



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Osimertinib (D- 1077)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. November 2024  
von 12:21 Uhr bis 13:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Frau Fimm

Herr Dr. Bergner

Herr Dr. Kokornaczyk

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGHO (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Herr Dr. Pägelow

Frau Reinhart

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson**:

Frau Meißner

Herr Bilyy

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Herr Dr. Rabel

Frau Hecker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Ertel

Herr Bartsch

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

Frau Dr. Holzer

Frau Dr. Kellershohn

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:21 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung, wir sind 21 Minuten hinter der Zeit, aber die vorangegangenen Anhörungen haben länger gedauert. Deshalb ohne lange Vorrede: Osimertinib, also TAGRISSO, Neubewertung nach Fristablauf. Wir befinden uns hier in der adjuvanten Behandlung Erwachsener mit NSCLC nach vollständiger Tumorresektion und EGFR-Mutation im Exon 19 oder 21.

Basis der heutigen Anhörung ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf fußende Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September dieses Jahres. Hierzu haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sowie als weitere pharmazeutische Unternehmer Amgen, Boehringer Ingelheim Pharma, Johnson & Johnson, MSD Sharp & Dohme und Roche Pharma sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Frau Fimm, Herr Dr. Bergner und Herr Dr. Kokornaczyk, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger, für BeiGene Germany Herr Dr. Pägelow und Frau Reinhart, für Johnson & Johnson Frau Meißner und Herr Bilyy, für MSD Sharp & Dohme Herr Dr. Rabel und Frau Hecker, für Amgen Frau Dr. Ertel und Herr Bartsch, für Roche Pharma Frau Dr. Holzer und Frau Dr. Kellershohn sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das?

**Frau Specht (AstraZeneca):** Das übernehme ich gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Specht, Sie haben das Wort.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Guten Tag von unserer Seite! Ich freue mich, dass wir heute zur Neubewertung nach Fristablauf von Osimertinib Stellung nehmen können. Bevor wir tiefer in die Thematik einsteigen, möchte ich kurz das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist: Das sind Frau Fimm, Herr Dr. Bergner und Herr Dr. Kokornaczyk aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca, und ich repräsentiere den Bereich Markt und Erstattung.

Zu Beginn kurz zum Setting: Wie von Herrn Professor Hecken erwähnt, sprechen wir heute über die Neubewertung von Osimertinib nach Fristablauf; denn Osimertinib ist bereits seit Mai 2021 für die adjuvante Behandlung des EGFR-mutierten, nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms in den frühen Stadien 1b bis 3a zugelassen. Das wichtigste Therapieziel in dieser Therapiesituation ist die langfristige Vermeidung von Rezidiven und somit die Reduktion des Sterberisikos. Um das zu erreichen, wird bei Patienten und Patientinnen zunächst eine komplette Tumorresektion angestrebt. Nach dieser kompletten Tumorresektion empfehlen die deutschen Leitlinien eindeutig eine adjuvante Chemotherapie, natürlich für die Patienten, bei denen diese indiziert ist. Im Anschluss daran ist eine Behandlung mit Osimertinib

empfohlen, die mittlerweile aufgrund der praxisveränderten Daten der Studie ADAURA zum Therapiestandard geworden ist.

Ich möchte in meinen weiteren Ausführungen auf drei Themenkomplexe eingehen, die sich aus der Nutzenbewertung des IQWiG ergeben: als erstes auf die Ableitung des Zusatznutzens, basierend auf den finalen und reifen Daten der Studie ADAURA, als zweites auf die adäquate Umsetzung der Folgetherapien im Kontrollarm der ADAURA-Studie und als drittes auf die Verteilung der Patienten der Zielpopulation auf die beiden vom G-BA gebildeten Teilpopulationen.

Als erstes zum Themenkomplex 1: Wie bereits erwähnt, handelt es sich bei der heutigen Diskussion um eine Neubewertung nach Fristablauf. Bei meinen Ausführungen zu diesem Themenkomplex werde ich nun nur auf die Fragestellung 2 der Nutzenbewertung eingehen, in der es um die Patienten und Patientinnen geht, die bereits eine adjuvante Chemotherapie erhalten haben oder für diese per se nicht geeignet waren. Diese Fragestellung vergleicht Osimertinib mit beobachtendem Abwarten und entspricht der Studienpopulation der heute relevanten Studie ADAURA.

In der ersten Nutzenbewertung vor ziemlich genau drei Jahren hat der G-BA einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für diese Teilpopulation festgestellt. Damals lagen aus Sicht des G-BA für Osimertinib noch keine ausreichend reifen Daten zu den Rezidiven und zum Gesamtüberleben vor. Das Verfahren wurde befristet, um die Langzeitdaten vorlegen und bewerten zu können. Heute liegen nun diese finalen und reifen Daten für die Studie ADAURA sowohl zum Gesamtüberleben als auch zu den Rezidiven vor. Diese Daten bestätigen eindrucksvoll die erheblichen Vorteile einer adjuvanten Therapie mit Osimertinib bei Patienten und Patientinnen mit EGFR-mutiertem NSCLC und sind sowohl klinisch als auch für Patienten und Patientinnen von höchster Relevanz.

Zum Zeitpunkt des finalen Datenschnitts wurden alle Patienten mindestens drei Jahre nachbeobachtet und drei Viertel aller Patienten mindestens vier Jahre. Wenn wir uns die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben, also zu der Zeit bis zu einem Rezidiv oder Tod, nun genauer anschauen, dann wurde hier das Risiko um mehr als 70 Prozent unter Osimertinib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten reduziert. Das Hazard Ratio beträgt hier 0,27. Das mediane krankheitsfreie Überleben betrug unter Osimertinib 66 Monate, im Kontrollarm lediglich 28 Monate. Das bedeutet, dass die Patienten und Patientinnen unter Osimertinib circa drei Jahre länger rezidivfrei waren.

Wir sehen auch im finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben, dass sich diese Vorteile zu den Rezidiven auch ins positive OS übersetzen. Das Risiko zu versterben ist unter Osimertinib um mehr als die Hälfte reduziert. Das Hazard Ratio beträgt hier 0,49. Diese Ergebnisse sind in der adjuvanten Behandlung des NSCLC einzigartig.

Die Ergebnisse zur Sicherheit von Osimertinib sind konsistent zu den Ergebnissen aus dem ersten Datenschnitt. Diese stimmen ebenfalls mit dem aus vorangegangenen Studien bekannten und gut handhabbaren Profil von Osimertinib überein. Wie bereits im Erstverfahren durch den G-BA festgestellt, stellen die Sicherheitsdaten die positiven Effekte der Wirksamkeit nicht infrage.

Ich möchte jetzt diesen ersten Themenkomplex zusammenfassen: Mit den nun vorliegenden Daten liegen reife und robuste Ergebnisse vor. Es lässt sich Folgendes für die Nutzenbewertung festhalten: Die Erhebung der Rezidive deckt nun mit der Nachbeobachtungszeit von mindestens drei Jahren den Hochrisikozeitraum in diesem Therapiesetting ab. Hier lässt sich basierend auf den Ergebnissen ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Die finalen Daten zum Gesamtüberleben mit einem in diesem Setting einzigartigen Hazard Ratio erlauben ebenfalls die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens. Zudem wurde bei den Patienten unter Osimertinib eine gute Lebensqualität aufrechterhalten, was wiederum die gute Verträglichkeit von Osimertinib bestätigt. Insgesamt liegt aus unserer Sicht

ein erheblicher Zusatznutzen von Osimertinib gegenüber dem beobachtenden Abwarten für die Patienten und Patientinnen der Fragestellung 2 vor.

Ich komme zum zweiten Themenkomplex, und zwar zu den verabreichten Folgetherapien im Vergleichsarm der ADAURA-Studie: Hier wurde in der Nutzenbewertung seitens des IQWiG kritisiert, dass die Folgetherapien, die nach einem stattgefundenen Rezidiv im Vergleichsarm der ADAURA-Studie eingesetzt wurden, nicht den aktuellen Therapiestandard abbilden würden, sodass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben potenziell verzerrt seien. Aus unserer Sicht trifft diese Kritik nicht zu. Im Gegenteil, die eingesetzten ersten Folgetherapien spiegeln die deutsche Versorgungsrealität und die deutschen Leitlinienempfehlungen adäquat wider.

Schauen wir uns das einmal schrittweise an. 84 Prozent aller rezidierten Patientinnen und Patienten haben eine Folgetherapie erhalten. Das ist hoch und deckt sich mit der deutschen Versorgungsrealität. Hier muss unter anderem beachtet werden, dass einige Patienten mit Rezidiv nicht direkt eine systemische Behandlung erhalten, sondern zunächst eine Bestrahlung.

Betrachtet man nun die Art der Folgetherapien in der ADAURA-Studie, so stellt man fest, dass ein sehr hoher Anteil, nämlich 73 Prozent aller Patienten und Patientinnen, die eine Folgetherapie erhalten haben, eine EGFR-TKI-Behandlung erhalten haben, was wiederum dem deutschen Therapiestandard entspricht.

Die deutsche S3-Leitlinie empfiehlt bereits seit mehreren Jahren mit dem höchsten Empfehlungsgrad A den Einsatz aller EGFR-TKI gleichermaßen in der Erstlinientherapie. Das deckt sich mit den aktuellen Versorgungsdaten der DKG-zertifizierten Lungenzentren und dem deutschen CRISP-Register, wonach circa 80 Prozent der Erstlinien-NSCLC-Patientinnen und -Patienten mit einer EGFR-Mutation einen EGFR-TKI erhalten. Innerhalb dieser EGFR-TKI-Folgetherapien liegt der Anteil von Osimertinib mit circa einem Drittel ebenfalls auf einem erwartbaren Niveau.

Wenn ich das noch einmal zusammenfasse: Die verabreichten Folgetherapien im Vergleichsarm der ADAURA-Studie entsprechen dem aktuellen deutschen Therapiestandard. Die Ergebnisse zum Endpunkt Gesamtüberleben sind somit aussagekräftig und weisen ein niedriges Verzerrungspotenzial auf, sodass eine Quantifizierung des Zusatznutzens vorgenommen werden kann.

Jetzt komme ich zum letzten Themenblock, dem Anteil der jeweiligen Teilpopulation in der Zielpopulation: Wie eingangs erwähnt, deckt das Patientenkollektiv der ADAURA-Studie vollumfänglich die vom G-BA formulierte Fragestellung 2 ab, die Osimertinib im Vergleich zum beobachtenden Abwarten adressiert, und zwar bei Patienten und Patientinnen, die bereits eine Chemotherapie erhalten haben oder für diese nicht geeignet sind.

Das schließt unserer Ansicht nach im Übrigen sämtliche Patienten und Patientinnen ein, die im Stadium 1b diagnostiziert wurden; denn für diese besteht im Allgemeinen keine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie. Diese sind aus unserer Sicht für eine solche somit ungeeignet und werden daher der Fragestellung 2 zugeordnet und wurden so im Dossier dargestellt.

Die adjuvante Chemotherapie war vor Beginn der ADAURA-Studie zum Zeitpunkt der Erstbewertung wie heute gemäß den deutschen Leitlinien Standard. Die ADAURA-Studie lieferte robuste Evidenz für den Einsatz von Osimertinib nach adjuvanter Chemotherapie im Vergleich zum beobachtenden Abwarten. Daraus ableitend empfiehlt die aktuelle Leitlinie den Einsatz von Osimertinib nach adjuvanter Chemotherapie. Im Gegensatz dazu existiert für die Behandlung mit Osimertinib anstelle von adjuvanter Chemotherapie, wie es die Fragestellung 1 formuliert, keine Evidenz, sodass diese Fragestellung in der Versorgungsrealität nur wenige patientenindividuelle Fälle abdeckt.

Ich möchte abschließend die drei Themenkomplexe zusammenfassen: Aus unserer Sicht liegen nun für die Nutzenbewertung robuste Daten vor, die die Ableitung eines erheblichen

Zusatznutzens im Vergleich zum beobachtenden Abwarten für die Patienten und Patientinnen der Fragestellung 2 erlauben. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen gerne für weitere Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. Meine ersten Fragen und eine Feststellung gehen an die Kliniker, wobei sich Herr Professor Griesinger wegen einer Vorlesung abgemeldet hat. Er war eben da, hat aber jetzt eine Vorlesung. Zum einen schreiben Sie in der gemeinsamen Stellungnahme, dass Paclitaxel in der Versorgung nur noch selten eingesetzt wird. Wir haben das noch in der zVT als gleichgewichtigen Therapiestandard. Deshalb wäre es von Interesse, wenn Sie, Herr Professor Wörmann oder Herr Dr. Eberhardt, uns noch einmal kurz den Therapiestandard unter Berücksichtigung der Veränderungen von Paclitaxel darstellen könnten.

Der zweite Punkt ist der, den Frau Specht angesprochen hat. In der ADAURA-Studie sehen wir, dass circa 75 Prozent der Patientinnen und Patienten im Stadium 1b und 25 Prozent der Patientinnen und Patienten im Stadium 2 oder 3a keine adjuvante Chemo erhalten haben. Wie schätzen Sie diese Anteile im Hinblick auf vergleichbare Patientenkollektive in der klinischen Praxis ein?

Der dritte Punkt ist das, was Frau Specht am Schluss adressiert hat. Der pU weist darauf hin, dass Patientinnen und Patienten in der Patientenpopulation a), die für eine adjuvante platinbasierte Chemo geeignet sind, nur in Einzelfällen oder gar nicht für eine Therapie mit Osimertinib infrage kommen. Frau Specht sagte, das ist regelhaft nicht der Fall, dass statt oder anstelle einer solchen Chemo dann Osimertinib gegeben werden könne. Wie sind Ihre Erfahrungen, und wie sieht das in der Klinik mit einer Therapie mit Osimertinib in dieser Patientengruppe aus? Das wäre der Auftakt. Herr Wörmann, Sie haben sich als erster gemeldet und dann Herr Eberhardt. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die erste Frage war Paclitaxel in der zVT. Paclitaxel hat zwei Probleme. Das eine ist das klinische. Es hat ein relativ hohes Polyneuropathierisiko. Das bleibt über Monate, Jahre, manchmal lebenslang. Das haben die Alternativen nicht. Die Alternativen sind Vinorelbin oder beim Adenokarzinom das Pemetrexed. Beide sind deutlich besser verträglich und deshalb in der Routine viel häufiger eingesetzt, und Paclitaxel ist raus. Das Problem für Sie: Paclitaxel ist in der adjuvanten Therapie nicht zugelassen. Deshalb wundert es mich, dass es als Vergleichstherapie auftaucht. Wir haben in Deutschland keine Zulassung für Paclitaxel; deshalb auch unsere Kritik. Das wird nicht eingesetzt, ist schwierig, müsste man schon extra begründen. Macht keiner. Deshalb ist es eigentlich nicht drin. Erster formaler Punkt.

Zweiter formaler Punkt: Es würde für uns einfacher sein, wenn wir nicht einfach über Stadium 1b reden, sondern inzwischen konkret über die Tumore größer 4 Zentimeter. Die sind nach der Achter-Klassifikation UICC 8 jetzt im Stadium 2a. Das passt für uns sauber für die Indikation zur Chemotherapie. Wir haben in dieser Studie noch die alte Siebener-Klassifikation, in der es noch das Stadium 1b gibt. Die höheren Risiken, also die Patienten mit hohem Rezidivrisiko, würden wir heute als die mit größer 4 Zentimeter nehmen. Die würden wir regelhaft in 2b einordnen. Das macht es deutlich einfacher, wenn wir nicht immer hin und her springen würden. Das sind die formalen Punkte.

Zur WHO-Klassifikation kann sich Herr Eberhardt äußern, aber vielleicht eher dazu, wie die Versorgung ist, auch bei denen, die für Platin nicht geeignet sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Eberhardt, bitte.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Vielleicht soll ich noch mal ganz kurz sagen – Ich hoffe, man versteht mich. Ich habe zeitweise ein schlechtes Internet. Ich weiß nicht, ob Ihnen das auch so geht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Man versteht Sie.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich denke, man muss eine genaue Unterscheidung zwischen adjuvant und neoadjuvant machen. Was Bernhard Wörmann gesagt hat, gilt für die adjuvante Situation auf jeden Fall. Wir würden normalerweise nicht adjuvant eine Kombination aus Cisplatin und Paclitaxel einsetzen. Wie er es gesagt hat, ist das auch nicht zugelassen. Der Standard ist und bleibt Cisplatin Vinorelbin oder in Einzelfällen, wenn es bestimmte Risikokonstellationen gibt, Cisplatin Pemetrexed. Aber die Taxane in der Adjuvanz würden wir aus den genannten Gründen – – Weil das Paclitaxel in den großen Zulassungsstudien für die adjuvante Therapie und auch in der Metaanalyse praktisch nicht auftaucht, würden wir das nicht machen.

Das ist aber in der Tat eine andere Situation, wenn wir über Neoadjuvanz reden. Darüber reden wir heute nicht. Ich will das nur sagen, dass das hier klar auseinandergehalten wird. Ich hatte den Eindruck, als ich das gelesen habe, dass hier doch von manchen Adjuvanz und Neoadjuvanz möglicherweise ähnlich gesehen wird. In der neoadjuvanten Situation bei anderen Situationen – – Wenn wir hier über neoadjuvante Therapieverfahren in den gleichen Patientengruppen und Patientenstadien diskutieren, würden wir das anders sehen, weil die Induktion von einer Remission, die wichtig ist, wenn man es präoperativ macht, mit den Taxanen sehr gut gelingt.

Aber wir reden jetzt über die adjuvante Situation, und da gilt genau das, was Bernhard Wörmann gesagt hat. Da würden wir tatsächlich Cisplatin + Vinorelbin oder in Einzelfällen Cisplatin + Pemetrexed einsetzen. Das noch einmal, um das etwas klarzustellen, weil ich in den Diskussionen und in der Stellungnahme des IQWiG den Eindruck hatte, dass hier möglicherweise manche Dinge vielleicht etwas durcheinander geraten sind oder vielleicht durcheinander geraten.

(Tonausfall)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt ist er weg. Er wird sich wahrscheinlich neu einwählen. Die Frage 75 Prozent – – Jetzt haben wir Stadium 1b, aber Herr Wörmann sagt 2a und 25 Prozent keine adjuvante Chemo und Osimertinib anstelle oder statt Chemotherapie. Das haben wir noch nicht beantwortet. Herr Wörmann, können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben das im Vorfeld intensiv diskutiert. Die Zahl erscheint uns einigermaßen realistisch. Die Begrenzung für die adjuvante Therapie bei dem Platin liegt daran, dass an erster Stelle Cisplatin evaluiert wird. Das hat eine relativ hohe Toxizität und obendrein das Problem bei dieser Gruppe von Patienten, dass Cisplatin mit relativ hoher Flüssigkeitsbelastung einhergeht. Die Patienten müssen als Nierenschutz intensiv hydriert werden. Ein Teil dieser Patienten kommt mit dem Risikofaktor Rauchen, ein potenzieller Risikofaktor für kardiale Insuffizienz, kommt für eine Cisplatin-Therapie nicht infrage. Das heißt, wir sind auf Carboplatin als Platinpräparat zurückgeworfen. Das hat das Risiko der Hämatotoxizität. Insofern, ja, es gibt eine Gruppe von Patienten, es ist keine große, aber eine Gruppe von Patienten, die wir für die adjuvante Chemotherapie für nicht geeignet halten, weder für Cis- noch für Carboplatin. Das ist eine Gruppe, in der Osimertinib als einziges betrachtet werden kann, weil die Daten bezüglich des ereignisfreien Überlebens so überzeugend sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es Fragen seitens der Bänke und Patientenvertretung? – Herr Hastedt, GKV-SV, bitte.

**Herr Dr. Hastedt:** Wir haben zunächst zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste Frage knüpft an das an, was eben gesagt wurde. Das IQWiG beschreibt, dass bei den Patientinnen und Patienten in der Patientengruppe 2 unklar sei, ob wirklich bei allen, die nicht zuvor schon Platin erhalten haben, auch wirklich eine Nichteignung für das Platin besteht. Können Sie uns dazu noch weitere Informationen geben? Können Sie vielleicht auch darlegen, aus welchen Gründen bei den Patientinnen und Patienten der Zulassungsstudie die

Einschätzung getroffen wurde, dass diese für Platin nicht geeignet seien? Dazu vielleicht noch der Hinweis, dass die Studie durchgehend Patientinnen und Patienten mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen hat.

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

**Herr Dr. Kokornaczyk (AstraZeneca):** Die Frage übernehme ich.

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

**Herr Dr. Kokornaczyk (AstraZeneca):** Die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie wurde unabhängig von der ADAURA-Studie getroffen und lag allein in der Verantwortung des Prüfarztes. Die Gründe wurden hier nicht exakt erhoben und können vielfältig sein. Die Entscheidung wird zwischen dem Arzt und den Patienten abhängig von dem Nutzen und dem Risiko getroffen. Der Anteil der Chemotherapie spiegelt hier aus unserer Perspektive deutlich die Versorgungsrealität wider.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hastedt, ich gehe davon aus, dass Sie mit der Antwort nicht zufrieden sind?

**Herr Dr. Hastedt:** Nein, durchaus nicht. Natürlich hätten wir uns eine Dokumentation der Gründe für die Platin-Nichteignung gewünscht. Deshalb habe ich eben darauf hingewiesen. Herr Wörmann sagte, das haut zwar über den Daumen mit den Zahlen der Cisplatin-Nichteignung in der Versorgung halbwegs hin, aber Sie haben, wie gesagt, in die Studie primär Patientinnen und Patienten mit sehr gutem Allgemeinzustand eingeschlossen, sodass wir diesem Rückschluss nicht ganz folgen können.

Ich habe noch eine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG beschreibt, dass zum dritten Datenschnitt Angaben zu Folgetherapien nach Rezidiv fehlen. Wurden Daten zur Art der ersten systemischen Folgetherapie bzw. zu den Folgetherapien allgemein auch zum dritten Datenschnitt erhoben? Falls ja, gibt es Unterschiede zu den Daten aus dem zweiten Datenschnitt? Oder ist das Bild bei den Folgetherapien hier insgesamt vergleichbar?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hastedt. – Wer macht das vom pU?

**Frau Fimm (AstraZeneca):** Dazu würde ich kurz ausführen. – Wir haben im Dossier dargelegt, dass die Rezidive nicht bis zum finalen OS-Datenschnitt erhoben wurden. Die liegen nur bis zum finalen DFS-Datenschnitt vor, das heißt, bis zum 11. April 2022. Dementsprechend können wir, wenn wir die Folgetherapien betrachten wollen, nur auf diesen Datenschnitt zurückgreifen. Mit den Folgetherapien, die bis zum OS-Datenschnitt erhoben wurden, können wir die Rezidive nicht in Verbindung bringen. Nichtsdestotrotz ist es aus unserer Sicht aber vollkommen ausreichend, erstens den DFS-Datenschnitt zu benutzen, und zweitens sehen wir auch im OS-Datenschnitt, wenn wir uns da die Folgetherapien anschauen, ein sehr vergleichbares Bild. Dementsprechend sehen wir auf keinen Fall eine Unsicherheit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Fimm. – Herr Hastedt.

**Herr Dr. Hastedt:** Vielen Dank. Wir müssen zur Kenntnis nehmen, dass es keine entsprechenden Daten gibt.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich sehe, Herr Dr. Eberhardt hat sich dazu auch gemeldet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so, bei mir ist er nicht. Herr Dr. Eberhardt, ich muss einmal schauen, ich habe kein X im Chat, aber ich sehe ihn auch nicht. Herr Eberhardt.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Sehen Sie mich jetzt?

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

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Können Sie mich hören?

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

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich hatte vorhin echte Schwierigkeiten mit dem Internet. Ich hoffe, man hat mich die ganze Zeit gehört. – Ich wollte noch eine Bemerkung machen. Ich weiß nicht, weil ich vorhin nur ein paar Dinge mitbekommen habe, ob die an dieser Stelle vielleicht doch noch wichtig wird. Den Grund, warum wir der Ansicht sind, dass Osimertinib einen wichtigen Benefit für die Patienten bringt, wird man wahrscheinlich darin sehen müssen, dass Osimertinib eine sehr gute Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke hat, und hier vor allen Dingen die zerebrale Effektivität fast einen protektiven Effekt macht.

Wir kennen das Phänomen auch von der ALK-Translokation bei dem Alectinib und vor allen Dingen jetzt bei dem Lorlatinib, aber wir kennen das auch sehr gut bei dem Osimertinib. Man muss sich eines vor Augen halten: Normalerweise würden wir adjuvant die Chemotherapie machen. Adjuvante Chemotherapie kann aber die Risikosituation einer zerebralen Metastasierung nicht protektiv verhindern. Das kennen wir aus multiplen Studien, die in der Vor-TKI-Zeit beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom durchgeführt worden sind. Selbst mit cisplatinhaltiger Kombinationschemotherapie kann man die Entwicklung einer zerebralen Metastasierung nicht verhindern.

Mit dem Osimertinib kann man aber wegen der Durchdringung der Blut-Hirn-Schranke so etwas für eine ganz lange Zeit nach hinten schieben, möglicherweise sogar für drei, fünf oder sogar noch länger. Wir haben Patienten, die wir mittlerweile so lange behandeln. Da wissen wir, dass da tatsächlich ein Effekt protektiv vorhanden ist. Wahrscheinlich ist das der Grund, warum die Overall-Survival-Daten mit dem Osimertinib so positiv herausgekommen sind. Ich wollte das nur ergänzen, um klarzumachen, wie wichtig der Effekt des Osimertinib für die Patienten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich möchte ein wenig Klarheit zu den Folgetherapien haben. Es wurde kritisiert, dass die Anzahl der Patienten, die einen TKI bekommen haben, und auch die Anzahl der Patienten, die dann mit Osimertinib behandelt wurden, gering sein soll und möglicherweise nicht dem Versorgungskontext entsprechen könnte. Dazu hätte ich gern noch einige Informationen von den Vertretern der Fachgesellschaften.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? Herr Eberhardt oder Herr Wörmann? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich habe leider nur die Hälfte mitbekommen. Vielleicht kann Herr Wörmann dazu etwas sagen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann nicht die fehlende Dokumentation des pharmazeutischen Unternehmens übernehmen. Der Punkt für uns wäre, und das ist vielleicht die Auffälligkeit bei der Auseinandersetzung damit: Die Rate von Patienten im Kontrollarm, die Osimertinib bekommen, scheint relativ niedrig zu sein. Der Punkt von unserer Seite ist, dass wir heute nach einer Osimertinib-Therapie regelhaft erwarten, dass eine erneute molekulare Analyse stattfindet. Wir würden entweder eine Biopsie erwarten oder eine Liquid Biopsy machen und würden danach die potenzielle Rezidivtherapie richten. Insofern sind wir nicht mehr dort, wo die Zulassungsstudie war. So haben wir es auch im Algorithmus geschrieben. Wenn ein Rezidiv auftaucht, würden wir eine Rebiopsie erwarten, um zu schauen, welches Präparat noch geeignet ist oder nicht. Das kann ich, glaube ich, nicht positiver darstellen. Wir sind bei der Stratifikation der Rezidivtherapie ein Stück weiter als die damalige Studie.

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

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich kann nur bestätigen, was Herr Wörmann gesagt hat.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Es ging auch um die Frage, warum von diesem 172 Patienten mit Rezidiv im Vergleichsarm nur 114 eine Therapie mit einem TKI bekommen haben. Das war eher der Punkt. Es ging nicht um die Folgetherapien allgemein.

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

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich denke, man muss immer berücksichtigen, dass es lokale Rezidive oder auch zerebrale Rezidive gibt, die man mittlerweile mit einer Präzisionsstrahlentherapie behandeln würde. Oder wenn es lokale Rezidive sind, dann würde man durchaus noch einmal operieren können. Das sind Situationen, wenn die Lokalthherapie bei diesem Patienten Sinn macht, dann würde man die erst einmal präferenziell machen. Sie haben natürlich Recht, normalerweise sollte man in vielen Situationen eine Systemtherapie machen, die dann mit dem TKI Osimertinib stattfinden sollte. Aber es kann sein, dass hier doch eine Lokalthherapie präferenziell mit eingesetzt worden ist. So würde ich das vermuten.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn ich die Daten der CRISP-Analyse richtig kenne – Herr Griesinger wäre jetzt der optimale Ansprechpartner –, dann verlieren wir etwa 20 bis 30 Prozent Patienten pro Stufe. Was heißt das? Dass wir immer in der nächsten Stufe 20 bis 30 Prozent mit einer systemischen Therapie nicht behandeln, egal aus welchen Gründen. Das ist entweder, weil Lokalthherapie bevorzugt wird, oder weil Patienten andere Erkrankungen haben, die im Vordergrund stehen, oder weil sich Patienten entscheiden, nicht weiter systemisch behandelt zu werden. Das ist ungefähr die Hausnummer, von der wir ausgehen. Wenn ich Ihre Zahlen richtig übernehme, ich habe es nicht selbst nachgerechnet, dann liegen wir etwas oberhalb dieser Daten von Patienten, die nicht behandelt wurden. Aber zu der Studie kann ich nichts sagen, das ist nichts, was für uns verfügbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hastedt dazu.

**Herr Dr. Hastedt:** Dazu habe ich eine Rückfrage. Gelten diese 20 bis 30 Prozent für jede Altersklasse und jeden Allgemeinzustand? Die Versorgungspraxis ist das eine, das haben wir vorhin schon kurz diskutiert. Wie diese Studienpopulationen gestaltet sind, ist noch eine andere Sache.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Daten, die ich gerade zitiert habe, sind aus dem CRISP-Register und da sind all comers drin, das sind nicht Studienpatienten, auch welche in schlechtem Allgemeinzustand.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Danke. Die Frage ist gerade diskutiert worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Johner vom IQWiG, bitte.

**Frau Johner:** Ich möchte gerne an dieser Stelle anschließen. Wir haben gerade gehört, dass nicht unbedingt alle Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie benötigen. Um das konkret für die Studie ADAURA zu bewerten, bräuchten wir die Angaben dazu, in welchem Tumorstadium sich diese Patientinnen und Patienten nach Rezidiv befunden haben. Wir haben hierzu keine Daten vom pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben lediglich die Angabe dazu, wie viele Patientinnen und Patienten ein Fernrezidiv hatten. Für diese spezifischen Patientinnen und Patienten wiederum wäre es interessant zu wissen, welche Therapie sie bekommen haben. Daher meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, warum sie uns diese Daten nicht vorgelegt haben. Das wäre meine erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** pU?

**Frau Specht (AstraZeneca):** In dem Detail haben wir uns die Daten nicht angeschaut. Die Auswertung liegt uns nicht vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das nehmen wir zur Kenntnis. Frau Johner, bitte.

**Frau Johner:** Genau, das müssen wir so zur Kenntnis nehmen. Ich möchte an die Diskussion um Osimertinib anschließen, in der wir gehört haben, dass der Anteil wahrscheinlich eher niedrig erscheint. Wir haben uns die Daten aus dem CRISP-Register angeschaut, die der pharmazeutische Unternehmer vorgelegt hat. Auch dort zeigt sich, dass in der Versorgung anscheinend ab 2020 der Anteil von Osimertinib bei circa 60 Prozent lag. In der Studie ADAURA haben lediglich 18 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv Osimertinib als Folgetherapie erhalten. Von uns wäre die Frage an die Kliniker gewesen, die aber, denke ich, schon beantwortet ist, inwieweit sie diesen Einsatz an Folgetherapien in der Studie ADAURA als adäquat erachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es noch Ergänzungen, Herr Wörmann, Herr Eberhardt?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Von meiner Seite eigentlich nicht. Ich glaube, es ist so, wie wir es gesagt haben. Das klingt schon arrogant. Es ist ein wenig Geschichte der Medizin. Wir würden heute wirklich anders vorgehen. Einem Patienten, der kein Osimertinib bekommen hat, würden wir das Osimertinib im Rezidiv geben. Aber wir haben die Situation heute nicht mehr, dass nach den Zulassungsdaten von vor vier Jahren diese Patienten ohne Osimertinib kommen. Das heißt, wir können heute nicht mehr sagen, es müsste schon jemand sein, der adjuvant nicht behandelt wurde, und bei dem wir heute sagen, wie viel bekommt er vom Osimertinib, dann würden wir sagen, die haben einen höheren Prozentsatz. Aber wir würden diese Patienten heute nicht mehr sehen, weil wir so beeindruckt von den damaligen Daten zum Event-Free-Survival waren.

Vielleicht kann ich trotzdem ergänzen, warum diese Nutzenbewertung nachträglich noch einen Wert für uns hat. Wir haben die grundsätzliche Frage bei adjuvanten Therapien, ob sie dahin gehend Sinn macht, dass wir Patienten mit einer Therapie belasten, und ob nicht dieselbe Prognose herauskommen würde, wenn wir nur im Rezidiv behandeln würden. Deshalb sind die Daten zum Event-Free-Survival für uns relevant, dass doch herauskommt, dass es einen hochsignifikanten Unterschied macht, ob man das Rezidiv verhindert oder ob man es spät behandelt. Herr Eberhardt hat gerade auf die für die Patienten relevante Bedeutung der Hirnmetastasen hingewiesen. Deshalb fühlen wir uns nachträglich bestätigt, gesagt zu haben, das Event-Free-Survival war ein valider Endpunkt in der ersten Nutzenwertung und hat uns auch in den Leitlinien geleitet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eberhardt, Ergänzungen von Ihnen?

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Keine Ergänzung. Ich muss leider gestehen, ich habe nur die Hälfte von beiden gehört, sowohl von Frau Johner als auch von Bernhard. Ich habe ein superschlechtes Internet hier in der Uniklinik Essen. Das tut mir leid.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das Ruhrgebiet ist Metropolregion, aber es gibt offensichtlich doch noch Dinge zu verbessern. Wir arbeiten daran. In 20 Jahren funktioniert es.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Leider noch ein Stiefkind der Digitalisierung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Johner, bitte.

**Frau Johner:** Ich habe noch eine Nachfrage zu den Rezidiven. Diesem Endpunkt haben Sie gerade eine sehr große Bedeutung beigemessen. Wir haben gehört, dass dieser Endpunkt nicht über den kompletten Studienzeitraum beobachtet wurde, sondern die Beobachtung geplant circa ein Jahr vorher beendet wurde. Wir haben in unserem Bericht beschrieben, dass wir entsprechend eine Unsicherheit sehen, inwieweit wir die beobachteten Effekte für diesen Endpunkt wirklich auf den gesamten Studienzeitraum übertragen können. Das möchte ich doch einmal insofern einordnen, als dass sich uns insbesondere für die Interventionsseite die Frage gestellt hat, ob nach Absetzen der Therapie mit Osimertinib, die für drei Jahre gegeben wird, die Rezidive tatsächlich verhindert werden können oder nur verzögert auftreten. In der

Literatur wird stellenweise diskutiert, dass für verschiedene EGFR-TKI beobachtet wurde, dass sie zwar während der aktiven Behandlung eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens bewirken konnten, aber nach Absetzen der aktiven Behandlung in der adjuvanten Phase diese Vorteile wieder abgeklungen sind.

Zum einen wäre meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob es einen Grund gibt, warum Sie die Rezidive nicht bis zum letzten Datenschnitt weiter beobachtet haben, und die andere Frage an die Kliniker, ob Sie diese in der Literatur beschriebenen Anstiege an Rezidiven nach Absetzen der Therapie in der adjuvanten Phase auch aus ihrer klinischen Praxis beobachten konnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zuerst pU und dann die beiden Kliniker.

**Frau Fimm (AstraZeneca):** Zu der Frage, warum die Rezidive nicht bis zum Ende erhoben wurden: Es handelt sich um den primären Endpunkt, und da war per Protokoll geplant, dass der ausgewertet wird bis zu 60 Prozent Datenreife. Das ist dann auch geschehen. Aus unserer Sicht ist das total ausreichend, um Rezidive untersuchen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zweiter Teil an die Kliniker. Haben Sie dazu auch Erkenntnisse, Herr Wörmann?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn ich eine Rückfrage stellen darf, Frau Johner: Das sind Daten zum EGFR-positiven, nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit einem Anstieg von Rezidiven nach Absetzen der adjuvanten Therapie?

**Frau Johner:** Genau. Es ist eine Publikation, in der das mit Verweis auf andere EGFR-TKI-Studien diskutiert wird, in denen diese Anstiege auch beobachtet worden wären. In unserer Bewertung haben wir uns die Kaplan-Meier-Kurven spezifisch von der ADAURA-Studie angesehen und konnten dort nach dieser dreijährigen Behandlungszeit mit Osimertinib einen leichten Anstieg der Rezidive beobachten. Eigentlich würde man ein Plateau erwarten. Aber wir sind nichtsdestotrotz aufgrund der Beobachtungsdauer der Patienten zu der Schlussfolgerung gekommen, dass wir den Vorteil, den wir sehen, für interpretierbar halten. Wir haben uns nur dafür interessiert, ob Sie diese Beobachtung, die in der Literatur diskutiert wird, auch in der klinischen Praxis sehen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn ich es mir erlauben darf, würde ich noch ein wenig Rationale – Wir haben ehrlicherweise noch nicht einmal einen anderen EGRF-TKI, der in der adjuvanten Situation bei anderen Tumoren bekannt zugelassen ist. Auf welches bezieht sich das? Welche EGFR-TKI sind woanders adjuvant zugelassen, auf die man sich beziehen könnte?

**Frau Johner:** Das waren, wenn ich das gerade richtig im Kopf habe, Erlotinib und Gefitinib.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In der adjuvanten Situation?

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

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Wir würden nicht mit Erlotinib und Gefitinib adjuvant behandeln. Das ist, glaube ich, die Frage, auf die sich Herr Wörmann bezieht.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will Sie nicht unter Druck setzen, Frau Johner, aber ich habe ein Problem damit, solche Querverweise mit relativ dünnen Daten zu machen. Für uns ist das ein riesiges Thema mit der Frage, wie lange wir adjuvant behandeln müssen, einmal, ob wir adjuvant behandeln, aber vor allem, wie lange wir adjuvant behandeln müssen. Sind die drei Jahre, die einmal festgelegt wurden, vielleicht eine Übertherapie? Verzögern wir wirklich nur für eine gewisse Zeit? Aber das ist dieselbe Diskussion, die wir sehr intensiv in anderen Situationen des Mammakarzinoms, adjuvant, und anderen Tumoren oder Immuncheckpoint-Inhibitoren diskutiert haben. Im Moment wäre meine Lesart, dass wir nicht von anderen Arzneimitteln übergehen dürfen, weil sie in der Wirksamkeit sehr unterschiedlich sind.

Beispielsweise haben TKI, Multi-Kinase-TKI, EGFR-TKI, eine andere Blut-Hirn-Schranken-Aktivität oder Permeabilität. Deshalb finde ich das etwas schwierig. Ich finde es absolut notwendig, dass wir die Osimertinib-Daten langfristig anschauen. Aber ich würde mich sehr schwer tun, indirekte Hinweise aus anderen Präparaten zu übernehmen. Das Eis erscheint mir zu dünn. Unsere Lesart war bisher, dass es kein signifikanter Anstieg gewesen ist, also nicht so ein Sprunganstieg, wie wir erwarten würden, wenn wir sagen würden, es ist wirklich nur für drei Jahre in der Aktivität gehemmt worden, und dann fangen die an, egal, wo sie sitzen, wieder zu proliferieren. Das können wir aus den Daten, auch auf unseren Kongressen, bisher nicht sehen. Auch nicht die späten ... (akustisch unverständlich). So kann ich es auch nicht aus dem „New England Journal of Medicine“-Paper von 2023 herauslesen.

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

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich kann das auch nur so bestätigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eberhardt. – Frau Johner.

**Frau Johner:** Vielen Dank für die Ausführungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe keine weiteren Fragen mehr. Dann gebe ich Ihnen, Frau Specht, noch einmal das Wort.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben viel und ausreichend diskutiert. Ich möchte noch einmal einige Punkte erwähnen. Wie eingangs gesagt, ist das langfristige Therapieziel in dieser Situation die langfristige Vermeidung von Rezidiven. Das wurde auch von den Klinikern betont. Hier sehen wir mit den reifen Daten eine Nachbeobachtung von mindestens drei Jahren und teilweise sogar über vier Jahre hinaus. Das sind robuste Daten, die klar die Ableitung des Zusatznutzens für die Rezidive erlauben. Zudem können wir das positive und das erhebliche OS in diesem Therapiesetting nicht außer Acht lassen.

Etwas angerissen haben wir das Thema der Vortherapien und wie entschieden wurde, ob und welche Patienten die adjuvante Chemotherapie bekommen. Dazu möchte ich noch einmal ausführen. Wie mein Kollege gesagt hat, wird die Entscheidung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie in einem Tumorboard beschlossen. Die adjuvante Chemotherapie stellt seit Jahren einen absoluten Standard dar. Es wäre gemäß der Good Clinical Practice eigentlich nicht anzunehmen, dass ein Patient, der für eine adjuvante Chemotherapie infrage kommt und für diese geeignet ist, diese nicht bekommen würde. Das heißt, diese Entscheidung wird einmal separat getroffen.

Gemäß der Einschlusskriterien der ADAURA-Studie wurden die Patienten eingeschlossen, die eine adjuvante Chemotherapie, wenn diese für sie infrage kam, abgeschlossen haben. Dann wird separat die Frage gestellt, ob ein Einschluss in die Studie sinnvoll ist oder nicht. Wir haben hier eine Studie mit einem Placebo-Vergleich. Das heißt, einen Patienten, der sich vor mehreren Jahren, als die ADAURA-Studie begonnen hat, für die adjuvante Chemotherapie als geeignet dargestellt hätte, in die ADAURA-Studie zu randomisieren mit dem potenziellen Placebo-Arm, das wäre aus unserer Sicht unethisch, sodass alle Patienten, die für eine adjuvante Chemotherapie indiziert sind, diese auch bekommen haben müssen.

Das wäre mein Schlussplädoyer. An dieser Stelle bedanke ich mich bei allen Beteiligten für die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Ich sehe gerade, Herr Jantschak, dass Sie sich noch einmal gemeldet hatten. Ist das noch eine Frage, die Sie stellen wollten, die ich übersehen habe?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, ich hatte das X in den Chat gesetzt, aber nicht auf Enter gedrückt. Ich habe eine Frage an die Kliniker, die die Patienten behandeln. Wie gut wird bei diesem doch relativ großen Kollektiv diese drei Jahre Dauertherapie mit Osimertinib toleriert? Das ist doch länger, als wir das in den metastasierten Situationen kennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön – Herr Wörmann, Herr Eberhardt, wer kann? – Herr Eberhardt, Sie haben jetzt den Finger gehoben.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Die Langzeittherapie mit Osimertinib wird erstaunlich gut toleriert. Wir haben über Gefitinib und Erlotinib gesprochen, und wir haben früher auch das Afatinib eingesetzt. Mit diesen Medikamenten war tatsächlich so eine Langzeitbehandlung nicht oder fast nicht möglich. Es gab viele multiple Probleme mit Haut, mit Diarrhoe. Es war ganz schwierig, mit Hautklinikern zu behandeln und die Patienten so lange auf Therapie zu halten. Das ist bei dem Osimertinib tatsächlich möglich. Meine längste Patientin hat in einer Stadium-IV-Situation schon 13 Jahre um. Ich meine, das zeigt, dass hier eine Langzeitbehandlung auch in der adjuvanten Situation möglich ist, weil die Nebenwirkungen in der adjuvanten Situation genauso wenig sind, wie sonst in der Stadium-IV-Situation.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe keine Ergänzung. Wir haben das intensiv bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren verfolgt, bei denen wir gesehen haben, dass bis zu 30 Prozent abbrechen. Ganz vorsichtig, das sind keine Registerdaten. Uns scheint die Abbruchrate hier deutlich geringer zu sein. Aber Zahlen habe ich dazu nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Dann können wir diese Anhörung an der Stelle beenden. Ich bedanke mich bei den beiden Klinikern und dem pharmazeutischen Unternehmer für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das zu diskutieren haben. Ich wünsche Ihnen einen schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 13:11 Uhr