



Mündliche Anhörung

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

hier: Osimertinib (D-1082)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Dezember 2024
von 13:43 Uhr bis 14:41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht
Herr PD Dr. Schmid-Bindert
Frau Dr. Glinzer
Frau Sendelbeck

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

Herr PD Dr. Eberhardt

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

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

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

Herr Bilyy
Frau Kerßenboom

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

Herr Dr. Pägelow
Frau Dr. Reinart

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Meyer
Herr Schneider

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

Frau Dr. Griß
Frau Haneder

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Dr. Ramming
Frau Glas

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Herr Pütz
Frau Schieber

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

Frau Dr. Kähm
Herr Dr. Russkamp

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 13:43 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu einer weiteren Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Entschuldigung, wir sind zehn Minuten zu spät, aber die anderen Anhörungen haben länger gedauert. Wir sind jetzt bei Osimertinib in einem neuen Anwendungsgebiet, fortgeschrittenes NSCLC mit EGFR-Mutationen, hier konkret Deletion im Exon 19 oder Substitutionsmutation im Exon 21. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Oktober 2024. Wir haben Stellungnahmen bekommen von AstraZeneca als pharmazeutischem Unternehmer, von der AIO, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie als eine gemeinsame Stellungnahme, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier namentlich von AbbVie, Amgen, BeiGene, Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Johnson & Johnson und von MSD Sharp & Dohme.

Ich muss zunächst, auch wenn es länger dauert, die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Herr PD Dr. Schmid-Bindert, Frau Dr. Glinzer und Frau Sendelbeck, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für Johnson & Johnson Herr Bilyy und Frau Kerßenboom, für BeiGene Germany Herr Dr. Pägelow und Frau Dr. Reinart, für Daiichi Sankyo Frau Dr. Meyer und Herr Schneider, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Griß und Frau Haneder, für Amgen Herr Dr. Ramming und Frau Glas, für AbbVie Herr Pütz und Frau Schieber, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Kähm und Herr Dr. Russkamp sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte hinzuweisen und einzuführen. Wer macht das?

Frau Specht (AstraZeneca): Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Specht.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank noch einmal und auch guten Tag von unserer Seite. Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns sehr, dass wir heute zur Nutzenbewertung von Osimertinib in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Pemetrexed Stellung nehmen können. Bevor ich fortfahre, möchte ich gerne kurz das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist: Das sind zum einen Herr PD Dr. Schmid-Bindert und Frau Sendelbeck, beide aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca. Frau Dr. Glinzer und ich repräsentieren den Bereich Markt und Erstattung bei AstraZeneca.

Zu Beginn möchte ich die Situation einordnen, über die wir heute sprechen: Es handelt sich, wie bereits von Herrn Professor Hecken erwähnt, um Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom mit EGFR-Mutationen. Osimertinib-Monotherapie ist in diesem Setting bereits seit über sechs Jahren zugelassen und mittlerweile Therapiestandard. Für Osimertinib-Monotherapie liegen überzeugende Langzeitüberlebensdaten vor, auf deren Basis die deutsche S3-Leitlinie eine bevorzugte Empfehlung für Osimertinib ausspricht. Die entsprechende Studie, die FLAURA-Studie, wurde 2018 durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bewertet, und damals wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt.

Trotz dieses großen therapeutischen Fortschritts der zielgerichteten Therapie mit Osimertinib alleine, besteht weiterhin ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC, insbesondere für Patienten und Patientinnen mit ungünstigen prognostischen Faktoren, bei denen das Progressionsrisiko besonders hoch ist. Deshalb wurde in der Studie FLAURA-2, über die wir heute sprechen, Osimertinib in Kombination mit platinhaltiger Chemotherapie und Pemetrexed im Vergleich zur Standardtherapie Osimertinib Mono untersucht. Auf der Basis dieser Studie wurde im Sommer dieses Jahres die europäische Zulassung erteilt.

Mit der Zulassung der Kombination aus Osimertinib und Chemotherapie steht nun eine intensiviertere Therapieoption zur Verfügung, die eine individualisierte Behandlung der Patienten und Patientinnen in diesem Setting erlaubt. Ich möchte nun gern auf die Evidenzlage für die Kombinationstherapie aus Osimertinib und Chemotherapie eingehen. Wie schon erwähnt, wurden die Wirksamkeit und die Sicherheit dieser Therapieoption in der Studie FLAURA-2 untersucht. In dem primären PFS-Datenschnitt zeigte sich die Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gegenüber der Standardtherapie Osimertinib Mono von fast neun Monaten. Zudem haben wir in der FLAURA-2-Studie ein Sicherheitsprofil der Kombinationstherapie beobachtet, das dem Sicherheitsprofil der Einzelsubstanzen entspricht. Die meisten beobachteten Nebenwirkungen waren dabei reversibel und nahmen in deren Häufigkeit des Auftretens und auch in deren Intensität nach dem Absetzen der Chemotherapie ab.

Mit der FLAURA-2-Studie liegen robuste Daten mit niedrigem Verzerrungspotenzial vor, die den deutschen Versorgungskontext sehr gut abbilden. Das lässt sich wiederum anhand der Betrachtung der Folgetherapien in beiden Studienarmen an zwei Punkten sehr gut beobachten. Zum einen sehen wir zum Beispiel, dass 85 Prozent aller Patienten in beiden Armen über den radiologischen Progress hinaus mit Osimertinib behandelt wurden. Dies entspricht dem empfohlenen Vorgehen der aktuellen deutschen S3-Leitlinie und spiegelt sich in der Versorgungsrealität wider. In der Versorgungsrealität nämlich liegt die Entscheidung über die Einleitung einer Folgetherapie im Ermessen des behandelnden Arztes, wobei sich eher am klinischen Progress und nicht allein am radiologischen Progress orientiert werden sollte. Entsprechend dieser Empfehlung war eine Therapie über den radiologischen Progress hinaus auch in der FLAURA-2-Studie zulässig.

Der zweite Punkt, der für die Beurteilung des Verzerrungspotenzials der Studie relevant ist, ist der Anteil der Patienten, die nach einem Progress eine erste Folgetherapie erhalten haben. In der FLAURA-2-Studie beträgt dieser Anteil circa 60 Prozent in beiden Studienarmen. Dieser Anteil ist in dem vorliegenden Setting als hoch zu bewerten und deckt sich mit Erkenntnissen aus früheren Studien zu den EGFR-TKIs sowie mit der deutschen Versorgungsrealität. Zusätzlich zu diesem beschriebenen Evidenzpaket, das wir im primären PFS-Datenschnitt beobachtet haben, wurde ein Interimsdatenschnitt zur Beurteilung des Gesamtüberlebens behördlich explizit angefordert und circa neun Monate später durchgeführt. Dieser zusätzliche Datenschnitt mit den positiven Ergebnissen zum Gesamtüberleben war Grundlage für die Erteilung der Zulassung seitens der Europäischen Arzneimittelbehörde. In diesem späteren OS-Datenschnitt sehen wir, dass durch die Hinzunahme von Chemotherapie zur Osimertinib-Standard-Therapie das Sterberisiko zusätzlich um 25 Prozent reduziert wird. Diese OS-Ergebnisse sind nach der IQWiG-Methodik statistisch signifikant und erlauben eine Ableitung des Zusatznutzens.

Darüber hinaus sehen wir für die Kombination aus Osimertinib und Chemotherapie eine bedeutsame Verbesserung des Gesamtüberlebens bei den Patientinnen und Patienten mit einer schlechteren Prognose. So wurde zum Beispiel im Vergleich zur Osimertinib-Monotherapie das Sterberisiko bei den Patienten und Patientinnen mit ZNS-Metastasen durch Osimertinib in Kombination mit Chemotherapie um 41 Prozent reduziert. Diese Ergebnisse sind klinisch hochrelevant und für die Patienten und Patientinnen von größter Bedeutung.

Wenn wir das zusammenfassen, liegen eindeutig therapeutische Vorteile der Kombination aus Osimertinib mit cisplatinhaltiger Chemotherapie und Pemetrexed gegenüber der Osimertinib-Monotherapie vor, sodass nun die Wahl zwischen zwei hochwirksamen Therapieoptionen basierend auf der Standard-Therapie Osimertinib und somit einer individualisierten Behandlung der Patienten mit EGFR-mutiertem NSCLC ermöglicht wird, die eine gleichzeitige Gabe von Osimertinib und Chemotherapie tolerieren können.

Ich möchte das Ganze gerne noch einmal aus Sicht der Nutzenbewertung zusammenfassen: Für die Ableitung des Zusatznutzens von Osimertinib in Kombination mit Chemotherapie liegen robuste Ergebnisse der Studie FLAURA-2 vor. Der Einsatz von Folgetherapien in der FLAURA-2-Studie war adäquat und steht im Einklang mit den Leitlinien und der Versorgungsrealität in Deutschland. Die dargestellten Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus dem aktuellen Datenschnitt vom Januar 2024 wurden explizit von der EMA herangezogen, um ein positives Nutzen-Risiko-Profil zu bescheiden und die Zulassung zu erteilen. Diese Ergebnisse sind somit auch für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Die Kombinationstherapie aus Osimertinib und Chemotherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Osimertinib Mono ist ein Zusatznutzen abzuleiten. – Ich bedanke mich an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit, und wir stehen gerne für weitere Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Specht, für diese Einführung. – Sie haben am Schluss den relevanten Punkt zunächst einmal formal angesprochen und gesagt, die Ergebnisse des dritten Datenschnitts wurden von der EMA explizit herangezogen, um ein positives Nutzen-Schaden-Verhältnis zu bescheinigen. Vorher haben Sie gesagt, dieser dritte Datenschnitt ist von der EMA behördlich angefordert worden, um auf dieser Basis eine Bewertung vollziehen zu können. Das haben wir bzw. das IQWiG so nicht gefunden. Das IQWiG hat keinen Hinweis darauf gefunden, dass der dritte Datenschnitt vonseiten der EMA angefordert wurde. Vielleicht können Sie uns sagen, wo man das finden kann, damit diese Forderung der EMA für uns nachvollziehbar wird.

Dann der aus meiner Sicht wichtige Punkt: Im dritten Datenschnitt zeigen Sie in Ihrem Dossier ausschließlich Daten zum Gesamtüberleben. Haben Sie auch Analysen der Nebenwirkungen zwischen dem zweiten und dritten Datenschnitt angefertigt? Uns hat außerordentlich erstaunt, verwundert und irritiert, dass die Daten zum Gesamtüberleben aus dem zweiten Datenschnitt ausschließlich im Modul 5 abgebildet worden sind. Können Sie uns sagen, wie das zustande gekommen ist? – Das sind zunächst einmal zwei, drei formale Dinge, über die wir uns unterhalten müssen, damit wir sehen, was am Ende als Strauß in die Bewertung einfließt.

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich würde gerne darauf eingehen, Herr Professor Hecken, wenn ich darf. Die erste Frage lässt sich ganz einfach beantworten: Wir haben im Anhang zur Stellungnahme den Anhang Nr. 5, das ist das RSI-Dokument der EMA, angehängt. Dort gibt es das Kapitel 8, da steht immer: gibt es Uncertainties zu den Daten. Zu den Uncertainties zu der Efficacy wird explizit gesagt, OS-Data were immature, 26 percent maturity. Also die OS-Daten seien unreif, und im letzten Satz heißt es, and therefore updated efficacy data are required. Hier hat die EMA den pU eindeutig aufgefordert, aktualisierte Efficacy Data einzureichen.

Das bringt mich zum zweiten Punkt: Das IQWiG hat richtig argumentiert, dass ein Datenschnitt, der nicht angefordert wurde, für die Nutzenbewertung nicht geeignet sei. Genau das trifft bei der Safety zu. In dem gleichen Abschnitt heißt es nämlich, zur Safety gibt es Uncertainties, und da steht „None“. Also es gibt keinerlei Unsicherheiten zur Safety. Das wird damit begründet, was Frau Specht im Eingangsstatement ausgeführt hat. Die EMA schreibt hier, man sieht genau, was man erwartet, wenn man Cisplatin, Carboplatin, Pemetrexed und Osimertinib kombiniert. Es gibt keinerlei neue oder unbekannte Safeties, und deshalb wurden hier explizit keine weiteren Daten angefordert. Deshalb haben wir nur den Efficacy-Datenschnitt im Januar 2024 nachgereicht.

Diese Argumentation der EMA ist sehr gut nachvollziehbar, denn wir hatten zu dem Datenschnitt nur noch einen kleinen Teil der Patienten auf Pemetrexed-Erhaltungstherapie, und das Sicherheitsprofil der Pemetrexed-Erhaltungstherapie ist seit über zehn Jahren bestens bekannt, seit der Zulassung, die schon vor über zehn Jahren erteilt wurde, und da gibt es eigentlich keine Unklarheiten.

Zum Osimertinib haben wir auch die Pharmakokinetik-Daten eingereicht, wo man sieht, dass es durch die Chemotherapie zu keinerlei Änderungen der Osimertinib-Konzentration im Blut kommt. Es ist also überhaupt nicht zu erwarten, dass in einem weiteren Datenschnitt plötzlich ein neues Risikoprofil auftritt. Deshalb also keine weiteren Sicherheitsdaten.

Bezüglich der dritten Frage, warum es keine OS zum zweiten Datenschnitt gibt, würde ich die Frage gerne an Frau Specht zurückgeben, die das beantworten kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmid-Bindert. – Frau Specht, bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Gerne kann ich zu unserem Vorgehen etwas erläutern. Wir haben zu dem jeweiligen patientenrelevanten Endpunkt den aktuellsten Datenschnitt vorgelegt. Wie mein Kollege eben erläuterte, ist das für OS der dritte Datenschnitt, also der OS-Datenschnitt. Deshalb haben wir jetzt nicht noch einmal explizit die OS-Ergebnisse zu dem vorherigen Datenschnitt aufgeführt. Diese liegen vollumfänglich als Teil der Studiendokumentation im Modul 5 vor. Es ist alles transparent dargelegt, aber aus unserer Sicht ist für die Nutzenbewertung explizit der aktuellste Datenschnitt in Bezug auf OS relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Dazu hätte ich eine Nachfrage. Wir haben schon eine Anforderung in der Modulvorlage, dass zu einem Datenschnitt alle relevanten Endpunkte ausgewertet werden sollen. Es gab in der Vergangenheit Situationen, dass wir, wenn ein aktuellerer Datenschnitt relativ spät kommt, unterschiedliche Datenschnitte heranziehen. Das ist aber nicht das, was wir anstreben. Der zweite Datenschnitt war, glaube ich, vom April 2023 und der dritte vom Januar 2024. Haben Sie es einfach nicht für notwendig gehalten, wie Sie es eben ausgeführt haben, auch Daten zu den anderen Endpunkten vorzulegen oder diese Analysen durchzuführen, oder war die Zeit bis zur Dossiereinreichung zu knapp? Das ist eine Frage, die mich interessiert. Der Datenschnitt war im Januar. Wie waren da die Zeitabläufe?

Dann vielleicht noch ein paar Erläuterungen dazu, wenn die EMA feststellt, dass es keine Unsicherheiten bei der Safety gibt: Die gehen etwas anders vor als wir. Die sagen auch, das Safety-Profil eines Wirkstoffs ist bekannt. Vielleicht können Sie noch mal genauer ausführen, welche Ereignisse in diesem Fall vergleichend bei der Safety nach dem zweiten Datenschnitt möglicherweise noch erwartet werden könnten oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Müller. – Wer kann dazu etwas sagen?

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich möchte mich gerne noch einmal dazu äußern. Sie haben das richtig erkannt. Wir haben keine weiteren Daten zu dem Datenschnitt Januar ausgewertet, weil wir der Auffassung sind, dass man hier keine Zusatzinformationen mehr gewinnen kann, gerade zur Safety und zu den Folgetherapien. Es war auch explizit von der EMA nicht erwünscht. Es ist ein Unterschied, ob ich einen OS-Datenschnitt mache, bei dem ich nur die 151 Zentren zum OS abfragen muss, ob der Patient lebt oder nicht, oder ob ich noch einmal eine komplette Validierung aller Safety-Daten usw. machen muss, Monitoring aller Zentren, um die Safety-Daten zu kontrollieren, dann die Datenbank zu reinigen usw. Das ist ein ganz anderer Aufwand, der nicht erforderlich war und auch nicht gemacht wurde. Diese Daten gibt es aktuell nicht.

Bezüglich der Zeitabläufe: Die RSI-Anfrage-Kommunikation war im Dezember, der Datenschnitt im Januar, und dann wurden diese Daten zu diesem Datenschnitt eingesammelt.

Bezüglich der zu erwartenden Ereignisse: Man sieht in der Safety-Analyse, die wir in der Stellungnahme und im Dossier dargestellt haben, dass es hier eine ganz klare Chronologie der Toxizität gibt, die mit der Chemotherapie zusammenhängt. Im Grunde spielt hier die Musik in den ersten drei Monaten. Wir haben hier die Platin-Induktionstherapie. Da sehen wir viele Anämien, Thrombopenien, Neutropenien. Diese Nebenwirkungen nehmen im Laufe der Zeit kontinuierlich ab. In der Erhaltungstherapie, quasi drei bis neun Monate, haben wir nur noch etwa 10 Prozent von Anämien, Thrombopenien, Neutropenien, also ungefähr ein Drittel. Im Monat über neun wird es noch weniger, dann sind es unter 10 Prozent, sodass man sagen kann, bei 25 Prozent der Patienten, die zu dem zweiten Datenschnitt noch auf Pemetrexed-Therapie laufen, sind nicht mehr viele Ereignisse zu erwarten. Das kann man aus unserer Sicht nicht als relevant für die Nutzenbewertung betrachten. – Ich hoffe, ich habe damit Ihre Frage beantwortet.

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

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Das war genau das, was ich hören wollte, die Frage, inwiefern sich das potenziell unterscheidet. Sie haben relativ ausführlich ausgeführt, dass dadurch, dass die chemotherapiegetrieben sind, was klar ist, Osimertinib wird in beiden Armen verwendet, dass das sozusagen eine frühe Toxizität ist und keine späte zu erwarten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Eine Frage an die Kliniker. Sie schreiben, dass Sie die größten und positivsten Wirkungen zugunsten des Chemotherapie-Arms bei Patientinnen und Patienten mit ZNS-Metastasen sehen, dass das Spektrum der unerwünschten Ereignisse den Nebenwirkungen der eingesetzten Zytostatika entsprochen hat. Das ist auch das, was der pU eben mit Blick auf die Einschätzung der EMA gesagt hat. Sie sagen aber auch, dass die Einschätzung des pharmazeutischen Unternehmers, dass Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, Verstopfung etc. nicht klinisch relevant seien, nicht nachzuvollziehen sei. Vielleicht können Sie einmal einordnen – ich meine, das ist Eulen nach Athen getragen –, wie Sie den Stellenwert dieser Kombinationstherapie als Ergänzung zu der in der Praxis bewährten Monotherapie sehen und wie man im Einzelfall vernünftigerweise Abgrenzungen vornehmen und Schaden und Nutzen in ein vernünftiges Gewicht bringen könnte. – Als erster hat sich Herr Wörmann gemeldet, dann Herr Eberhardt. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir tragen gelegentlich ganz gerne Eulen nach Athen. – Ich fange oben an. Der erste Punkt in der Stellungnahme war kurz die Vergleichstherapie. Wir würden heute schon sagen, dass Osimertinib der Standard ist und dass das flächendeckend eingesetzt wird. Es ist relevant, dass wir mit Afatinib und Dacomitinib zwei Alternativen haben. Kurz zur Erinnerung: Osimertinib macht gelegentlich interstitielle Lungenerkrankungen. Das ist etwas, das man bei diesen Patienten beachten muss. Wenn einer schon damit kommt, würden wir nicht mit Osimertinib behandeln. Ganz am Anfang haben wir einmal diskutiert, es macht eine QT-Verlängerung, also eine Verlängerung im EKG. Es gibt viele Patienten in dieser Altersgruppe, die mit kardialen Komplikationen kommen. Auch da würden wir vorsichtig sein. Insofern war unsere Stellungnahme dahin gehend, zu sagen, Osimertinib ist der korrekte Kontrollarm. Es ist wichtig, die relevanten Nebenwirkungen zu beachten. Ich würde behaupten – die anderen können das korrigieren –, dass die Rate der Patienten, die kein Osimertinib bekommen, unter 10 Prozent liegt. Ich denke, die meisten bekommen es. Insofern wäre das angemessen.

Der zweite große Punkt ist die Frage der Endpunkte. Der Endpunkt ist hier klar Overall Survival. Formal, wenn wir es richtig interpretiert haben, ist der präspezifizierte Endpunkt für eine Signifikanz von Overall Survival nicht erreicht worden. Wir sehen, dass es einen Unterschied mit einem P-Wert von 0,028 gibt. Präspezifiziert war allerdings ein niedrigerer Wert. Das heißt von unserer Seite: Im Moment stehen wir beim progressionsfreien Überleben. Das ist beeindruckend. Eine Verlängerung des PFS mit einem P-Wert von 0,62 ist beeindruckend. Wir wiederholen uns jetzt, tragen mit PFS übrigens Eulen auch nach Hause, mit PFS plus, wenn wir

gegeneinander abwägen, was der Patient gewinnt und was nicht. In den ersten drei Monaten verliert er. Er verliert durch die typischen Nebenwirkungen.

Für uns war es trotzdem wichtig zu sehen, es kommt in der Studie nicht zu einer unerwünschten oder unerwarteten Art von Nebenwirkungen. Es scheint keine Interaktionen zu geben. Wir sehen nicht auf einmal viel mehr interstitielle Lungenerkrankungen, weil sich das amplifiziert hat oder irgendetwas anderes, sondern es ist jeweils abzugrenzen. Alle Nebenwirkungen, die Sie aufgezählt haben, sind typischerweise durch die Chemotherapie induziert.

Ein kurzer Punkt, was manchmal schräg herüberkommt: Es wundert manche, dass unter Chemotherapie Verstopfung auftritt, weil Chemotherapie typischerweise mit Übelkeit und Durchfall assoziiert ist. Das ist regelhaft eine Nebenwirkung der gut gemeinten Gegenmedikation. Die Antiemese sorgt dafür, dass der Darm kurzfristig stillgelegt wird. Deshalb kommt immer diese Obstipation, die alle als sehr belastend erleben, weil man als Mensch so strukturiert ist. Die Nebenwirkungen nehmen aber, das muss man kritisch anmerken, die Lebensqualität weg. Das ist so. Alles, was als Lebensqualitätsverlust aufgeführt ist, würden wir als Folge der Chemotherapie dominierend interpretieren. Aber das ist schon in mindestens drei Monaten der Fall. Wenn man jetzt noch denkt, dass Cisplatin eingesetzt wurde, potenziell eine Polyneuropathie auftritt, dann wäre es auch relevant, dass potenziell eine längere Toxizität auftritt.

Wir haben es gerade intensiv für *Onkopedia* diskutiert: Wo positionieren wir Osimertinib plus Chemotherapie? Wir haben uns entschieden, eine Empfehlung für Patienten mit ZNS-Metastasen auszusprechen. Hintergrund: Das ist eine Gruppe mit ungünstigen Faktoren. „Ungünstig“ finden wir ein wenig dünn. „Ungünstig“ ist schwierig. Es gibt viele Punkte, die bei den Patienten ungünstig determinieren. Man muss es in einer Empfehlung für eine Leitlinie möglichst praktisch so fassen, dass es nachvollziehbar ist. Das heißt, unsere Auswertung geht in die Richtung, zu sehen, dass bei Patienten mit ZNS-Metastasen der P-Wert mit 0,47 noch einmal deutlich besser aussah. Eine eigene OS-Auswertung kenne ich dazu nicht. Sie ist sicher zum jetzigen Zeitpunkt schwierig. Unsere Empfehlung zum jetzigen Zeitpunkt ist: Standard ist Osimertinib. Es kann Patienten geben, bei denen es gerechtfertigt ist, in Absprache mit den Patienten, mehr Nebenwirkungen in Kauf zu nehmen. Wir würden im Moment sehr stark eine Empfehlung aussprechen, dass diese auf Patienten mit ZNS-Metastasen begrenzt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Eberhardt, Herr Griesinger und Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Bernhard Wörmann hat hier sehr praxisnah orientiert und gesagt, wie wir das sehen. Ich will noch eine philosophische Betrachtung von mir geben. Ich glaube, es war 2018 auf dem Krebskongress, da wurde ich gebeten, eine Pro-und-Kontra-Diskussion mit Jürgen Wolf aus Köln zu führen. Jürgen Wolf war maximal pro personalisierte Therapie und ich als alter Hardliner pro Chemotherapie. Wir haben damals in der Sitzung auf dem Krebskongress die Argumente hin und her diskutiert. Das war die Zeit, in der diese personalisierte Therapie extrem enthusiastisch bewertet und in die Zukunft gedacht wurde, jetzt können wir alles mit Tabletten behandeln und brauchen die Chemo gar nicht.

Wir sehen jetzt wieder einen kleineren Rückschnitt. Wir sehen, dass es doch einige Patienten gibt, die einen Benefit haben, wenn sie zusätzlich zu der Tablettentherapie, die molekular gezielt und personalisiert sein soll oder ist, eine Chemotherapie bekommen. Die Wahrheit und die Wirklichkeit liegen häufig irgendwo dazwischen. Man kann nicht sagen, auf der einen Seite nur Chemotherapie oder nur personalisierte Therapie. Es gibt Situationen, gerade beim klassischen EGFR-mutierten NSCLC, dass hier zusätzlich ein Benefit der Chemotherapie gegeben wird, wie es Bernhard berichtet hat, vor allen Dingen, wenn Hirnmetastasen vorhanden sind oder ein starker Benefit durch eine Rückbildung des Tumors notwendig ist. Das ist vor allen Dingen bei Hirnmetastasen der Fall oder wenn zusätzlich starke Knochenschmerzen sind. Wir merken, dass manchmal die Kombination von unterschiedlichen

Behandlungsoptionen einen Sinn macht und dies, wie es Bernhard gesagt hat, eine Entscheidung des Therapeuten plus des Patienten ist. Da muss man vom Patienten klar abfragen, wie er das mit den Nebenwirkungen sieht, sprich: Polyneuropathie. Das ist eine gemeinsame Entscheidung, die dann getroffen wird, manchmal schon vorab in der Tumorkonferenz, aber vor allen Dingen auch in der Konferenz und im Zusammensitzen mit dem Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Es ist schon viel gesagt worden. Ich würde vielleicht noch ein, zwei Punkte machen. Ganz klar, Osimertinib ist bis jetzt der Standard gewesen. Das hat sich massiv durchgesetzt. Wir sehen es im CRISP. Es gab noch eine überlappende Phase, in der die Leute eine Sequenztherapie favorisiert haben, dann haben die mit Afatinib angefangen und ... (akustisch unverständlich) T790m und sieben Patienten dann auf Osimertinib umgeschwenkt. Die Überlebensdaten, die gezeigt haben, dass man auch mit diesem Sequenzkonzept keinen Blumentopf gewinnen kann, waren ganz wichtig. Insofern ist das Osimertinib ganz klar der Standard.

Jetzt ist die Frage: Wie sieht es mit Osi plus Chemotherapie aus? Uns ist, glaube ich, allen klar, dass das nicht unbedingt eine Strategie ist, die jeder Patient bekommen sollte. Wir haben 80-jährige Patienten, die vielleicht nicht unbedingt für die Chemotherapie geeignet und heilfroh sind, wenn sie eine chemotherapiefreie Therapie bekommen können. Insofern ist es extrem wichtig, Subgruppen herauszuteasern. Eine Subgruppe hat Herr Wörmann schon genannt, nämlich die ZNS-metastasierte Subgruppe. Da ist es nicht so ganz verständlich, warum gerade ZNS-metastasierte Patienten besonders von der Chemotherapie profitieren. Die Hypothese ist vermutlich die, dass die ZNS-Metastasierung einfach eine hohe Tumorlast signalisiert. Das ist jetzt beim ESMO klargeworden, wo man zeigen konnte, dass Patienten mit mehr als drei Metastasen versus mit mehr oder gleich drei Metastasen versus weniger als drei Metastasen besonders von der Therapie profitiert haben. Das heißt, wir sind dabei, herauszufinden, für welche Patientengruppen das genau ist. Momentan haben wir es für die ZNS-metastasierten Patienten verschriftlicht. Da kommen eventuell noch weitere Patientengruppen hinzu.

Was die Toxizität angeht: Es ist schon viel über Pharmakokinetik und fehlende Interaktion gesagt worden. Meine Güte, wir kennen die Kombination Pemetrexed-Cis- oder -Carboplatin seit 20 Jahren. Wir wissen das zu handeln. Natürlich macht es eine Paper-Toxizität im Sinne der hämatologischen Toxizität, vielleicht auch einmal Obstipation wegen des Ondansetrons, wenn man das einsetzen muss. Man muss aber auch sagen, es ist eine limitierte Therapie für vier Zyklen und danach nur noch die Erhaltungstherapie, sodass diese Nebenwirkungen, glaube ich, für alle, die sich ein wenig mit Lungenkrebs auskennen, manageable sind. – Das wollte ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Frau Müller hat eine Nachfrage zur ZNS.

Frau Dr. Müller: Das sind die typischen Chemotherapie-Nebenwirkungen, die man bei der Osimertinib-Monotherapie nicht mehr hatte. Es ist auch nicht, wie ich Sie verstanden habe, Herr Wörmann, über Additiv, sondern es kommt Add-on dazu. Jetzt war die Frage, die sich sofort stellt: Ist das nicht eine Übertherapie für die Patienten oder für einige oder für alle? In die Richtung geht auch die Bewertung oder die Wertung des IQWiG. Ich würde gerne wissen: *Onkopedia* hat auf die ZNS-Filiae, wo es Ergebnisse dazu gibt, abgehoben. Sie, Herr Griesinger, sind etwas weitergegangen und haben gesagt, das kann man nicht genau an den Ort festlegen, sondern eher daran, ob es insgesamt ein starkes Metastasierungsgeschehen gibt.

Jetzt ist meine Frage an den pU: Wir haben beim PFS, das wir nicht regelhaft heranziehen, Subgruppenanalysen von den Patienten mit ZNS-Filiae, wo man sieht, dass die noch mal deutlich besser ansprechen als die Gesamtgruppe. Da hat die Gesamtgruppe eine Hazard Ratio

von 0,62 und die Patienten mit ZNS-Metastasierung 0,47, also sogar unter 0,5. Vom pharmazeutischen Unternehmer wurden eben Zahlen, zur Reduktion der Todesfälle genannt, die immer eine Momentaufnahme sind. Sie haben gesagt, 41 Prozent Reduktion bei ZNS-Metastasierung. Auf welche Zahlen beziehen Sie sich da genau? Sind diese Subgruppenanalysen nach ZNS-Metastasierung geplant gewesen? Können Sie dazu noch etwas ausführen? Ich denke, es ist schon eine wichtige Fragestellung, welche Patienten möglicherweise profitieren, und für welche müssen die Nebenwirkungen allein, ohne dass sie sozusagen in relevantem oder in deutlichem Ausmaß profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich nehme zuerst den pU. Herr Professor Griesinger hat sich zur Tumorkontroll allgemein versus ZNS-Spezifisierung gemeldet. Aber als erstes der pU.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Bei dieser 41-prozentigen Verbesserung des Gesamtüberlebens für Patienten mit ZNS-Metastasen beziehen wir uns auf die Subgruppenanalysen, die wir für den Datenschnitt vom Januar 2024 vorgelegt haben. Wir sehen diesen Trend auch im alten Datenschnitt. Da war allerdings noch keine statistische Signifikanz erreicht, die wir aber in diesem Datenschnitt auf jeden Fall haben. Das PFS ist entsprechend auch verbessert. Wichtig ist für uns aber zu zeigen, dass wir hier wirklich 41 Prozent Verbesserung im Gesamtüberleben in der Subgruppenanalyse für die ZNS-Metastasierten innerhalb der Gesamtpopulation sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, müssen Sie das noch etwas spezifiziert haben?

Frau Dr. Müller: Ja, ich habe gefragt, ob diese Subgruppenanalyse nach Metastasen-Lokalisation präspezifiziert war.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Diese Subgruppe an sich war präspezifiziert. Die Subgruppenanalysen fürs PFS waren präspezifiziert. Die fürs OS haben wir post hoc durchgeführt, weil die per Studienprotokoll nicht präspezifiziert waren. Was jedoch präspezifiziert gewesen ist, war ein Subset von Patienten, die zu Baseline ZNS-Metastasen vorliegen hatten. Das wurde allerdings nur über BICR ausgewertet und nicht, wie von uns dargestellt, die Analysen im Dossier per Prüfarzt. Deshalb unterscheidet sich dort die Anzahl der Patienten, die in die jeweiligen Analysen eingeschlossen wurden, geringfügig. Was wir dargestellt haben, waren die Subgruppenanalysen anhand der Prüfarztauswertung

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

Frau Dr. Müller: PFS war für Sie der primäre Endpunkt?

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Genau.

Frau Dr. Müller: Dafür war es präspezifiziert.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Genau.

Frau Dr. Müller: Aber stratifiziert nach ZNS Filiae zu Baseline auch, oder nicht?

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Wurde es nicht, nein.

Frau Dr. Müller: Nicht stratifiziert, aber präspezifiziert.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Genau.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich wollte einen Kommentar von Frau Müller aufnehmen, und zwar die Frage der Übertherapie. Das ist eine wesentliche Frage, die wir zu klären haben und bei der es darauf ankommt, vielleicht besonders ungünstige Subgruppen – – Wir hatten die ZNS-Metastasierten, vielleicht auch die mit mehr Metastasen. Da sind noch weitere Subgruppen, L858R und P53mutierte Patienten, zu nennen. Das ist noch nicht ganz klar. Wir

sind beim Lungenkarzinom mit den ALK-positiven Tumoren sehr verwöhnt. Wir haben in der Lorlatinib-Studie mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 60,2 Monaten noch 62 Prozent der Patienten, die kein PFS-Event hatten. Wenn man sich die EGFR-mutierten Patienten anschaut, die nach 18 Monaten im Median ein PFS-Event haben, dann ist da ein ganz klarer Need für eine weitere Verbesserung der Therapie.

Ich möchte zusätzlich zur Frage der Nachbehandlung sagen: Wir wissen aus unseren Registerdaten, Real World Daten aus verschiedensten Quellen, auch den FLAURA-Daten, die in allen möglichen Registern, ob das CRISP ist, ob das eigene Daten im nNGM sind, ob das Flatiron-Daten sind, wirklich hoch und runter diskutiert worden sind, wir verlieren etwa 20 bis 30 Prozent der Patienten zwischen Erst- und Zweitlinientherapie. Diese Patienten haben nach Osimertinib in der Regel keine Möglichkeit einer zielgerichteten Therapie, sondern bekommen dann in der Regel eine Chemotherapie oder deutlich toxischere Therapien. Insofern gibt es für die Gesamtgruppe, insbesondere für die prognostisch ungünstigen Gruppen, einen hohen Medical Need für eine Verbesserung des PFS. Das sehen wir in der FLAURA-2.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Griesinger. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mein Kommentar geht in dieselbe Richtung, deshalb kann ich es kurz machen. In unserer Diskussion im Vorfeld unserer Stellungnahme ging es vor allem um die Wertigkeit der Gesamtüberlebenszeitanalyse, also eigentlich um die Frage der Untertherapie, ob wir, wenn wir doch Hinweise haben, dass die Überlebenszeit vielleicht verbessert wird, einen Fehler machen, wenn wir bestimmten Patienten die Chemotherapie am Anfang vorenthalten und sie ihnen nicht mehr geben können, weil sie inzwischen verstorben sind. Die Abwägung Unter- gegen Übertherapie ist für uns kritisch, im Übrigen auch eine ethische Frage. Deshalb diese im Moment vorsichtige Reduktion unserer Empfehlungen auf Patienten mit ZNS-Metastasen, weil wir uns da sicher genug fühlen, zu sagen, da wäre es potenziell eine Untertherapie, wenn wir die Chemotherapie am Anfang nicht geben. Bei den anderen, die Frank Griesinger genannt hat, werden wir das in den nächsten Jahren beobachten müssen. Wir sehen die Nebenwirkungen selbstverständlich am Anfang, aber wenn wir damit Patienten die Chance wegnehmen, später jemals in die Zweitlinientherapie hineinzukommen, dann machen wir einen Fehler, weil wir jetzt eine Zulassung für die Kombination haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich habe jetzt Herrn Hastedt vom GKV-SV und Frau Johner vom IQWiG. Herr Hastedt, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Ich habe eine Rückfrage, Herr Griesinger, Sie haben es eben angesprochen. Sie sagten, 20 bis 30 Prozent der Patienten verliert man nach der Erstlinie. Da wäre meine Frage, ob das auch für eine Studie wie diese gilt, bei der wir ein niedriges Durchschnittsalter von nur 61 Jahren und durchgehend einen guten Allgemeinzustand als Einschlusskriterium in die Studie haben. Außerdem würde ich die Kliniker bitten, uns darzustellen, wie die empfohlene Therapie nach dem Progress aussieht.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich halte es für sehr plausibel. Das mediane Alter in CRISP liegt bei 67 Jahren. Die EGF-Rezeptor-mutierten Patienten sind in der Regel etwas jünger. Weil sie Nieraucher sind, haben sie einen relativ guten Allgemeinzustand. Es gibt natürlich auch 80-Jährige, die aus verschiedensten Co-Morbiditätsproblematiken einen anderen ECOG haben, das ist klar, der unter Umständen aber auch nicht tumorassoziiert ist, sondern mit dem Allgemeinzustand zusammenhängt. Ich würde sagen, von den FLAURA-Daten, den CRISP-Daten, Flatiron-Daten, Daten aus verschiedensten Universitätskliniken, die die Patienten wirklich sehr engmaschig nachsorgen, kommen wir etwa auf diese 30 Prozent Verlust. Das lässt sich nicht alleine mit einem etwas höheren Alter der Patienten begründen, die wir in den Zentren sehen. Das wäre meine Interpretation dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur unterstützen. Wir müssen an zwei Dinge denken: Erstens. Wir haben festgestellt, bei den Hirnmetastasen wirkt es besonders gut, wenn man die Chemo kombiniert. Wir wissen auch genau, dass wir zum Beispiel bei Patienten mit der Monotherapie Osimertinib einige Patienten haben, die trotzdem hinterher einen Progress zerebral haben, der zusätzlich bestrahlt wird, aber irgendwann nicht mehr bestrahlt werden kann. Ein weiterer wichtiger Punkt ist, das sieht man erst spät, dass man Patienten mit einer Meningeosis Carcinomatosa bekommt. Natürlich ist das durch die hohe Durchdringung des Osimertinib durch die Blut-Hirn-Schranke nach hinten verschoben, aber wenn wir trotzdem so eine Progression haben, dann ist klar, dass diese Patienten hinterher ganz schwierig behandelt werden können und dass die alleinige Chemotherapie zum Beispiel bei diesen Patienten als Secondline gegeben nicht mehr so viel Benefit hat. Dann muss man überlegen, was man machen kann. Kann man noch ein Humira-Reservat legen? Kann man intrathekale Chemotherapie machen? Das ist immerhin doch eine Gruppe. Nach Osimertinib Mono sehen wir diese Patienten jetzt, vor allen Dingen je länger die auf der Therapie sind. Ich denke, wir können es noch nicht abschließend sagen. Das hat Bernhard Wörmann absolut richtig gesagt. Es muss noch etwas Zeit ins Land gehen. Wir müssen uns die Progresse anschauen und uns hinterher vielleicht für Subgruppen entscheiden, bei denen wir ein hohes Risiko sehen, dass hier tatsächlich eine Secondline-Therapie gar nicht mehr gemacht werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Hastedt, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Hastedt: Ich würde gerne auf meine zweite Frage zurückkommen. Könnten Sie bitte noch einmal einordnen, was die empfohlene Therapie beim Progress ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben dazu einen Algorithmus entwickelt, auch publiziert. Patienten, die nicht mit Osimertinib vorbehandelt wären, würden auf T790M getestet. Patienten, die Osimertinib vorbehandelt sind, bekommen regelhaft Immunchemotherapie. Ausnahme ist die kleine Gruppe von Patienten, die PD-L1-Expression über 50 Prozent hat, die potenziell mit einer alleinigen Immuntherapie gut behandelt würden. Wir würden also für die Patienten ohne spezifische Mutation in den Algorithmus gehen.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): In der Nachbehandlung ist momentan so ein bisschen Musik drin in. Es gibt jetzt die MARIPOSA-2-Daten mit der Chemotherapie plus dem Amivantamab. Das ist das, was in der Immunchemotherapie gerade angeteasert worden ist. Zusätzlich gibt es die IMpower-150-Daten, ansonsten auch die Chemotherapie-alleine-Daten. Insofern, es ist es jetzt etwas breiter gefächert worden, aber in der Regel immer irgendwie mit einer Chemotherapie in der Nachbehandlung assoziiert, außer man hat eine Treibermutation – das sind aber nur relativ wenige Patienten –, die man auch angehen kann. Es gibt hin und wieder Patienten, die eine BRAF-Mutation haben, wo man eine Kombinationstherapie machen kann, die eine Met-Exon-14-Skipping-Mutation haben. Also es gibt hin und wieder Patienten, bei denen das eine Möglichkeit ist. In der Regel sind die Patienten aber chemotherapiepflichtig in Kombination mit anderen Substanzen.

Vielleicht ein Punkt noch: Es könnte auch die Frage sein, wie es mit der Treatment-Beyond-Progression aussieht. Das ist ganz klar der Standard. Wenn wir einen Patienten – ich sage einmal – mit vier Zentimeter großer Lebermetastase haben, dann geht die auf einen Zentimeter herunter, und dann ist die bei 1,3 Zentimetern, dann wäre der Patient eigentlich im Progress. Wenn er keine Symptome hat, macht man selbstverständlich erst einmal mit der zielgerichteten Therapie weiter und würde erst dann umstellen, wenn der Patient entweder symptomatisch ist oder droht, symptomatisch zu werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Herr Hastedt, Frage beantwortet?

Herr Dr. Hastedt: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Johner, vom IQWiG, bitte.

Frau Johner: Ich würde auch gerne eine Anschlussfrage zu dem Thema Komplexfolgetherapien stellen, weil in der Studie FLAURA-2 40 Prozent der Patientinnen und Patienten, die einen Progress hatten, keine Folgetherapie bekommen haben. Mich würde interessieren, und diese Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer, ob Gründe dokumentiert wurden, warum diese Patientinnen und Patienten keine Folgetherapie bekommen haben.

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

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich würde die Frage gerne beantworten. Vielen Dank für die Möglichkeit, das zu kommentieren. Zunächst möchte ich sagen, es stehen hier 30 Prozent im Raum. Es gibt eine schöne Übersichtstabelle von Röper et al, die wir auch angehängt haben. Darin sind 17 Studien aufgeführt in der Firstline, EGFR-TKI. Die Zahl der Patienten, die eine Folgetherapie bekommen haben, schwankt zwischen 41 und 80 Prozent, im Schnitt 65 Prozent. Es sind in der Regel mehr als 30 Prozent, die keine Folgetherapie bekommen. Manchmal sind es sogar über 50 Prozent, die keine Folgetherapie bekommen. Damit liegen wir mit 40 Prozent gut im Durchschnitt. Die Folgetherapie lag ganz klar in der Verantwortung der Studienärzte. Das ist immer eine Individualentscheidung, die im Tumorbord getroffen wird. Die wurde jetzt nicht dokumentiert. In manchen Studien, die ich Ihnen aufgeführt habe, ist das auch aufgeführt. Es ist fast immer eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder Patientenwunsch, warum die Patienten keine Folgetherapie bekommen.

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

Frau Johner: Gut, wenn das nicht dokumentiert wurde, müssen wir das so mitnehmen. Ich hätte noch eine zweite Frage zu den patientenberichteten Endpunkten. In der Studie FLAURA-2 wurden Symptomatik und gesundheitsbezogene Lebensqualität mit dem EORTC QLQ-30 und LC13 erhoben. In der Studienplanung waren für die Auswertung dieser Endpunkte Responderanalysen vorgesehen, einmal zur Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung und einmal zur Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung. Wie wir in unserer Bewertung beschrieben haben, wären in der vorliegenden Datensituation eigentlich die Auswertungen zur Zeit bis zur ersten Verschlechterung die adäquate Operationalisierung. Diese haben Sie uns nicht vorgelegt, sondern ausschließlich die stetigen Analysen über die mittlere Veränderung über den Studienverlauf. Mich würde interessieren, was der Grund dafür war, uns ausschließlich die stetigen Analysen vorzulegen, zumal Sie uns im kürzlichen Verfahren zu Osimertinib in der adjuvanten Situation beim NSCLC geeignete Responderanalysen vorgelegt haben. Vielleicht können Sie noch einmal ausführen, was die Rationale für dieses unterschiedliche Vorgehen war.

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

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Das kann ich gerne beantworten. Uns war wichtig, die Auswirkungen der einzelnen Therapiekomponenten über den gesamten Studienverlauf darzustellen. Wir sind bei der ADAURA und der FLAURA-2-Studie in verschiedenen Settings. Hier haben wir die Situation, dass wir am Anfang die Chemotherapie geben und die danach aufhört, während Osimertinib weitergegeben wird und sich die Studienarme also weitgehend angleichen. Dementsprechend war es für uns relevant, den kompletten Studienverlauf zu berücksichtigen. Das wäre durch eine Responderanalyse im Sinne einer Time-to-Event-Analyse so nicht machbar gewesen. Deshalb also die MMRM an dieser Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Johner, macht Sie das glücklich?

Frau Johner: Glücklich denke ich nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber Sie nehmen das zur Kenntnis.

Frau Johner: Genau.

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

Frau Dr. Müller: Ich hatte die gleiche Frage. Ich habe aus Ihrer Antwort mitgenommen, dass Sie den gesamten Verlauf abbilden wollten. Aber da gibt es natürlich auch Probleme bei der bestätigten Verschlechterung oder mögliche Verzerrungen. Präspezifiziert war bestätigte Verschlechterung, Responderanalysen, und es wäre für uns gut gewesen, wenn wir hier die Zeit bis zur ersten Verschlechterung ebenfalls gehabt hätten, dass wir uns selber ein Bild machen können. Uns ist klar, dass die Chemotherapie nicht über die ganze Zeit gegeben wird, sondern eher in den frühen Phasen auftritt. Aber das hätten wir uns gerne angeschaut. Die MMRM-Analysen haben das Problem, dass Schwellen schwerer gerissen werden, weil dann Hedges gerechnet wird, weil es bisher keine Irrelevanzschwellen für Gruppenunterschiede gibt. Wenn man im selben Anwendungsgebiet einmal diese Analysen auf Wunsch vorlegt und das andere Mal nicht, dann ist das etwas problematisch, sag ich einmal so. Punkt. Sie hätten beides vorlegen können. Das Präspezifizierte hätten Sie ohnehin vorlegen müssen, um dann erst Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es wird zur Kenntnis genommen, was Sie sagen, Frau Müller. Reagiert niemand?

Frau Dr. Müller: Sie könnten etwas dazu sagen. Ich kann es auch als Frage formulieren. Würden Sie das in den nächsten Tagen noch nachreichen oder nicht? Das geht relativ leicht. Wenn man die Bestätigte hat, hat man die erste.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Frau Müller, für die Ausführungen. Ich möchte noch einmal kurz zurück: Es steht im Raum, dass hier mit einem anderen Nutzenbewertungsverfahren verglichen wird. Dort ist das Therapieregime anders, wie meine Kollegin dargelegt hat. Wir haben hier die Besonderheit, dass wir in den ersten Monaten die Therapie dieses Add-on-Setting durch die Chemotherapie haben, und etwaige Zeit-bis-zur-Verschlechterung-Analysen würde das nicht adäquat abbilden. Ich muss Sie leider enttäuschen, wir haben diese Analysen tatsächlich nicht gerechnet und nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen oder Anmerkungen? – Ich sehe keine. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenfassend Stellungen zu nehmen. Danach würden wir die Anhörung beenden.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank für die Möglichkeit, Herr Professor Hecken. Wir haben viel diskutiert. Ich habe mir einige Punkte notiert, die ich gerne noch einmal ansprechen wollen würde. Als erstes in Bezug auf die Auswertung zum Gesamtüberleben: Es ist so: In der confirmatorischen Statistik sehen wir keine statistische Signifikanz bei der aktuellsten Analyse. Wenn wir das Ganze aber mit der IQWiG-Methodik anschauen – und das entspricht der üblichen Spruchpraxis des G-BA, und da testen wir zu einem Alpha von 5 Prozent –. Dann sehen wir mit dem aktuellsten Datenschnitt die statistische Signifikanz im Hinblick auf das Gesamtüberleben. Aus meiner Sicht ist es wichtig, dies hier hervorzuheben.

Wir haben viel über die Nebenwirkungen der Chemotherapie und darüber diskutiert, für welche Patienten jetzt die Kombinationstherapie aus Osimertinib und Chemotherapie infrage kommt. Es ist vermutlich so, und das wurde im Hinblick auf die Algorithmen und weitere Therapien angesprochen: Vielen Patienten bleibt eine Chemotherapie in diesem Setting, also beim fortgeschrittenen NSCLC, nicht erspart. Hier ist die Frage, welche Patienten eine gleichzeitige Gabe von Osimertinib-Monotherapie und einer Chemotherapie bereits in der Erstlinie tolerieren können und wer davon profitiert. Die Kliniker und Experten haben ausführlich erläutert, dass das noch weiter angeschaut werden muss. Wir sehen aber mit den

aktuellsten Auswertungen zum Gesamtüberleben aus dem aktuellsten Datenschnitt, dass bereits ein positiver Trend und positive Ergebnisse vorhanden sind. – Vielen Dank noch einmal an dieser Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an Herrn Wörmann, Herrn Griesinger und Herrn Eberhardt als klinische Experten. Wir werden das diskutieren und in unserer Bewertung einbeziehen, was heute hier besprochen worden ist. Damit beende ich diese Anhörung und wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 14:41 Uhr