die entsprechenden Zahlen unter Alectinib-Behandlung sind lediglich 6 von 88 Patienten.

Zusammenfassend stelle ich fest: Da es sich bei den beschriebenen Wirksamkeitsdaten in der Größenordnung um außergewöhnlich ausgeprägte und klinisch relevante Unterschiede handelt, welche generell mit einer tendenziell verbesserten Verträglichkeit einhergehen, sind wir der Meinung, dass in diesem Fall ein beträchtlicher Zusatznutzen abzuleiten ist.

Ich bedanke mich für die Aufmerksamkeit und freue mich auf die Diskussion. Ich werde auch gleich die Frage nach dem nächsten Datenschnitt beantworten: Prädefiniert im Protokoll ist eine finale Gesamtüberlebensanalyse, wenn 50 % der Events eingetreten sind. Das trackt relativ langsam. Wir würden in 2020 mit einer entsprechenden Analyse rechnen. Aber das ist noch mit viel Unsicherheit verbunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Chlistalla. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zwei Nachfragen zu den von Ihnen nachgereichten Daten, zu dem von Ihnen auch als explorativ beschriebenen Datenschnitt. Die erste Frage ist: Was war der konkrete Anlass, es genau zu diesem Zeitpunkt durchzuführen? Die zweite Frage ist: Warum haben Sie keine Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten vorgelegt, die für dieses Verfahren hier eine ganz herausragende Bedeutung haben? Man muss ja sagen: Im Gesamtüberleben tut sich praktisch nichts, bei den unerwünschten Ereignissen tut sich praktisch nichts. Wenn man sich die Daten anschaut, dann tritt einmal hier ein Ereignis in der einen Gruppe auf, da mal ein Ereignis in der anderen

Gruppe, was auch zu erwarten war, weil einfach ein Großteil oder ein Teil der Patienten bereits einen Progress hatte, vielleicht auch schon einen Wechsel hatte etc. Aber was ist eigentlich mit den Daten zu den patientenberichteten Endpunkten, und was war der Anlass für den Datenschnitt?

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

Frau Dr. Stuwe (Roche): Der vorgelegte Datenschnitt war explorativ, wie Sie gesagt haben, und war eben nur für PFS, für das Ansprechen und für die Safety ausgelegt. Er wurde jetzt gemacht. Zum jetzigen Zeitpunkt hat man eine Reifes PFS, das IRC-basiert ist. Zu dem Datenschnitt, den wir im Dossier vorgelegt haben, war nur der Median des Prüfarzt-basierten PFS erreicht. Jetzt haben wir in diesem explorativen Datenschnitt auch gesehen, dass der Median in der anderen Bewertungsanalyse erreicht ist. Die patientenberichteten Endpunkte wurden in diesem Datenschnitt nicht erhoben; wie gesagt, er war explorativ und nur für PFS, Ansprechen und Safety ausgelegt.

Herr Dr. Kaiser: Kurze Nachfrage. Zum einen vielleicht eine kleine Korrektur, weil Sie gerade das Wort „erhoben“ verwendet haben: Erhoben ist nicht richtig – erhoben wurden die Daten ja weiterhin –, sondern Sie haben es nicht ausgewertet.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Ja, das ist korrekt.

Herr Dr. Kaiser: Sie liegen ja theoretisch vor. Sie haben die Frage eigentlich nicht beantwortet, warum Sie für dieses Nutzenbewertungsverfahren einen Datenschnitt vorlegen, der einen Großteil der für das Nutzenbewertungsverfahren relevanten Daten nicht berücksichtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chlistalla.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich versuche es noch einmal mit etwas anderen Worten zu beantworten. Bei der Erstanalyse des Progressionsfreien Überlebens hat man die Beobachtung gemacht, dass nicht in allen dieser Analysen der Median erreicht worden war. Deswegen bestand mehr aus dem Steering Committee dieser Studie heraus der Wunsch, zu einem späteren Zeitpunkt diese Analyse explorativ durchzuführen, damit die Mediane mit ausreichender Schätzgenauigkeit in beiden Armen beschrieben werden können. Das ist ein rein explorativer Datensatz. Wir haben ihn in dieses Verfahren mit eingebracht, weil wir wissen, dass er auf dem ASCO publiziert werden wird – die ASCO-Abstracts werden in den nächsten Tagen online gehen – und wir einfach alle Daten, die wir inhouse haben, auch vorlegen wollen. Aber das war kein Datenschnitt, der für diese Anhörung gemacht wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht nur kurz auch mit Blick auf andere Verfahren; auch der vfa ist ja immer an solchen Dingen interessiert: Wenn Sie jetzt ganz gezielt die PFS-Fragestellung untersucht hätten, dann wundert mich erst einmal, dass Sie da noch Gesamtüberleben und unerwünschte Ereignisse untersuchen. Sie haben also offensichtlich doch noch ein wenig nach etwas anderem geguckt. Es ist sinnvoll, bei der Interpretation der Daten natürlich alle relevanten Informationen zum Datenschnitt vorliegen zu haben, egal ob Sie nur einen Teil auf dem ASCO präsentieren wollen oder nicht; denn hier geht es ja um das Nutzenbewertungsverfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Niemand? – Einfach eine Feststellung; lassen wir so.

Dann kommen wir zur DGHO. Ich hatte ja eingangs die Frage gestellt, wie das mit den Hirnmetastasen aussieht. Sie haben als DGHO in Ihrer Stellungnahme auch ausgeführt, dass Alectinib bereits als Zweitlinie zugelassen ist und deshalb bei Patienten aus dem Crizotinib-Arm bei Progress der Erkrankung gegeben werden konnte, dass daraus möglicherweise eine Verzerrung beim Gesamtüberleben resultieren könnte, dass Daten zu Postprogressionstherapien im Dossier fehlen und dass die Daten zum Gesamtüberleben unreif seien. Sie sehen aber die sehr starke Verlängerung des PFS mit einer Hazard Ratio von 0,46. Ich weiß nicht, wer von Ihnen beiden das macht, Herr Wörmann oder Herr Eberhardt: Wie sehen Sie den Stellenwert im Vergleich zu Crizotinib jetzt in der Firstline? – Anschließend würde ich diese Frage noch an die AkdÄ adressieren.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dann fange ich an. Wir hatten ja schon öfter diskutiert, dass eine biologische Besonderheit der ALK-positiven NSCLC zu sein scheint, dass sie besonders häufig Hirnmetastasen mit sich bringt. Das ist grundsätzlich die Beobachtung, von der wir vorher schon wussten, dass es so ist. Jetzt zeigt sich in dieser randomisierten Studie, was wir auch schon länger diskutiert haben: Crizotinib ist pharmakologisch relativ wenig effektiv im ZNS, sodass wir fast eine Nativpopulation haben, als wenn sie dort nicht behandelt würden. Der Unterschied, den wir jetzt hier gesehen haben, besteht ja darin, dass im Crizotinib-Arm knapp 40 % der Patienten Hirnmetastasen entwickelt haben, gegenüber knapp 7 % unter Alectinib. Das passt zu dem, was wir erwartet haben: leider extrem hohe Affinität der Metastasen, sich im Hirn festzusetzen, und die Nichterreichbarkeit durch Alectinib.

Wir haben in unseren Leitlinien schon relativ früh, schon vor einigen Jahren geschrieben, dass bei diesen Patienten alle drei bis sechs Monate Schädel-MRT notwendig ist, um es frühzeitig zu sehen, wenn es so ist, und um zu verhindern, dass die Patienten erst symptomatisch auffällig werden. Das haben wir schon als Standard für uns definiert, weil wir wussten, dass das ein großes Thema, ein großes Risiko ist. Insofern sehen wir hier einen besonderen Vorteil.

Vielleicht sollte ich, Herr Hecken, kurz die Frage aus der Einführung bezüglich der Kriterien beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. In der Einführung hatten wir gefragt, inwieweit die RECIST-1.1-Kriterien und die RANO-Kriterien für hochmaligne Gliome auch für die Erfassung von Hirnmetastasen geeignet sind.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Also einmal für die Erfassung, und vor allem sind sie gut geeignet, um die Response aufzunehmen. Der Vorteil der RANO-Kriterien besteht darin, dass ein Kriterium wie Glukokortikoid-Gebrauch mit hineingesetzt wird. Das ist ein wichtiges Kriterium, weil das die Bildgebung verändert. Das ist in den RANO-Kriterien bei dem Assessment der Response enthalten, aber bei den RECIST-Kriterien so nicht umfasst; deswegen sind wir etwas näher an der Klinik, auch wenn es hier von einem anderen Tumor abgeleitet ist. – Vielleicht kurz zu den Hirnmetastasen insgesamt, Herr Eberhardt?

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Vielleicht darf ich kurz noch einmal ergänzen. Wir haben hier auch schon bei einer anderen Anhörung über diese Situation bei den Lungentumoren, den Lungenkarzinomen gesprochen, dass hier ein hohes Risiko besteht. Man kann das vielleicht noch einmal so formulieren: Je länger die Patienten leben, desto höher wird kumulativ das Risiko, dass sie ihre Hirnmetastasierungen erleben. Das sehen wir jetzt bei diesen ALK-positiven Tumoren wiederum: Die Patienten haben mittlerweile eine längere Lebenserwartung. Wir haben es gerade gehört: In den medianen progressionsfreien Überlebenszeiten liegen wir jetzt in Bereichen von um die drei Jahre. Das haben wir

früher bei diesen Stadium-IV-Patienten ja gar nicht gesehen. Da ist es klar, dass diese Patienten ein extrem hohes Risiko haben, ihre Hirnmetastasierung zu erleben.

Vielleicht sollte man Folgendes noch einmal sagen: Wir kennen diese Situation vom kleinzelligen Lungenkarzinom. Da war die einzige Möglichkeit der Behandlung die elektive Ganzschädelbestrahlung, also die prophylaktische, niedrigdosierte Strahlentherapie. Dass überhaupt ein Medikament in der Lage ist, eine Hirnmetastasierung zu verzögern, war uns bis zu dem Zeitpunkt, als wir Osimertinib und jetzt Alectinib bekamen, noch gar nicht so bewusst; das muss man ganz offen sagen. Es ist zum ersten Mal die Situation eingekehrt, dass hier praktisch so etwas wie eine Prophylaxe der Hirnmetastasierung oder deren Verschiebung nach hinten möglich ist. Uns war noch einmal ganz wichtig, dass dies ein Alleinstellungsmerkmal ist, und das wollten wir von unserer Seite betonen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu habe ich jetzt Herrn Carl, Herrn Marx und Herrn Kaiser, anschließend Herrn Spehn.

Herr Dr. Carl: Wir haben ja schon gehört, dass, je länger diese Patienten leben, desto häufiger Hirnmetastasen auftreten. Gibt es denn Daten dazu, woran Patienten letztendlich sterben, die eine Hirnmetastase entwickelt haben, und woran Patienten sterben, die keine Hirnmetastasen entwickeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Sie müssen davon ausgehen, dass man diejenigen Patienten, die Hirnmetastasen entwickeln, unterscheiden muss, und zwar erstens in die Gruppe derjenigen, die nur ein oder zwei oder oligometastatische Hirnmetastasierungen entwickeln. Da haben wir Möglichkeiten, mit den Strahlentherapeuten hervorragend in Einzelfällen jetzt auch lokale Strahlentherapie in Stereotaxie einzusetzen. Das heißt, diese Patienten kann man wieder etwas nach hinten schieben.

Leider ist es aber tatsächlich auch so, dass es zweitens eine Gruppe von Patienten gibt – ich würde einmal sagen, ungefähr 50 bis 70 % auch bei den ALK-positiven Tumoren –, die eine sehr diffuse Hirnmetastasierung entwickeln, sogar bis hin zur Meningeosis, was wir früher ganz selten gesehen haben. Das sehen wir auch jetzt wieder. Auch beim Kleinzeller hat man das früher umso häufiger gesehen, je länger die Patienten lebten. Dann hatte man mit einem Mal Patienten, die einen meningealen Tumorbefall entwickelten. Genau das scheint da auch einzutreten.

Es ist also durchaus so, dass, wenn die Patienten eine Hirnmetastasierung entwickeln, es dann multiple Metastasen sind. Aber für diejenigen, bei denen man es frühzeitig entdeckt, ist es von Vorteil. Deshalb macht es gerade bei den jungen Patienten, wie es die ALK-Patienten sind, Sinn, dass man in diesen Fällen auch die Abstände der Bildgebung enger macht, um auch isolierte oder oligometastatische Hirnmetastasierung zu entdecken. Dann kann man in Einzelfällen noch Stereotaxien versuchen. Aber für manche kommt es eben zu spät.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage Herr Carl.

Herr Dr. Carl: Die Frage war eigentlich: Wodurch tritt bei Patienten mit Hirnmetastasen der Tod ein, aus Lungengründen oder überwiegend aus Hirnmetastasenengründen?

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Tatsächlich durch die Progression der Hirnmetastasen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn. Sie standen ohnehin auf der Rednerliste, aber vielleicht können Sie jetzt zur Todesursache etwas sagen. – Jetzt habe ich noch Herrn Mayer.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ja, auch nach unserer Erfahrung meist aufgrund der Hirnmetastasen: Entweder ist es eine Meningeosis carcinomatosa, die eben spät auftritt, oder aber die Hirnmetastasen sind nur Begleitung und die Patienten sterben an anderen Komplikationen, an pulmonalen Infekten.

Die Symptomatik der Hirnmetastasen ist in der Regel recht gut behandelbar. Das ist palliativ behandelbar, gut behandelbar eben auch mit der Bestrahlung, sei sie stereotaktisch oder sei es eine Ganzhirnbestrahlung. Der Grund, warum wir in der AkdÄ vor allen Dingen die Verminderung und die erhebliche Verschiebung der Hirnmetastasierung für einen patientenrelevanten Vorteil halten, liegt auch darin, dass aufgrund dessen weniger Patienten die Hirnbestrahlung brauchen.

Die ALK-positiven Patienten haben, verglichen mit anderen Bronchialkarzinomen, eine bessere Prognose. Das heißt, etliche Patienten haben eben auch einen mehrjährigen Verlauf. Zumindest die Ganzhirnbestrahlung bewirkt, beginnend nach ein, zwei Jahren, doch eine beginnende kognitive Einschränkung, wenn die Patienten Glück haben, lange genug zu überleben, und dies bis hin zur Demenz. Darum sehen wir in der Verschiebung den Vorteil.

Was wir eben auch nicht erwartet haben und auch nicht ganz verstehen, ist, warum die erhebliche Wirkung auf das Auftreten und auf den Verlauf von Hirnmetastasen sich nicht in einem der Morbiditätsendpunkte niederschlägt. Die Daten sind da auch etwas knapp, wir haben wenig Subgruppenanalysen, aber man kann sagen: In der kognitiven Funktion, in der emotionalen Funktion, in der sozialen Funktion findet sich trotz dieser deutlichen Wirkung auf eine ZNS-Metastasierung praktisch kein Unterschied. In diesen Domänen gehen also die Hazard Ratios von 0,8 bis 1,1, ohne dass man da etwas erkennen kann.

Direkt an dieser Stelle schon Folgendes: Was uns interessieren würde, wäre die Frage, ob ein Unterschied im Effekt auf die Morbidität und auf das Gesamtüberleben bei Patienten besteht, die a priori schon eine Hirnmetastasierung hatten, und denen, die das nicht hatten. Der einzige Hinweis, den wir gefunden haben, war bei der emotionalen Funktion. Da ist eine hoch signifikante Interaktion, dass die Patienten mit einer vorbestehenden Hirnmetastasierung profitieren, während diejenigen ohne vorbestehende Metastasierung einen gegengerichteten Effekt haben. Sie haben gesagt, es gäbe keine gegengerichteten Effekte – hier gibt es ihn. Es ist, glaube ich, auf der einen Seite Hazard Ratio 0,4 oder 0,3 und auf der anderen Seite 1,1. Das sind also gegengerichtete Effekte. Da würde uns interessieren, ob Sie die Daten vorlegen können, wie der Verlauf im Gesamtüberleben und in diesen Morbiditätskriterien bei Patienten mit und ohne vorbestehende Metastasierung ist; das fehlte uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chlistalla, möchten Sie sofort darauf eingehen? Sonst würden wir die Rednerliste weiter abarbeiten.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Meines Wissens ist der gegengerichtete Effekt mit der Hazard Ratio von ungefähr 1,1 nicht statistisch signifikant. Vielleicht täusche ich mich jetzt; ich kenne die Zahl nicht auswendig. – Ich müsste noch einmal nachfragen, welche Daten Sie genau vorgelegt haben möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Die Interaktionsdaten für die Morbidität: Lebensqualität, dann die Morbiditätsdaten, speziell diejenigen, die auf eine ZNS-Metastasierung hindeuten, und dann auch für das OS. Wir haben, wenn man das so händisch nachguckt, den Eindruck, dass es extrakraniell keinen wesentlichen Wirkungsunterschied gibt. Vielleicht ist Crizotinib etwas höher wirksam, aber das ist sicherlich nicht signifikant. Aber wenn Sie – diese Subgruppen und die Subgruppe hatten Sie ja am An-

fang als Stratifikationsmerkmale gehabt – für diese Subgruppen Gesamtüberleben und Morbiditätsdaten vorlegen könnten, wüsste man mehr. Man kann ja nicht ausschließen, dass der gesamtpositive Effekt mehr oder weniger begrenzt ist, möglicherweise auf die Patienten mit vorbestehender Metastasierung.

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

Herr Dr. Kaiser: Diese Subgruppenanalysen sind ja durchgeführt und im Dossier auch vom Hersteller berichtet worden, und zwar auf eine Art und Weise, wie das Dossier oder die Dossievorlagen dies auch vorsehen, indem nämlich berichtet wird, zu welchen Endpunkten eine relevante, statistisch signifikante Interaktion zum Grenzwert von 0,05 für den p-Wert vorliegt.

Für das Merkmal, Herr Spehn, dass Sie gerade ansprechen, gibt es eben für alle Endpunkte außer der emotionalen Funktion und der Appetitlosigkeit keine signifikante Interaktion. Deswegen ist für mich erst einmal völlig nachvollziehbar, darin auch nicht dann irgendwie Einzelergebnisse zu sehen und überzuinterpretieren. Vielmehr muss man von einem gemeinsamen Effekt für diese Patienten mit und ohne Metastasen zu Studienbeginn ausgehen, und zwar erst einmal grundsätzlich für alle Endpunkte außer den beiden genannten: Warum haben wir jetzt diese beiden genannten Interaktionen bei uns in unserer Dossierbewertung dann nicht separat ausgewiesen?

Wir haben hier das Problem – Sie als Hersteller könnten vielleicht auch noch einmal kurz darauf eingehen, warum das hier passiert ist, um das vielleicht noch etwas genauer zu erklären, weil wir keine gute Erklärung dafür gefunden haben –, dass bereits zu Studienbeginn relativ viele Werte zu den patientenberichteten Endpunkten fehlen, und zwar in einer Größenordnung, angesichts derer man sich eigentlich schon fragen kann: Kann man diese Ergebnisse überhaupt noch verwerten? Wir haben hier die glückliche Situation – so nenne ich es jetzt einfach einmal –, dass wir im Bereich der unerwünschten Ereignisse sehr viele Zusatzinformationen haben, die gleichlaufende Ergebnisse zwischen den Dingen zeigen, die mit den patientenberichteten Endpunkten erhoben werden und bei den unerwünschten Ereignissen erhoben werden, sodass aus unserer Sicht in diesem konkreten Fall die Informationen ausreichend waren, um diese patientenberichteten Daten dann doch heranzuziehen. Aber es fehlen eben sehr viele Werte zu Beginn.

Weil so viele Werte zu Beginn fehlen – jetzt komme ich zu den Subgruppenanalysen –, ist dann die Subgruppenanalyse im Grunde genommen nicht mehr interpretierbar, auch bei einem positiven Interaktionstest. Deswegen haben wir davon Abstand genommen, zu diesen patientenberichteten Endpunkten dann die Ergebnisse zu berichten, weil das für uns eine Überinterpretation wäre, die allein durch das Ausmaß der fehlenden Werte bedingt sein könnte. – Dies zur Erklärung.

Erstens: Alle Daten, alle Interaktionstests wurden gerechnet, nur für die beiden Endpunkte gab es eine signifikante Interaktion, aus unserer Sicht, weil das beides patientenberichtete Endpunkte sind, aufgrund der hohen Rate fehlender Werte nicht interpretierbar. Aber mich würde durchaus interessieren: Wie kommt es eigentlich in dieser Studie dazu, dass für so viele Patienten auch schon am Anfang keine Daten erhoben worden sind? Wir haben zum Beispiel nicht gefunden, dass es in bestimmten Ländern nicht gemacht worden wäre, was ja, so sage ich einmal, ein plausibler und damit auch für die Interpretation viel unproblematischerer Grund wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stuwe bitte.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Der Fakt, dass zu Beginn der Studie in einigen Zentren keine Werte erhoben wurden, ist der Tatsache geschuldet, dass zu Beginn der Studie die Erhebungsinstrumente nicht

überall vorlagen. Das heißt, die ersten Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, konnten keine Werte abgeben, weil diese Erhebungsinstrumente nicht vorlagen. Das war, wie Sie sagten, gleichmäßig verteilt. Die Patienten, die im späteren Verlauf eingeschlossen wurden, haben auch Baseline-Werte. Diese Daten liegen vor und sind aus unserer Sicht auch belastbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur damit ich es richtig verstehe: Es gibt aber Zentren, die zum Teil Erhebung, zum Teil Nichterhebung haben, einfach abhängig vom Zeitpunkt des Einschlusses der Patienten? Das ist nicht dasselbe wie „bestimmte Zentren erheben grundsätzlich nicht“.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Da haben Sie recht, genau.

Herr Dr. Kaiser: Das ist eine ganz andere Situation, und damit haben Sie doch das Problem der eingeschränkten Interpretierbarkeit, wie ich das jetzt einfach einmal nenne. Diese Daten wären besser interpretierbar durch die Zusatzinformationen aus den unerwünschten Ereignissen. Aber das ist nicht dasselbe wie komplett Zentren auszuschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Marx, Frau Müller, Frau Bickel, Herr Mayer und Herr Rieks.

Herr Dr. Marx: Ich habe im Grunde drei Fragen. Erstens möchte ich das aufnehmen, was Herr Spehn auch schon vorgebracht hat: Auch wir fragen uns, warum sich, wenn Sie die große Einschränkung der Lebensqualität durch Hirnmetastasen so herausstellen, dann im Dossier keine Vorteile bei der Lebensqualität und bei der Morbidität bei Patienten mit Hirnmetastasen gezeigt haben.

Zweitens sagen Sie auch, dass die Vermeidung und das Vermeiden des Voranschreitens von Hirnmetastasen auch eine Bestrahlung, die für den Patienten sehr belastend ist, verhindern kann. Können Sie Angaben dazu machen, inwiefern es nach der Behandlung mit Alectinib oder Crizotinib in der Studie dann zu Bestrahlungen gekommen ist?

Drittens. Jetzt, da die klinischen Stellungnehmer klargestellt haben, dass viele Patienten mit Hirnmetastasen an jenen versterben, inwiefern erklären Sie sich dann, dass es trotz der hohen ZNS-Wirksamkeit von Alectinib keinen OS-Vorteil auch bei Patienten mit Hirnmetastasen gibt?

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

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich würde das jetzt so aufteilen, dass Frau Stuwe die erste der drei Fragen beantwortet. Die Frage nach dem Voranschreiten der nachfolgenden Therapien würde dann Frau Chizari beantworten, und darauf, warum es keinen OS-Vorteil durch die Verhinderung der ZNS-Metastasierung gibt, würde natürlich unser Statistiker eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Stuwe.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Wir haben in der ALEX-Studie die Fragebögen EORTC-QLQ C30 und LC13 angewendet, auch den EQ-5D, und haben, wie schon gesagt, in der Lebensqualität keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Wir haben allerdings, was die Morbidität angeht, durchaus Unterschiede, und zwar zugunsten von Alectinib. Wir sehen da in den Skalen Diarrhö, Übelkeit/Erbrechen, Appetitverlust und Dysphagie einen Vorteil von Alectinib in diesen Symptomkomplexen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Chizari bitte.

Frau Dr. Chizari (Roche): Ich würde gern auf die Notwendigkeit der Radiotherapie während der Studie und auch nach Studie eingehen. Wir haben gesehen, dass während der Studie im Alectinib-Arm 12 % der Patienten eine zeitgleiche Radiotherapie benötigten, wohingegen dies im Crizotinib-Arm bei 24 % der Fall war, die Notwendigkeit also ungefähr doppelt so hoch lag. Zudem haben wir, als wir uns den gesamten Studienverlauf ansahen, auch noch gesehen, dass das Risiko der Notwendigkeit einer Bestrahlung für die Patienten im Alectinib-Arm um circa 50 % reduziert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt Herr Künzel bitte.

Herr Dr. Künzel (Roche): Die Mortalität, das Gesamtüberleben, wurde ja auch im Dossier dargestellt. Ich halte es für wichtig, hier zu erwähnen, dass sich innerhalb der Studie die Mortalität unter Alectinib durchaus um 25 % reduziert hat. Wir haben ein Hazard Ratio von 0,76 gesehen, das dieser Reduktion entspricht.

Allerdings war die Studie nicht auf den Endpunkt Gesamtüberleben gepowert. Das schlägt sich dann in einer erhöhten Unsicherheit bei der Schätzung nieder, und das sehen wir dann im Konfidenzintervall. Das hatte im primären Datenschnitt eine Obergrenze von 1,2, meine ich. Was wir allerdings gesehen haben, ist, dass sich dieser Punktschätzer im neuen, explorativen Datenschnitt von Dezember 2017 bestätigt. Wir haben hier ebenfalls ein Hazard Ratio von 0,76, und die Unsicherheit verringert sich. Das ist für uns schon ein deutliches Signal, dass wir hier einen belastbaren interpretierbaren Effekt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Prof. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aus klinischer Sicht sind wir nicht völlig überrascht, dass wir kurzfristig keinen Unterschied im Overall Survival sehen, weil wir Patienten unter Crizotinib mit Hirnmetastasen auf Alectinib umsetzen. Alectinib ist zugelassen – wir haben es hier diskutiert –, hat eine hohe Remissionswahrscheinlichkeit, und die Patienten sterben nicht in kurzer Zeit. In längerer Zeit kann sich das auswirken – das wissen wir so nicht –; aber zum kurzfristigen Zeitpunkt würden wir alle auf Alectinib setzen. Deswegen haben wir ja auch gesagt, wir bedauern, dass wir keine ausführlichen Daten zur Postprogressionstherapie haben, um das genau zu dokumentieren.

Der andere wichtige Punkt ist, wie immer in der Diskussion hier: Es ist absolut notwendig in diesen Studien, in der Progression die Lebensqualität zu erfassen. Wir diskutieren hier, dass die Lebensqualität schlechter ist unter der Therapie, und das ist unter der Strahlentherapie nicht erfasst. Insofern ist es nun einmal spekulativ, leider.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Eine Rückfrage dazu: In dem Dossier haben Sie aber dargelegt, dass ein Crossover von Crizotinib auf Alectinib in dieser Studie nicht vorgesehen war. Richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, davon hat jedenfalls Herr Wörmann nicht gesprochen. Vielmehr hat er gesagt: Wir haben in der Erstlinie Crizotinib, und wenn eben die Zweitliniensituation erreicht ist, dann wird der Crizotinib-Patient mit Alectinib weiterbehandelt. – So hatte ich Sie verstanden, Herr Wörmann, oder?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Richtig. Ich habe nicht über die Studie geredet. Das war die Frage, die Herr Marx an Roche – –

(Vertreter von Roche Pharma AG sprechen mit Herrn Dr. Marx)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben über die Versorgungsrealität gesprochen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich Sie kurz ablenken? Ich wollte gerade auf Ihre Frage antworten, Entschuldigung. – Ich hatte über die Realität gesprochen, ich habe nicht die Studienfrage beantwortet. Ganz ernsthafterweise halte ich das Design der Studie für ethisch nicht vertretbar. Ich glaube in der Tat nicht, dass man heute eine Studie mit ZNS-Metastasenrisiko machen kann, wissend um einen Alectinib-Vorteil, indem man den Patienten strikt verbietet, Alectinib zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Ganz kurz nur zur Versorgungsrealität. Schon zum Zeitpunkt der laufenden Studie waren noch drei weitere Präparate entweder im Rahmen von Extended Access-Programmen oder über klinische Studien in der Second- und Thirdline möglich, sodass tatsächlich eine Postprogressionstherapie möglich gewesen ist, auch mit äußerst wirksamen Substanzen, die natürlich hier das Ganze noch verunsichern können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nur damit das nicht so stehenbleibt, hier von einem sicheren Effekt, bezogen auf das Gesamtüberleben, zu sprechen. Sie haben einen p-Wert von 0,2. Das, was hier zwischen dem letzten und Ihrem explorativen Datenschnitt passierte, ist Folgendes: In jeder Gruppe sind acht Patienten verstorben. Wir sehen hier überhaupt keine Tendenz, dass sich hier irgendwie etwas langfristig ganz anders darstellt. Wenn Sie bei diesem Effekt, nur weil sich der Effektschätzer zugunsten von Alectinib ergibt, von einem sicheren Effekt sprechen, dann sind Sie ganz schnell dabei, bei verschiedenen unerwünschten Ereignissen von einem sicheren Nachteil von Alectinib zu sprechen, was nicht signifikant ist. Es wäre also schon gut, ein bisschen methodische Klarheit zu wahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Heute sind wir alle so vornehm. Jetzt verfahren wir der Reihe nach: Frau Müller, Frau Bickel, Herr Mayer, Herr Rieks, Herr Köhler, Herr Carl, Frau Wenzel-Seifert, und dann haben wir hoffentlich alles. – Bitte, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte zwei Fragen, eine davon noch einmal an die Kliniker zu den RANO-Kriterien und der Übertragbarkeit von hochmalignen Gliomen, also Grad III oder IV nach WHO, auf Metastasen. Die andere Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer, die würde ich dann direkt im Anschluss stellen, da geht es aber um ein anderes Thema.

Erst einmal noch an die Kliniker: Sie haben ja bereits gesagt, dass die RANO-Kriterien Ihrer Meinung nach im Prinzip eine Raumforderung im ZNS – ich sage es einmal allgemein – besser abbilden als nur die RECIST-Kriterien, weil sie auch andere Faktoren, zum Beispiel eben Steroid-Therapie usw., mit erfassen. Könnten Sie einfach einmal kurz skizzieren, wie Sie klinisch und auch in der Konsequenz, wenn man in der Bildgebung etwas sieht, herangehen? Wie sind hochmaligne Gliome im Grad III oder IV im Vergleich zu ZNS-Filiae bei ALK-positiven non-small cell lung cancer aus Ihrer Erfahrung? Gibt es da viele Ähnlichkeiten? Das könnte ja sein. Es sind ja beides eher oder häufig, teilweise zumindest bei den hochmalignen Gliomen, beim ersten Schwerpunkt junge Patienten, die möglicherweise ähnliche Charakteristika haben. Das war das Erste.

Dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar, warum Sie die Patienten, die eine Nicht-ZNS-Metastasierung als erstes Event hatten, zensiert haben und ob Sie dann möglicherweise auch Daten ohne diese Zensierung hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zuerst die Kliniker, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das muss ich leider kurz machen. – nein. Ich kann Ihnen keine kurze Vorlesung über differenzierte radiologische Kriterien als Unterschied zwischen Glioblastom und Hirnmetastasen halten, wahrscheinlich nicht auf dem Niveau, wie Sie es hören wollen. Das geht jetzt über meine internistische Kompetenz hinaus.

Der Punkt ist folgender. Die RANO-Kriterien sind im Wesentlichen deswegen entwickelt worden, weil sich herausgestellt hat, gerade unter der Therapie, zunächst bei Glioblastomen, dass sich die Tumore unerwartet verhalten haben, unter anderem mit dem Thema der Pseudoprogression unter Therapie mit Bevacizumab und Immuntherapeutika. Dann kam die Diskussion, dass zusätzlich, was ich eben schon gesagt habe, die Gabe von Steroiden das Bild beeinflusst. Das alles ist in die Kriterien hineingegangen, sodass man da sehr bewusst nicht von radiologischen, sondern von neuro-onkologischen Kriterien ausgegangen ist.

Deswegen habe ich das eben so positiv dargestellt, weil das natürlich sehr nahe an dem liegt, wie wir uns das vorstellen würden, dass wir uns nicht allein Bilder angucken, sondern wirklich neuro-onkologische Kriterien im Kontext der gesamten Therapie mit darin haben, und da ist beispielsweise Steroid natürlich ein kritischer Punkt. – Ich hoffe, dass das genau genug ist. Wenn Sie es genauer haben wollen, müsste ich es Ihnen zuschicken. Aber genauer als ein Neuro-Radiologe bin ich sonst nicht in dem Thema drin; das ist inzwischen ein eigener Facharzt.

(Frau Dr. Müller: Darf ich noch eine Nachfrage stellen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Wörmann, so ein bisschen – – Entschuldigung. Frau Müller hat noch eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Spielt die Dexamethason-Therapie beispielsweise bei Metastasen, wenn die eben eine entsprechende Raumforderung verursachen, eine ähnliche Rolle wie bei den Gliomen? Zum Beispiel das wäre eine Frage, die mich aus klinischer Sicht interessiert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Absolut. In zwei Punkten ist es ein Standard, dass es so ist. Zum einen sowieso, wenn sie symptomatisch sind, und das Zweite ist: Im Rahmen jeder Strahlentherapie ist eine Dexamethason-Therapie Standard. Das heißt, auch unabhängig davon, weil wir wissen, dass es am Anfang unter der Strahlentherapie dieses Ödem gibt, ist obligat Dexamethason mit darin, nicht nur bei den symptomatischen.

Ich muss aber noch etwas zu dem sagen, was vorhin hier diskutiert worden ist. Das Ziel zurzeit bei den ALK-positiven Patienten ist die Detektion von Hirnmetastasen vor der klinischen Symptomatik. Wir wollen die Patienten nicht mit dem Schlaganfall oder der Asphasie sehen, und deswegen gibt es die engen Kriterien. Deswegen wundert es einen nicht, dass am Anfang die Lebensqualität nicht anders ist, weil viele von den Metastasen zwar klinisch inapparent, aber eben eindeutig da sind. Dann würden wir das natürlich als Progress in die Therapie umsetzen, wenn das ein Patient unter Crizotinib ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung dazu, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht direkt dazu, weil Sie gesagt haben, deswegen sieht man das zu Beginn der Therapie nicht: Hier besteht die Sondersituation, dass die Daten auch sechs Monate nach dem Progress noch erhoben worden sind. Zumindest eine Frühveränderung oder so etwas hätte man möglicherweise sehen können. Es ist schade, und ich kann es immer wieder nicht verstehen – Es ist gut, dass Sie es überhaupt erst einmal über Progress hinaus erhoben haben; aber es ist eben schade, dass diese Daten über einen längeren Zeitraum dann nicht erhoben werden, sondern eben mit nur sechs Monaten dann aufhören. Es geht nicht nur darum, dem ASCO PFS zu zeigen, sondern es geht hier darum, die guten und für die Patienten wichtigen Daten zu erheben. – Dies einfach an dieser Stelle noch einmal als Hinweis für die Zukunft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu jetzt Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Eine ganz kurze Frage habe ich noch an den pharmazeutischen Unternehmer: Wann war genau der Zeitpunkt der Planung dieser klinischen Studie? Ist das noch ungefähr zu eruieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das? – Herr Chlistalla. Wenn niemandem etwas einfällt, muss Herr Chlistalla es machen. – Wer in der Mitte sitzt, muss immer alles beantworten.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Der erste Patient ist 2014 in die Studie eingeschlossen worden. Damit war die Planung eigentlich in der zweiten Jahreshälfte 2013 bis in 2014 hinein.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Das könnte ein wenig darauf hinweisen. Zu diesem Zeitpunkt gab es sozusagen noch keine medikamentöse Prophylaxe einer Hirnmetastasierung. Ich könnte mir vorstellen, dass die fehlende Compliance auch mit der Patient Reported Outcomes bezüglich der Hirnmetastasierung möglicherweise darauf hinweist, dass diese Frage uns noch gar nicht so bewusst war. Wir sind jetzt, 2018, hier in einer ganz anderen Situation. Wir wissen, dass das ein extrem wichtiger Punkt für die Lebensqualität der Patienten und für das Weitere der Patienten ist. Aber die Situation hat sich wahrscheinlich 2014 noch nicht so gestellt. Ich glaube, das muss man vielleicht noch – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich gehe jetzt gar nicht mehr auf die Lebensqualitätserhebung, sondern mir kommt gerade ein ganz anderer Punkt, wenn Sie den so angesprochen haben.

Herr Wörmann, Sie haben eben beschrieben, dass es darum geht, auch mit engen radiologischen Kontrollen Hirnmetastasen früh zu identifizieren, um sie auch früh behandeln zu können. Ist denn angesichts der Situation in der Studie, wobei also vor vier, fünf Jahren in der Planungsphase diese Bedeutung so noch nicht da war, wie Sie, Herr Eberhardt, gerade beschrieben haben, die Art und Weise, wie hier eine Hirnmetastasedetektion durchgeführt worden ist, etwas, was heute überhaupt noch so gemacht wird, in den Zeiträumen und mit den entsprechenden Untersuchungen? Das ist ja auch ein Gegenstand der Diskussion, warum die RANO-Kriterien für die hochmalignen Gliome vielleicht eben nicht geeignet sind für diese Situation; denn die Arbeitsgruppe hat sich ja nicht umsonst Gedanken darum gemacht, dass sie eigentlich für Hirnmetastasen ein anderes Instrument entwickeln muss. Es ist einfach die Frage: Wie ist die konkrete Durchführung in der Studie eigentlich im Vergleich zu dem, wie es heute gemacht wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beschreibe, wie es heute ist: Wir haben 2016 die engmaschigen Kontrollen per MRT eingeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann haben wir jetzt Frau Bickel, Herrn Mayer, Herrn Rieks, Herrn Köhler, Herrn Carl, Frau Wenzel-Seifert und Herrn Marx.

Frau Dr. Müller: Es ist noch eine Frage an den pU zu den Zensierungen offen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – Herr Künzel.

Herr Dr. Künzel (Roche): Sie fragen nach der Zensierung von Patienten, die zuerst einen systemischen Progress erlitten haben. Das ist die Analyse der Zeit bis zum ZNS-Progress. Die Situation ist folgende: Wenn Patienten zuerst einen systemischen Nicht-ZNS-Progress erlitten haben, dann war für sie damit die Studie zu Ende, das Medikament wurde abgesetzt, sodass ein eventueller späterer ZNS-Progress nicht mehr beobachtet werden konnte. Methodisch sprechen wir hier von einem sogenannten konkurrierenden Risiko. Es gibt spezielle Verfahren, mit denen diese konkurrierenden Risiken abgefangen werden müssen. Der adäquate Vorgang ist, die Patienten zum konkurrierenden Risiko dann zu zensieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, Ergänzung.

Herr Dr. Kaiser: Sorry, dass ich da schon wieder dazwischengehen muss. – Diese Patienten sind doch nicht von heute auf morgen nicht mehr beobachtet worden. Sie haben sie doch zum Beispiel sechs Monate auch noch für die Lebensqualität nachbeobachtet, Sie haben sie auch noch für das Gesamtüberleben nachbeobachtet, mindestens aber für den Sechsmonatszeitraum zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte. Da wären Sie doch in der Lage gewesen, entsprechende Untersuchungen durchzuführen. Sie haben Sie möglicherweise auch durchgeführt, sie werden ja auch durchgeführt. Selbstverständlich werden die Patienten doch weiterhin auf Hirnmetastasen untersucht.

Davon abgesehen empfinde ich es als etwas ärgerlich, dass, obwohl wir auf diesen Umstand hingewiesen haben, Sie mit den Stellungnahmen die korrigierten Analysen nicht vorgelegt haben, sondern wieder nur argumentieren, dass Sie das nicht für sinnvoll halten.

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

Herr Dr. Künzel (Roche): Wir haben tatsächlich überlegt, wie man hierbei methodisch vorgehen könnte. Das Problem ist folgendes: Wenn wir Patienten zu einem systemischen Progress nicht zensierten und dann eine Time-to-Event-Analyse rechneten, dann würden wir so tun, als ob nach dem Progress, dem systemischen Progress, kein weiterer ZNS-Progress möglich ist. Das ist eine Annahme, von der wir denken, dass sie nicht gerechtfertigt ist, und das führt dann auch zu verzerrten Analysen, weswegen wir davon Abstand genommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe auch noch einmal eine Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie denn jetzt den Stellenwert von Alectinib, abhängig oder unabhängig vom ZNS-Metastasierungsstadium?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn, fangen wir mit Ihnen an. – Abhängig, unabhängig, je nachdem.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir vermuten, abhängig vom – – Nein, wir gehen davon aus, dass es abhängig ist von der ZNS-Wirkung. Die extrazentralnervöse Wirkung ist offenbar ähnlich, was Remissionsraten betrifft.

Frau Bickel: Ich habe mich, glaube ich, missverständlich ausgedrückt. Mir geht es darum, bei welchen Patienten Sie das jetzt primär einsetzen würden, bei Patienten mit ZNS-Metastasierung oder ohne, oder ist das unabhängig davon?

(Herr Dr. Spehn [AkdÄ]: Ja!)

Sie sagen, Alectinib ist jetzt aufgrund der Daten in der Firstline, hat das Crizotinib abgelöst. Darum geht es mir.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nach den jetzt vorliegenden Daten muss man sagen, dass es das abgelöst hat, auch für die Patienten ohne vorbestehende ZNS-Metastasierung. Die Alternative, die Sie ansprechen, wäre ja, sie erst einmal mit Crizotinib zu behandeln, sie engmaschig zu überwachen und im Moment des Auftretens von Metastasen dann Lokalthherapie einzuführen und auf Alectinib zu switchen. Das ist aber jetzt eine Rechnung mit Unbekannten; außerdem würde das dann frühzeitigere Bestrahlung bedeuten. Also: Ja.

Die einzige Einschränkung, die wir gemacht haben, besteht darin, dass wir nicht wissen, wie die Überlebenskurve und die Lebensqualität aussähen, wenn man es nach vorbestehender und nicht-vorbestehender Hirnmetastasierung trennen würde. Da kann man nicht ausschließen, dass am Ende doch herauskommt, dass der in der Kurve sich andeutende Überlebenszeitgewinn – die Kurven gehen ja auseinander; die sind ja hinten am Schwanz weit auseinander – unterschiedlich ist. Dann könnte man sehen, ob das möglicherweise auf die vorher schon Metastasierten beschränkt ist oder nicht. Wenn sich das nicht zeigen lässt, dann empfiehlt sich eigentlich Einsatz für alle mit dieser Mutation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Prof. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns ja jetzt entschieden, unsere Onkopedia-Empfehlung einmal im Jahr zu aktualisieren, weil es so viele neue Arzneimittel gibt. Die neuen Empfehlungen diskutieren wir gerade; wir sind gerade im Abstimmungsprozess. Wir werden empfehlen, Alectinib-Erstlinientherapie als Standard zu empfehlen, weil uns der Punkt mit den Hirnmetastasen wichtig ist. Insgesamt sind wir auf sehr, sehr hohem Niveau. Die Remissionsraten liegen für beide Substanzen, Crizotinib und Alectinib, zwischen 70 und 80 %. Wir haben noch einen dritten Spieler, das Ceritinib; gegen ihn gibt es keinen direkten Vergleich mit Alectinib. Es ist aber nach unseren Empfindungen, nach unseren Daten mit etwas höheren Nebenwirkungen belastet; das haben wir ja auch diskutiert. Das heißt, für uns steht Alectinib in Zukunft im Vorschlag an erster Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klare Antwort, Frau Bickel.

(Frau Bickel: Ja!)

Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich hätte zwei Fragen, eine davon an Herrn Eberhardt. Das ist leider schon etwas länger her. Sie haben vorhin einmal gesagt, es wäre klar, dass die Patienten an den Hirnmetastasen versterben. Haben Sie dazu Daten? Soweit mir das bekannt ist, gibt es einen sehr hohen Anteil an Infektionen, die die Gründe sind, die zum Versterben führen, so Lungenembolie, Lungenblutungen und zu einem gewissen Prozentsatz auch der Primärtumor bzw. Metastasen. Aber mir sind keine Daten

bekannt, die sozusagen die Todesursache untersuchen würden, die Frage, ob die Hirnmetastasen von ihrer Progression, von ihrer letztendlich dann deletären Auswirkung, dann bei Patienten, wie wir sie hier haben, die Todesursache ist. Oder haben Sie da andere Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Ich habe da keine anderen Daten. Sie haben natürlich recht: Das ist ein sehr multifaktorielles Geschehen. Sie können, wenn Sie Hirnmetastasen haben, dann einen veränderten Atemtyp kriegen, der dann natürlich zu einer Risikobereitschaft für Lungenembolien oder für Pneumonien führt, zu Aspirationen usw. Das ist ein multifaktorielles Geschehen, das man selbstverständlich nicht so direkt auseinanderdividieren kann. Aber es ist schon so, dass die Patienten, die eine nicht kontrollierbare Hirnmetastasierung haben, à la longue letztlich an der progredienten Hirnmetastasierung auch versterben.

Herr Dr. Mayer: Zweite Frage an den pU noch einmal, an Frau Stuwe, glaube ich; sie war da vorhin beteiligt. Es geht noch einmal um die Fragebögen. Sie haben gesagt, bei einer gewissen Anzahl der Zentren – ich glaube, das waren sogar relativ viele, 30 % am Anfang – konnten keine Baseline-Werte erhoben werden; die Zahlen können Sie noch einmal korrigieren. Anschließend hatten aber diejenigen, die dann sozusagen Baseline-Werte hatten, Rücklaufquoten in dem Bereich eben von 65 %. Das würde dann für mich bedeuten – so habe ich es wohl auch aus dem Studienbericht gelesen –, dass eigentlich effektiv nur um die 40 % der Patienten in der Studie insgesamt Daten zu Baseline und dann im Verlauf der Studie hatten. Ist das richtig so?

Frau Dr. Stuwe (Roche): Es ist so, dass, wie auch Herr Kaiser vorhin gesagt hat, die Fragebögen zu Beginn nicht vorlagen. Das heißt, wir haben keine ganzen Zentren, die herausgefallen sind, sondern es sind jeweils die ersten zwei Patienten, für die es keine Daten gibt. In der Tat, es gab dann bei den späteren Patienten Daten zur Baseline, und das sind um die 65 %. Von denen haben wir dann die Auswertungen. Also, genau für sie liegen die Auswertungen der patientenerhobenen Endpunkte vor.

Herr Dr. Mayer: Okay. Das heißt aber dann, summa summarum, wenn man jetzt sozusagen eine Zwei-Prozent-Wertung hat und multipliziert, würde das Folgendes heißen: Von der Gesamtstudienpopulation liegen dann praktisch nur von ungefähr 40 bis 42 % letztendlich auswertbare Baseline- und Post-Baseline-Werte vor. Erst einmal fallen diejenigen weg, die überhaupt keinen Baseline-Wert haben – sie können ja dann sozusagen gar nichts an Zugewinn liefern –, und von denen, bei denen wir welche haben, sind es dann eben Rücklaufquoten um 65 %.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Die Werte lagen dann später vor. Was wir gesehen haben, war der Fakt, dass wir dann während des Verlaufs der Studie höhere Rücklaufquoten hatten als zu Beginn, was ja eigentlich nicht möglich ist. Bei unserer Auswertung wurde es so gemacht, dass nur diejenigen Patienten, die auch einen Baseline-Wert hatten, wirklich in die Auswertung eingeflossen sind. Das stimmt, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Unter denjenigen, die in die Auswertung eingeflossen sind, waren es nicht nur 40 %, die einen Baseline- und einen Post-Baseline-Wert hatten, sondern das lag ebenfalls in dem Bereich von ungefähr 65 % bei den ersten Untersuchungen. Es gab, so sage ich einmal, keinen Abfall innerhalb derjenigen, die überhaupt einen Baseline-Wert hatten, noch einmal um ein Drittel, sodass die dann – das war ja Ihre Vermutung – auf 40 % reduziert worden wären. Das war dann nicht der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das würde bei den 65 % keinen Sinn haben. Okay. – Herr Rieks.

Herr Rieks: Ich habe noch einmal eine Frage zu einem Themengebiet, was wir schon hatten, und zwar auch noch einmal zu den Therapieentscheidungen. Da würde ich gern den pU noch einmal fragen, ob er Datensätze dazu vorliegen hat, wie hoch bei Patienten in den beiden Studienarmen, die einen asymptomatischen ZNS-Progress hatten, jeweils der Anteil der Patienten war, bei denen entschieden wurde, die Studienmedikation weiterzugeben oder die Studienmedikation abzubrechen. Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage bezieht sich auch noch einmal auf das, was Herr Wörmann eben gesagt hatte, dass man den Patienten in der Praxis eigentlich Alectinib geben würde, also den Crizotinib-Versagern. Wir sehen im Crizotinib-Arm eine mediane Behandlungsdauer von 10,8 oder 10,5 Monaten, glaube ich; die Zeit bis zu einer Folgetherapie liegt bei 18,5 Monaten. Das heißt, es scheint ja einen Anteil an Patienten zu geben, die dann nach Ende der Studienmedikation erst einmal nicht weiterbehandelt werden. Da ist noch einmal Frage, ob man das in der Praxis tatsächlich so machen würde oder was der Grund ist, dass man da erst einmal so lange auf eine Folgetherapie verzichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet die erste Frage? – Herr Spehn, fangen Sie einmal an.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es ist uns auch aufgefallen, dass die Folgetherapie sehr viel später ist als das progressionsfreie Intervall. Verstanden haben wir es nicht; das ist schwer nachzuvollziehen. Das mag ein Dokumentationsproblem sein, aber man wartet ja nicht, wenn jemand progredient ist, mehr als einige Wochen mit der Einleitung einer Folgetherapie, die übrigens auch, zumindest wenn Alectinib durch ist, auch noch einmal eine Chemotherapie neben der Lokaltherapie beinhalten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist jetzt ein bisschen doof, dass ich Herrn Spehn belehren muss; das meine ich aber nicht so: Es gibt eine Reihe von nicht so schnell wachsenden Tumoren, wobei Patienten unter einer Therapie formal Progress haben. Die Tumore werden wieder größer, und sie sind immer noch viel besser drauf als zu Beginn der Therapie.

Es waren ja in der Studie unterschiedliche Zulassungen. Alectinib, glaube ich, war nicht in allen Ländern schon 2014 zugelassen, in Deutschland offensichtlich nicht. Das heißt, da hätte man es gar nicht zur Verfügung gehabt. Da hätte man irgendwann auf Ceritinib wechseln können, fast identische Chemie, wenig Unterschiede. Das heißt, die Diskussion wäre dann nicht, Chemotherapie bei diesen Patienten zu machen, was regelhaft eine platinhaltige Chemotherapie war. Das heißt, wenn wir Patienten mit hoher Tumorlast hatten und mit Crizotinib gutes Ansprechen hätten, man aber kein Alectinib zur Verfügung gehabt hätte, dann haben wir die Therapie durchaus noch fortgesetzt und nicht gleich auf Chemotherapie gewechselt. Heute, mit Alectinib weiterhin zur Verfügung, würde man das kurzfristiger machen, wenn es so ist. Aber der Schritt früher, wenn Sie 2014 Beginn der Studie hatten, war deutlich schwieriger, dem Patienten eine belastendere Therapie zuzumuten. Acht Monate ist lang, aber dass es im Intervall einen Unterschied zwischen formal festgestelltem Progress und Zeit zur Sekundärtherapienotwendigkeit gibt, das würde ich bei dieser Krankheit nicht unerwartet finden, wie wir es auch zum Beispiel bei anderen Tumoren haben. Beim Myelom haben wir es zuletzt diskutiert, beim hormonpositiven Mammakarzinom, das Ovarialkarzinom haben wir vor Kurzem hier diskutiert. Es gibt

eine Reihe von relativ langsam wachsenden Tumoren, bei denen wir Therapien trotz formalem Progress fortsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es war ja auch im Studienprotokoll ausdrücklich erlaubt, das bei Patienten mit einem langsamen asymptomatischen Progress zunächst noch beibehalten zu dürfen mit alleiniger Lokalthherapie. Aber es fiel uns schwer zu glauben, dass das die acht Monate Unterschied macht. Deswegen kann ich nur sagen: Das haben wir auch nicht ganz verstanden, aber die Daten hierfür müssten eigentlich auch beim pU vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rieks noch einmal.

Herr Rieks: Genau, deswegen hatte ich auch meine erste Frage gestellt. Vielleicht kann der pU sie noch beantworten. Das PFS im Crizotinib-Arm liegt ja auch bei 10,4 Monaten. Das heißt, das PFS-Ereignis und das Behandlungsende sind im Median eigentlich ziemlich identisch. Von daher habe ich mich dann halt auch gefragt, ob da nicht dann doch einfach die Crizotinib-Behandlung sofort bei PFS dann in vielen Fällen abgebrochen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Stuwe.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Ich hatte Ihre ursprüngliche Frage anders verstanden: Sie wollten wissen, wie viele Patienten während der Studie asymptomatische Progression erlitten und dann in der Studie geblieben sind. Habe ich das so richtig verstanden?

Herr Rieks: Genau. Also, es geht um die Frage, ob dann, wenn ein Patient im Alectinib-Arm einen asymptomatischen Progress hat und der Prüfarzt entscheiden kann, ob er jetzt weiter Alectinib gibt oder nicht, die Entscheidung sozusagen anteilsmäßig genauso ausgefallen ist wie im Crizotinib-Arm oder ob man dann vielleicht im Alectinib-Arm gesagt hat, wir haben jetzt hier zwar einen ZNS-Progress, aber aufgrund des Wirkprinzips glaube ich, dass Alectinib in diesem Falle noch hilft, während man im Crizotinib-Arm gesagt hat, hier rechne ich auch nicht mehr mit einer weiteren Wirksamkeit.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Diese Zahlen habe ich vorliegen. Über die Beweggründe weiß ich jetzt im Detail nichts, aber es ist so: Wir hatten in beiden Armen um die 150 Patienten, 151 unter Crizotinib, 152 unter Alectinib, und im Crizotinib-Arm hatten 40 Patienten einen isolierten asymptomatischen ZNS-Progress, von denen 30 Patienten weiterhin behandelt wurden. Im Alectinib-Arm waren es fünf Patienten, die einen isolierten asymptomatischen ZNS-Progress erlitten, und alle fünf Patienten verblieben weiter in der Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir jetzt Herrn Köhler, Herrn Carl, Frau Wenzel-Seifert und Herrn Marx.

Herr Köhler: Sie hatten die bessere Verträglichkeit erwähnt. Womit erklären Sie aber die höhere Rate an Anämien, Myalgien, Gewichtszunahme und auch an Photosensibilität, die Sie festgestellt haben? Womit erklären Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Chizari.

Frau Dr. Chizari (Roche): Was wir in der ALEX-Studie zeigen konnten, ist der Fakt, dass die Verträglichkeit von Alectinib besser ist gegenüber von Crizotinib. Das sehen wir insbesondere in den gastrointestinalen Nebenwirkungen, bei den Ödemen, bei Sehverschlechterung, bei Geschmacksstörungen. Die Nebenwirkungen, die Sie angesprochen haben – ich habe zwei erfasst; ich glaube, zwei müssten Sie gegebenenfalls wiederholen –, waren Anämie und Myalgie.

Herr Köhler: Erhöhtes Bilirubin, Gewichtszunahme, muskuloskelettale Schmerzen und Photosensibilität.

Frau Dr. Chizari (Roche): Ich gehe auf die Nebenwirkungen einzeln ein. – Zu den Myalgien ist zu sagen, dass wir hier den Nachteil vor allen Dingen im Grad 1 gesehen haben. Bei Grad 2 war es ungefähr gleich wie im Crizotinib-Arm. Es gab keine höhergradigen Myalgien, und es gab auch keine Folgekomplikationen.

Zu der Anämie ist zu sagen, dass dies eine bekannte Nebenwirkung unter Alectinib ist. Sie ist in der Fachinfo aufgeführt, und es gibt gute Behandlungsmöglichkeiten, um den Patienten zu helfen, wenn es zu einer Anämie kommt. Auch hier waren die Grade eher im niedrigeren Bereich.

Der dritte Punkt betraf Bilirubin, wenn ich es noch richtig notiert habe. Beim Bilirubin war es ebenfalls so, dass die Erhöhungen im niedriggradigen Bereich auftraten und auch hier Reversibilität bestand, also die Patienten dann auch gut durch Modifikation behandelt werden konnten.

Die Gewichtszunahme war ein weiterer Punkt. Bezüglich der Gewichtszunahme gehen wir davon aus, dass es als positiver Effekt zu werten ist. Zunächst ist es so, dass wir feststellen konnten, dass Ödeme als Ursache auszuschließen sind. Wir haben hier einen Vorteil für Alectinib, und wir haben einen Vorteil einmal in der Verträglichkeit bezüglich der gastrointestinalen Nebenwirkung als auch in der Symptomatik bezüglich der gastrointestinalen Wirkung, sodass wir davon ausgehen, dass die Patienten aufgrund dessen eine Gewichtszunahme hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz: Man darf das trotzdem nicht schönreden. Es gibt 13 % Abbrecher unter Alectinib, unter Crizotinib 11 % Abbrecher, und 41 % Nebenwirkungen von Grad 3 und Grad 4. Wir werden auch Patienten unter Alectinib haben, wo wir aufgrund von Nebenwirkungen wechseln müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. — Dazu, Frau Müller, oder? – Anderes Thema, okay. – Dann Herr Carl, Frau Wenzel-Seifert, Herr Marx und Frau Müller. Dann würde ich auch gern einmal einen Cut machen.

Herr Dr. Carl: Noch einmal zu den Nebenwirkungen: Wir haben ja den Vorteil bei Erbrechen und Übelkeit gesehen. Könnte es sein, dass das letztendlich ein Nachteil von Crizotinib ist, nämlich bei denjenigen Patienten, die unter Hirnmetastasen leiden? Das sind ja typische Hirndrucksymptome.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Praktische Erfahrung: Nein; das tritt bereits am zweiten Tag auf. Wir nehmen das, dann geht die Übelkeit herunter. Dann gehen Sie von 500 auf 250 Milligramm herunter, machen ein paar Wochen 250 Milligramm, steigern es wieder auf 500 Milligramm, und dann klappt das häufiger. Das hat direkt etwas mit Xalkori zu tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn ergänzend.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Dasselbe.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte noch einmal auf die Ganzhirnbestrahlung hinaus. Welche Belastung stellt sie für die Patienten aus der klinischen Erfahrung dar? Wir haben jetzt leider keine Lebensqualitätsdaten aus der Postprogressionszeit, aber da gibt es ja sicher auch eine ganze Menge klinische Erfahrung. Was bedeutet das, und was ist an Morbidität damit verbunden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann und dann Herr Spehn.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da ist einmal die Akutnebenwirkung eben durch den Hirndruck, die durch Dexamethason aufgefangen wird. Vorhin wurde schon einmal kurz erwähnt: Diese Patienten erhalten über relative lange Zeit relativ hoch dosiert Steroide, mit allen Nebenwirkungen, wie teilweise eben diskutiert worden ist: Infektionen und Thromboseneigung sind Steroid-Komplikationen und keine Hirnnebenwirkungen. Das Problem, das wir heute langfristig mit der Ganzhirnbestrahlung haben, ist eine Leukenzephalopathie, die nach Jahren auftreten kann, allerdings bei diesen Patienten inzwischen mit dem Risiko, dass sie so etwas auch erleben können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO): Hier sollte nicht der Eindruck entstehen, dass alle Patienten mit Lungenkarzinom in der Situation eine Ganzschädelbestrahlung brauchen, im Gegenteil. Die Behandler versuchen heute unter Mitarbeit der Strahlentherapeuten, möglichst auch oligometastatische Krankheitssituationen mit einer Stereotaxie oder einer multiplen Stereotaxie zu behandeln oder kleinvolumige Bestrahlungen zu machen, um genau diesen Effekt der Leukenzephalopathie auf große Teile des Gehirns möglichst zu vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Eigentlich ist die klinische Symptomatik geschildert worden. Es kommt eine Verlangsamung hinzu, manchmal Gangstörungen, Schwindel, eine Einschränkung, dass die Patienten manchmal auch Gehstörungen haben. Wenn dieser Hirndruck, wie es angesprochen wurde, dann initial mit einer Steroidbehandlung angegangen wird, ist das meist nach ein bis zwei Tagen weg; es ist also gut therapierbar. Das Problem ist dann eben, das Rezidiv zu vermeiden.

Dass Patienten unmittelbar an Hirnmetastasierung sterben, ist eher nicht so häufig. Meistens sind es dann doch andere Komplikationen, die aber auch mit der Hirnmetastasierung zusammenhängen können. Angesprochen wurden eben Infekte, weil die Patienten nicht mehr richtig abhusten, weil sie immobil sind.

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

Herr Dr. Marx: Ich möchte noch einmal ein Thema ansprechen, dass wir jetzt schon ein paar Mal hatten: Können Sie allgemein noch Angaben zu den Folgetherapien zwischen den beiden Studienarmen machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Chizari.

Frau Dr. Chizari (Roche): Es war so, dass in beiden Armen am häufigsten ein anderer ALK-Inhibitor gegeben wurde. Das waren Ceritinib, Crizotinib und eben Alectinib im Crizotinib-Arm, dann gefolgt von Pemetrexed und Carboplatin/Cisplatin. Das waren die häufigsten Folgetherapeutika.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Marx? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Noch einmal die Frage zu den Folgetherapien. Könnten Sie das noch nachliefern, was Sie eben genannt haben?

Außerdem habe ich noch eine Frage zu dem, was ich vorhin gefragt habe, weil mir, ehrlich gesagt, bisher noch nicht schlüssig erscheint, warum Sie zensiert haben, wenn nicht ZNS-Filiale als erstes Event aufgetreten sind. Der Endpunkt war ja Zeit bis zur Entwicklung von ZNS-Metastasen, und die Patienten, die anderswo eine Metastasierung haben, sind ja noch unter Risiko dafür, eine ZNS-Metastasierung zu entwickeln. Vielleicht könnten Sie das noch einmal erklären und eventuell auch noch etwas dazu sagen, wie viele Patienten es sind, die sozusagen eine andere Lokalisation als erstes Event hatten, die Sie deshalb zensiert hatten.

Zudem wiederhole ich noch einmal die Frage: Könnten Sie auch Daten ohne die Zensierung nachliefern? Herr Kaiser hat ja auch ausgeführt, dass sie tatsächlich noch weiter beobachtet wurden, und das würde man ja auch erwarten. Ansonsten hätte man ja auch nicht die Overall-Survival-Ergebnisse. Das wäre also relativ gravierend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Künzel oder Herr Chlistalla?

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Zum ersten Teil des Fragenkomplexes, den Folgetherapien. Dazu liefern wir die Tabelle nach.

Zum zweiten Teil des Fragenkomplexes hinsichtlich der Zensierung bei extrazerebralem Tumorvorschreiten: Ich versuche das jetzt nicht methodisch, sondern eher klinisch zu erklären. Die Therapie muss ja dann geändert werden. Damit beobachten wir ja nicht mehr weiter den Alectinib-Effekt oder den Crizotinib-Effekt alleine. Wenn ein Patient beispielsweise eine Lebermetastase entwickelt, aber nicht gleichzeitig eine zerebrale Metastase, dann muss für die Behandlung der neuen Metastase die Therapie eigentlich geändert werden, sodass weiterführende Analysen verzerrt wären. Ich stelle die Frage zurück. Wenn eingedenk dieser Verzerrung diese Analysen gewollt sind, dann reichen wir sie nach. Aber wir weisen einfach darauf hin: Wir halten das nicht für absolut korrekt in der Studiendurchführung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das ist natürlich ein Problem, in gewissem Maße, vorausgesetzt, dass man sofort eine Folgetherapie anfängt, was ja scheinbar auch nicht immer der Fall war, aber das Problem mit Folgetherapie und Crossover haben wir sowieso. Vielleicht sagt das IQWiG noch etwas dazu. Aber an sich wäre das schon interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser würde es gerne sehen.

Herr Dr. Kaiser: Sie sprechen ja immer von einer Verzerrung. Ich meine, mit dem Argument können Sie Ihre Daten zum Gesamtüberleben ganz vergessen, weil Sie da natürlich auch eine Weiterbeobachtung durchführen. Aber den Patienten interessiert, ob er eine Hirnmetastase bekommen hat; den interessiert nicht, ob Sie aus methodischen Gründen das in der Studie auf die Alectinib- oder die Folgebehandlung beziehen. Vielmehr gibt es eine Behandlungsintention zu Beginn, mit Alectinib zu

starten oder mit Crizotinib zu starten, und die Frage ist, ob unter dieser Behandlungsintention – primär Alectinib, primär Crizotinib – dann zum Beispiel nach ein, zwei oder drei Jahren mehr Hirnmetastasen aufgetreten sind. Nichts anderes beantwortet diese Frage, die für Patienten hochrelevant ist. Das, was Sie machen, ist eher eine verzerrende Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie dürfen sich wehren, Herr Chlistalla. Also, wir wären dankbar und werden uns dann mit der gebotenen Sorgfalt und unter Berücksichtigung möglicherweise verzerrender oder nicht verzerrender Effekte die Daten anschauen, wenn Sie sie uns liefern könnten. Bitte schön.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Dann fasse ich zusammen. Wir reichen die Tabelle nach, und wir reichen die wie auch immer verzerrten Analysen nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie reichen beides nach. – Nein, die aus Ihrer Sicht verzerrenden, die aus Herrn Kaisers Sicht die Verzerrung dann korrigierenden Daten. Aber das ist ja auch egal, nicht wahr? – Okay. Weitere Fragen? – Keine. – Herr Chlistalla, Sie dürfen noch einmal, wenn Sie möchten.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Vielen Dank dafür, hier noch einmal kurz die wesentlichen Punkte zusammenfassen zu können. Die zur Diskussion vorliegende Studie ALEX zeigt in ihrem primären Endpunkt, dass es sich bei Alectinib um eine der zVT in der Wirksamkeit überlegene Therapieoption handelt. Die Ergebnisse für einen solchen Head-to-Head-Vergleich, also einen direkten Vergleich zweier Moleküle in einer sehr ähnlichen Substanzklasse, liegen in einer außergewöhnlichen Größenordnung. In der Patientenpopulation, die zu Studienbeginn bereits eine ZNS-Metastasierung hatte, sieht man ein sehr relevantes Ansprechen unter Alectinib und eine gegenüber Crizotinib auch entsprechend überlegene Dauer des Ansprechens.

Weil die ZNS-Metastasierung in dieser Erkrankung einen klinischen Wendepunkt aus prognostischer Sicht darstellt, ist hier von besonderer Relevanz, die Beobachtung hervorzuheben, die wir erst über die letzten Jahre hinweg gemacht haben, nämlich dass Alectinib in der Lage ist, ein Neuauftreten einer Hirnmetastasierung zu vermeiden oder im Krankheitsverlauf wesentlich nach hinten zu schieben. Wir haben über die Zahlen in dieser Studie gesprochen: Nur 6 von 88 Patienten ohne Hirnmetastase zu Studienbeginn im Alectinib-Arm haben eine solche Metastasierung entwickelt, und diesen Zahlen stehen 35 von 93 Patienten unter Crizotinib-Behandlung gegenüber.

Aus den angeführten Gründen gehen wir davon aus, dass sich hier ein beträchtlicher Zusatznutzen ableiten lässt. – Damit bedanke ich mich für diese Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben auch zu danken dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich bei unserer Entscheidungsfindung auszuwerten und zu berücksichtigen haben. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:38 Uhr