

Mündliche Anhörung

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

**Amivantamab (D-1159) + Lazertinib (D-1165), Amivantamab
(D-1160, D-1161)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 10. Juni 2025

von 10:30 Uhr bis 12:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)**:

Herr Dr. Sindern
Herr Dr. Kütting
Frau Meißner
Frau Kerßenboom

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

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

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie e. V. (DGP)**:

Frau Dr. Gütz

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

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Frau Dr. Becker
Herr Dr. Schönstein

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Glas
Frau Aslan Cavusoglu
Herr Siegmeier

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Steffens
Frau Dr. Glinzer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Taiho Oncology Europe GmbH**:

Herr Dr. Harlin
Herr Stindt

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

Frau Dr. Steinbach-Büchert
Frau Schieber

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

Herr Dr. Böllinger
Frau Hecker

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:30 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Einen schönen guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen heute Morgen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist heute nicht Montag, sondern Dienstag, der Dienstag nach Pfingsten, ausnahmsweise an diesem Tag heute unsere Anhörung. Dazu begrüße ich Sie ganz herzlich. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Amivantamab, hier in der Bewertung in drei Anwendungsgebieten, die wir heute in einer Bündelung zusammenfassen. Die Vorgehensweise ist die, dass wir das, was gemeinsam gemacht werden kann, vorweg formal gemeinsam machen und dann die einzelnen Anwendungsgebiete aufrufen. Die Anwendungsgebiete sind das Anwendungsgebiet A, Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation, das Anwendungsgebiet B, Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation nach vorheriger Therapie, und das Anwendungsgebiet C, Amivantamab zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR.

Grundlage sind die Dossierbewertung des IQWiG und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers im Anwendungsgebiet A vom 29. April und in den Anwendungsgebieten B und C vom 28. April 2025. Zu den verschiedenen Anwendungsgebieten sind Stellungnahmen eingegangen, die ich jetzt kurz aufführen werde:

Zum Anwendungsgebiet A: schriftliche Stellungnahmen des pharmazeutischen Unternehmers Johnson & Johnson, weiterer pharmazeutischer Unternehmer AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, AstraZeneca GmbH, Böhlinger Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG und Taiho Oncology Europe GmbH, außerdem von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Zum Anwendungsgebiet B sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen von Janssen-Cilag GmbH, also Johnson & Johnson, sowie von MSD Sharp & Dohme GmbH, Amgen GmbH, Taiho Oncology Europe GmbH und AbbVie Deutschland GmbH und Co. KG, außerdem von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zum Anwendungsgebiet C sind Stellungnahmen eingegangen wiederum vom pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson und von weiteren pharmazeutischen Unternehmern: der Amgen GmbH, von Pierre Fabre und Taiho Oncology Europe GmbH, außerdem von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt. Dazu stelle ich jetzt die Anwesenheit fest, damit wir das dementsprechend hinterlegt haben. Ich rufe also jetzt die Teilnehmer auf und bitte Sie, Ihre Anwesenheit zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Herr Dr. Kütting,

Frau Meißner und Frau Kerßenboom, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger –

(Herr PD Dr. Eberhardt, AIO: Er versucht, sich gerade einzuwählen. Er hat Probleme, hat er mir gerade geschrieben.)

–, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Frau Dr. Gütz – sie ist noch nicht anwesend
–, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für Boehringer Ingelheim Frau Dr. Becker und Herr Dr. Schönstein, für Amgen Frau Glas, Frau Aslan Cavusoglu und Herr Siegmeier, für AstraZeneca Frau Steffens und Frau Dr. Glinzer, für Taiho Oncology Europe Herr Dr. Harlin und Herr Stindt, für AbbVie Frau Dr. Steinbach-Büchert und Frau Schieber, für MSD Sharp & Dohme Herr Dr. Böllinger und Frau Hecker sowie für den vfa Herr Bussilliat. Herr Griesinger, Sie sind jetzt auch anwesend. Herzlich willkommen! Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann können wir jetzt starten. Wie gesagt, die Idee ist, dass Sie die grundlegenden Dinge in dem ersten Umlauf darlegen und wir hinterher bei den weiteren Anwendungsgebieten noch auf die jeweiligen Spezialitäten eingehen. Aber ich stelle anheim, so, wie es der pharmazeutische Unternehmer machen möchte. Er erhält jetzt das Wort. Wer möchte das für den pharmazeutischen Unternehmer machen?

Herr Dr. Sintern (Johnson & Johnson): Das mache ich.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Sintern, Sie haben das Wort. Bitte.

Herr Dr. Sintern (Johnson & Johnson): Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank zunächst für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Ich würde sehr gerne auf alle drei Anwendungsgebiete am Stück eingehen und dabei hervorheben, was allgemein wichtig ist, wenn das so in Ordnung ist.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Ja, das ist okay.

Herr Dr. Sintern (Johnson & Johnson): Vielen Dank. Bevor ich damit starte, stelle ich die Kolleginnen und den Kollegen vor, die heute mit mir für Ihre Fragen da sind. Aus der Abteilung Marktzugang und zuständig für das Dossier sind Frau Ronja Kerßenboom und Frau Janka Meißner. In der Medizin ist Herr Dr. Fabian Kütting für Amivantamab und Lazertinib verantwortlich. Mein Name ist Jörn Sintern, und ich leite in der Abteilung Marktzugang den für die Nutzenbewertung zuständigen Bereich.

Die Patientinnen und Patienten mit EGFR-aktivierenden Mutationen sind typischerweise jünger und werden oft in einem bereits metastasierten Erkrankungsstadium diagnostiziert. Sie befinden sich in allen drei Anwendungsgebieten im fortgeschrittenen Stadium des NSCLC und sind bereits palliativ. Im Vergleich zu anderen Krebsentitäten erfolgt die Progression oft sehr schnell, und die mediane Überlebenszeit ist deutlich verkürzt. Die drei Anwendungsgebiete unterscheiden sich in den EGFR-aktivierenden Mutationen und der Therapielinie. Ich will zuerst auf die beiden MARIPOSA-Studien bei Patienten mit Exon-19- oder Exon-21-Mutationen eingehen und danach auf die Erstlinienstudie PAPILLON bei Patienten mit Exon-20-Mutationen.

In der ersten Linie bei EGFR-aktivierenden Exon-19/-21-Mutationen ist Osimertinib der Therapiestandard. Die Studie MARIPOSA vergleicht die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib gegen Osimertinib. Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme den finalen Datenschnitt eingereicht, der einen signifikanten Überlebensvorteil der Amivantamab-Kombination mit einer Hazard Ratio von 0,75 bestätigt. Der Median ist im Kontrollarm erreicht. Die untere Grenze des Konfidenzintervalls im Interventionsarm liegt bereits über der oberen Grenze des Konfidenzintervalls des Kontrollarms, sodass von einem deutlichen Überlebensvorteil auszugehen ist.

Das heute aus unserer Sicht zu dieser Studie wichtigste Thema ist, ob es sich bei der signifikanten Interaktion im Merkmal Alter um eine tatsächlich vorliegende Effektmodifikation handelt. In der Studie zeigt sich eine signifikante Subgruppeninteraktion bei der Altersgrenze 65 Jahre. In dieser einen Subgruppenanalyse ist der Überlebensseffekt gegenläufig. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme weitere Analysen eingereicht, um zu untersuchen, ob die Amivantamab-Kombination in Abhängigkeit vom Alter unterschiedlich im Vergleich zu Osimertinib wirkt. Dazu haben wir uns neben der Altersgrenze 75 zusätzlich die Altersgrenze 70 Jahre angeschaut.

In beiden Analysen zeigt sich weder eine signifikante Interaktion noch ein gegenläufiger Effekt. Wenn man sich zudem die über 65-Jährigen anschaut und für diese Subgruppe die Hazard Ratio über die drei vorliegenden Datenschnitte verfolgt, nähert sich die Hazard Ratio stetig der Eins an. Diese Analysen und die Verbesserung über die Zeit zeigen, dass die Ereignisse nicht über alle älteren Patienten verteilt vorkommen, sondern in der Altersgruppe der 65- bis 75-Jährigen entstanden sind. Zudem sind diese Ereignisse früh im Verlauf der Studie aufgetreten.

Die EMA hat sich die frühen Todesfälle in den ersten sechs Monaten in dieser Altersgruppe auf patientenindividueller Ebene angeschaut. Die Auflistung haben wir in der schriftlichen Stellungnahme transparent dargestellt. Bei der Mehrheit der Fälle ist die Progression der Erkrankung als Todesursache dokumentiert oder aufgrund der Art des Ereignisses naheliegend. Die Altersverteilung der Fälle, bei denen die Progression Grund des Ereignisses war, kann einem Zufallseffekt unterliegen, der zu der Imbalance im Interventionsarm geführt haben kann.

Auch im Osimertinib-Arm der Studie MARIPOSA zeigt sich ein unerwarteter Unterschied zwischen Patienten, die jünger bzw. älter als 65 Jahre sind. Die älteren Patienten leben im Median länger als die jüngeren. Das war im Osimertinib-Arm der Studie FLAURA2 im selben Anwendungsgebiet andersherum. Dabei ist das mediane Überleben der jeweiligen Gesamtpopulation in MARIPOSA und FLAURA2 exakt gleich lang. Die Gesamtschau über alle Analysen zeigt somit keinen konsistenten Effekt durch das Merkmal Alter auf die relative Wirksamkeit der Kombination aus Amivantamab und Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib. In Abwesenheit einer biologischen Rationale für eine Effektmodifikation kann daher von einem falsch positiven Effekt in der Subgruppenanalyse für Patienten mit dem Alter jünger bzw. älter als 65 Jahre und nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation ausgegangen werden. In keiner der anderen Amivantamab- bzw. Amivantamab- und Lazertinib-Studien zeigt sich ein solcher Subgruppeninteraktionseffekt im Alter. Der Vorteil im Gesamtüberleben, der sich in der Studie MARIPOSA zeigt, steht daher aus unserer Sicht unabhängig vom Alter.

Der Überlebensvorteil ist bedeutsam, denn unter dem derzeitigen Standard erreicht ein Viertel der Patienten die zweite Therapielinie nicht. Die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib ist im Vergleich zu Osimertinib ein intensiveres Therapieregime, das nicht nur zu einem deutlichen Überlebensvorteil, sondern auch einer besseren Kontrolle der Symptomatik führt. Der Zusatznutzen zeigt sich auch in der Morbidität. Für die Zeit bis zur symptomatischen Progression haben wir in der schriftlichen Stellungnahme die Listen nachgereicht, welche Symptome als Ereignisse in den kombinierten Endpunkt eingehen. Die Operationalisierung des Endpunktes ist aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung in allen drei Anwendungsgebieten geeignet, was damit ein übergreifender Punkt für alle drei Fragestellungen ist.

Die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib ist im Vergleich zu Osimertinib wie gesagt ein intensives Therapieregime. Wir sehen in der Studie MARIPOSA ein vermehrtes Auftreten von kutanen Nebenwirkungen und thromboembolischen Ereignissen. Das Management der Nebenwirkungen ist für uns ein wichtiges Thema, und wir haben mehrere kontrollierte Studien, in denen untersucht wird, wie sich das Management der Nebenwirkungen

verbessern lässt. Dazu gehören die PALOMA-3-Studie zur VTE-Prophylaxe, die SKIPPirr-Studie zur IRR-Prophylaxe und die Studie COCOON zum Hautmanagement. Die Ergebnisse der Studie COCOON wurden kürzlich publiziert, und wir haben sie mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht. Wie die Studie zeigt, lassen sich durch ein prophylaktisches Hautmanagement die höhergradigen dermatologischen Ereignisse im Vergleich zum Vorgehen in der Studie MARIPOSA halbieren. Auf dem ASCO vor einer Woche wurden zudem erstmals PRO-Daten aus der Studie COCOON veröffentlicht, die zeigen, dass Lebensqualitätsskalen unter dem prophylaktischen Hautmanagement signifikant verbessert werden können.

Weiter ist durch die Verfügbarkeit einer subkutanen Darreichungsform von einer deutlich besseren Verträglichkeit auszugehen. Der Zusatznutzen in der Mortalität und Morbidität wird daher aus unserer Sicht nicht durch die Auswirkungen auf die Nebenwirkungen und die Lebensqualität der intensiveren Therapie infrage gestellt. Die Maßnahmen zur Verbesserung der Verträglichkeit sind auch für die anderen beiden Anwendungsgebiete relevant, in denen Amivantamab jeweils in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed eingesetzt wird. In beiden Therapiesituationen standen vor Amivantamab keine zielgerichteten Therapien zur Verfügung. Das sind zum einen Patienten mit Exon-19-, Exon-21-Mutationen nach Progress auf einen TKI. Diese Patienten haben wir in der Studie MARIPOSA 2 untersucht, auf die ich im Folgenden eingehen möchte.

Zum anderen: Im dritten Anwendungsgebiet, sind es Patienten mit einer anderen EGFR-aktivierenden Mutation. Hier haben wir bei Patienten mit Exon-20-Insertionsmutationen die Studie PAPILLON durchgeführt, über die ich zum Schluss sprechen möchte. In der Studie MARIPOSA 2 haben die Patienten, wie gesagt, einen TKI erhalten und sind progredient. Die im April veröffentlichte S3-Leitlinie führt die Amivantamab-Kombination bereits als Kann-Empfehlung in der zweiten Linie nach Osimertinib aufgrund der Ergebnisse der Studie MARIPOSA 2 auf. Gleichrangig werden die Kombinationen mit Atezolizumab und, was für diese Nutzenbewertung relevant ist, auch eine Chemotherapie-Kombination ohne Immuncheckpoint-Inhibitor aufgeführt. Durch die gleichrangige Nennung der Chemotherapie-Kombination weicht die aktuelle S3-Leitlinie von der früheren Version ab, weshalb aus unserer Sicht die Änderung der zVT naheliegend ist.

Die Chemotherapie-Kombination ist der Komparator in der Studie MARIPOSA 2. Mit der derzeitigen zVT wäre die Studie MARIPOSA 2 nicht bewertungsrelevant, aber aufgrund der Leitlinie ist sie es. Daher haben wir in der schriftlichen Stellungnahme die Studie MARIPOSA 2 eingereicht, damit eine Nutzenbewertung für den Fall einer Änderung der zVT im laufenden Verfahren vorgenommen werden kann. Die Studie zeigt, dass durch die Zugabe von Amivantamab das Gesamtüberleben und die Zeit bis zur patientenberichteten Symptomverschlechterung bei gleichbleibender Lebensqualität signifikant verlängert werden.

Damit komme ich zum dritten Anwendungsgebiet, der Studie PAPILLON, in der die Amivantamab-Kombination in der ersten Linie bei Patienten mit Exon-20-Mutationen eingesetzt wird. Patientinnen und Patienten mit EGFR-Exon-20-Mutationen werden oft in einem bereits metastasierten Erkrankungsstadium diagnostiziert. Ihre Prognose ist insbesondere in Hinsicht auf das Gesamtüberleben schlechter und beträgt für Patienten ab der ersten Therapielinie etwa 18 Monate. Aufgrund bislang fehlender Therapieoptionen zeigen sich im Vergleich zu Patienten mit klassischen EGFR-Mutationen ein geringeres Ansprechen und ein kürzeres progressionsfreies Überleben. Mit der Amivantamab-Kombination steht auch für diese Patientinnen und Patienten erstmals eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung.

Das IQWiG hat den mit dem Dossier vorgelegten 1. Datenschnitt nicht bewertet, weil es das regulatorische OS-Update für maßgeblich hält. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme erläutert, dass ein Datenschnitt nur dann verlässlich ausgewertet werden kann, wenn gemäß

der Clinical Practice ein umfangreiches sogenanntes Cleaning vorgenommen wurde, und wir sind in der schriftlichen Stellungnahme ausführlich darauf eingegangen, weshalb gecleant nur die Ergebnisse zum Gesamtüberleben vorliegen. Im Interesse der Zeit will ich das jetzt nicht wiederholen, aber wir gehen sehr gerne später auf Fragen dazu ein. Ich will hauptsächlich begründen, warum der erste Datenschnitt, der mit dem Dossier eingereicht wurde, für die Nutzenbewertung geeignet, das Dossier somit inhaltlich vollständig ist.

Dabei geht es insbesondere um die Endpunktkategorien der Morbidität und Lebensqualität, denn wir haben zusätzlich zum 1. Datenschnitt im Dossier und der Stellungnahme für die anderen Kategorien Mortalität und Nebenwirkungen die Ergebnisse aus dem OS-Update und dem FDA-Sicherheitsdatenschnitt vorgelegt. Daraus ergibt sich, dass hinsichtlich Mortalität und Nebenwirkungen keine Informationen vorliegen, die über die Erkenntnisse hinausgehen, die man aus dem 1. Datenschnitt bereits gewonnen hat. Die Therapiesituation der Patientinnen und Patienten mit Exon-20-Mutation ist durch frühe Progression und eine sich rapide verschlechternde Gesundheit gekennzeichnet, sodass Morbiditäts- und Lebensqualitätsergebnisse bereits früh im Verlauf der Studie beobachtet werden.

Im vorliegenden 1. Datenschnitt erreichen die statistisch signifikanten Vorteile der patientenberichteten Endpunkte bereits in beiden Armen die mediane Zeit bis zum Ereignis. Wir haben hier nicht nur vereinzelt signifikante Ergebnisse vorliegen, sondern wir sehen vier signifikante Vorteile in der Morbidität und einen signifikanten Vorteil in der Lebensqualität. Die Mediane liegen für fast alle Endpunkte deutlich unter der medianen Nachbeobachtungszeit und der medianen Behandlungsdauer im 1. Datenschnitt. Die Kaplan-Meier-Kurven verdeutlichen, dass nur sehr wenige Zensierungen vor dem Erreichen der Mediane erfolgen. Das bedeutet, dass, auch wenn die Patienten noch unter Beobachtung sind, keine wesentlichen Änderungen des Effektschätzers zu erwarten sind. Es gibt keinen Anlass, von einer Verzerrung von Effekten im 1. Datenschnitt auszugehen.

Bis zum vorliegenden Datenschnitt der Studie PAPILLON sind bereits viele Ereignisse eingetreten und ihre Verteilung zwischen den Studienarmen ist deutlich, sodass belastbare Aussagen aufgrund des 1. Datenschnitts gemacht werden können. Die Vorteile in den PRO, die sich in der Lebensqualität, in dem längeren Erhalt der kognitiven Funktion und in der Morbidität, in der Vermeidung oder Verzögerung von Dyspnoe, Fatigue, Schmerz sowie Übelkeit und Erbrechen zeigen, werden durch die dazu konsistente Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression bestätigt. In dieser zeigt sich ein Hazard Ratio von 0,6, das bei einer oberen Grenze des Konfidenzintervalls von 0,93 deutlich statistisch signifikant ist. Daher erlaubt der 1. Datenschnitt für die Nutzenbewertung robuste Aussagen. Der Zusatznutzen, der aus unserer Sicht beträchtlich ist, zeigt sich für die Patientinnen und Patienten mit Exon-20-Mutation in der Morbidität und Lebensqualität. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Sindern. Wir kommen jetzt zur Fragerunde und beginnen im Anwendungsgebiet A, Amivantamab in Kombination mit Lazertinib zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen NSCLC. Ich würde mit einer Frage an die Kliniker beginnen: Können Sie bitte die Nebenwirkungen der Kombination Amivantamab/Lazertinib hinsichtlich ihrer Bedeutung auch bei der Therapieentscheidung für oder gegen die neue Therapie und die neue Kombination einordnen? Welchen Stellenwert hat die neue Kombination im Vergleich zu den bereits zugelassenen Wirkstoffen in der Versorgung? Ich darf Sie bitten, sich im Chat zu melden, weil das sonst etwas unübersichtlich ist. Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht wieder eine kurze Einleitung machen. Wir haben die Fortschritte bei dieser spezifischen, relativ häufigen Mutation von den EGFR Deletion 19- und dieser Punktmutation im EGFR-Gen in drei Schritten gemacht. Das erste war inzwischen vor über 15 Jahren Gefitinib und Erlotinib. Damals waren wir begeistert, dass wir Patienten ohne Chemotherapie behandeln konnten. Wir haben damals auch schon gemerkt, dass es nicht genau dieselben Unterschiede sind, dass wir vielleicht mit Deletion 19

noch eine bessere Prognose haben als die zweiten, die mit der Punktmutation. Der nächste große Schritt war dann das Osimertinib. Kurze Erinnerung hier aus der Geschichte auch des G-BA: Osimertinib ist kurzfristig auch hier in der frühen Nutzbewertung, war dann vom Markt genommen worden, weil es eine Unzufriedenheit des pharmazeutischen Unternehmers gab. Dann ist es wieder auf den Markt gekommen. Wir hatten Osimertinib ursprünglich im Rezidiv eingesetzt, und dann ist es in die Erstlinientherapie gerutscht, und das war der zweite große Fortschritt. Als dritten Fortschritt sehen wir jetzt die Kombination mit Amivantamab und Lazertinib, weil es in den kritischen Punkten – das sind progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben – wieder einen signifikanten Vorteil gibt.

Ein Punkt ganz kurz: Ja, wir haben in unserer Stellungnahme sehr darauf hingewiesen, dass uns die Rate an venösen Thromboembolien deutlich beeindruckt und dass das ein kritischer Punkt ist, der in das Management hineinkommt. Kurzer Exkurs: Thrombosen treten häufig bei Patienten mit Lungenkarzinom, besonders mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom auf. Das ist aber nicht zufällig, nicht komplett zufällig. Der eine Punkt ist, es scheint besonders Patienten zu betreffen, die mehr zu Thrombosen neigen. Das haben wir auch mit Ihnen diskutiert, zum Beispiel ALK-positive Lungenkarzinome haben eine besonders hohe Thromboserate.

Der zweite Punkt scheint eher zu sein: Je höher der Zellzerfall am Anfang ist, umso höher ist das Risiko für venöse Thromboembolien. Das ist kein Lungenkarzinom-spezifisches Phänomen, sondern die Tumorzellen setzen Stoffe frei, die zur Bildung von Thrombosen führen. Ich weiche kurz ab: Beim multiplen Myelom haben wir in den ersten drei bis sechs Monaten standardmäßig eine Thrombose-Prophylaxe. Das ist erst notwendig geworden, nachdem wir die neuen Medikamente haben, wo wir diese Zerfallsraten sehen. Das würde genau auf dieses Modell hier passen.

Wir haben eine effektivere Therapie und steigern damit auch das sowieso schon bestehende venöse Thromboembolie-Risiko. Dazu passt, dass die Empfehlungen, die wir jetzt herausgeben, sagen, dass in den ersten drei bis sechs Monaten diese Thrombose-Prophylaxe erforderlich ist, weil dort der höchste Zellzerfall ist und damit auch das höchste Risiko für diese Thromboembolien einschließlich der Lungenembolien. Das ist völlig ernst zu nehmen, gerade weil nicht wenige dieser Patienten älter sind und Vorgeschichten haben. Deshalb ist das absolut obligat und noch sinnvoller, dass es dazu Studien gibt.

Der dritte Vorbemerkungspunkt ist: Das IQWiG hat aufgrund einer Interaktionsanalyse festgestellt, dass zwischen 65 plus/minus ein Unterschied da ist. So etwas ist immer ernst zu nehmen, weil es wichtig ist für die Versorgung. Für uns ist hier weniger die Mathematik oder die Methodik verantwortlich, sondern ob es dafür eine Rationale gibt, und das kennen wir bisher nicht. Wir haben bisher beim EGFR-positiven, nicht kleinzelligen Lungenkarzinom keine Rationale für eine unterschiedliche Alterstherapie, Altersabhängigkeit. Wir können uns vorstellen, dass sehr alte Patienten eine andere Biologie haben und auch anders auf potenzielle Nebenwirkungen reagieren. Wir haben aber bisher nirgends, auch in keiner einzigen Zulassung einen Altersschnitt bei 65 Jahren. Deshalb neigen wir beim Fehlen einer biologischen Rationale dazu zu denken, dass es ein Zufallseffekt ist. Wir können uns nicht vorstellen, dass wir in Zukunft jemanden mit 64,8 oder 65,1 Jahren unterschiedlich behandeln sollten. Wir halten das wirklich für eine Zufälligkeit.

Das wäre meine einführende Bemerkung. Jetzt müsste ich direkt zu denen ... (akustisch unverständlich), weil wir auch hier schon aufgrund der hohen Bedeutung für die Versorgung eine kritische und nicht ganz, aber doch kontroverse Diskussion mit den Experten hatten. Ich weiß nicht, ob Herr Griesinger und Herr Eberhardt etwas ergänzen wollen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Eberhardt hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte auf eine Sache hinweisen: Wir haben im G-BA auch die Kombination mit Chemotherapie diskutiert, also Osimertinib plus Chemotherapie, und festgestellt, dass auch da ein signifikanter Benefit nachweisbar war. Aber jetzt in der Kombination mit dem Amivantamab und dem Lazertinib in der Firstline fällt auf, dass der Benefit erstens nach hinten in den Kurven sehr stabil bleibt. Das heißt, hier ist der Benefit vor allen Dingen nach hinten heraus, also beim längerfristigen oder Langzeitüberleben. Das kann damit zusammenhängen, dass hier ein erhöhter Benefit auf die Entwicklung von Hirnmetastasen vorliegt. Auch dafür gibt es Zeichen aus den Publikationen zu der entsprechenden Studie, und das ist schon einmal ein sehr wichtiger Punkt, dass hier ein Benefit nach hinten heraus stattfindet.

Bei der Chemotherapie war der Benefit da, aber der Benefit der Chemotherapie ist sozusagen vor allen Dingen in den ersten ein, zwei Jahren nachweisbar, und danach gehen die Kurven wieder etwas zusammen. Aber hier bei der Kombination Amivantamab und Lazertinib ist der Benefit wirklich nach hinten raus, und er scheint nach hinten heraus vielleicht sogar noch etwas stärker zu werden. Das alles könnte dafür sprechen, dass hier vor allen Dingen, und das wird wahrscheinlich nicht das Lazertinib sein, denn das Lazertinib ist genau wie das Osimertinib ein EGFR-Ticker. Dieser bispezifische Antikörper wird wahrscheinlich der Grund sein, warum hier der Benefit nach hinten heraus besser ist.

Wir haben mittlerweile bei den unterschiedlichsten Immuntherapien beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom festgestellt, dass das so ein, sagen wir einmal, Klasseneffekt ist. Möglicherweise liegt es auch an der Wirksamkeit auf die Entwicklung von Hirnmetastasen, wobei wir schon gedacht haben, dass das Osimertinib eigentlich einen sehr guten Benefit bei den Hirnmetastasen bringt. Aber hier scheint es tatsächlich noch einen Benefit nach hinten hinaus zu geben, der das übersteigt.

Ansonsten kann ich das, was Bernhard Wörmann gesagt hat, eigentlich voll unterschreiben und bestätigen. Die Nebenwirkungen sind durchaus relevant, klinisch relevant, aber zu händeln, und vor allen Dingen jetzt mit der Möglichkeit der subkutanen Applikation, mit der Möglichkeit der prophylaktischen, sozusagen frühzeitigen Verhinderung oder Verminderung von Thrombosebildung und damit auch Embolien, hat man gute Möglichkeiten. Man kann die entsprechenden Hauptnebenwirkungen mittlerweile sehr gut prophylaktisch behandeln, und wir lernen, mit diesem Nebenwirkungsprofil umzugehen. Insofern sind die Studien ganz wichtig geworden, die der Unternehmer erwähnt hat, die alle zeigen sollten, dass es hier Möglichkeiten gibt, diese Nebenwirkungen zu vermindern. Ich denke, das ist nicht mehr das relevante Problem.

Das, was Bernhard Wörmann mit der Altersgrenze gesagt hat, würde ich auf jeden Fall bestätigen. 65 Jahre ist eine Altersgrenze, die wir früher überhaupt nicht diskutiert haben. Wir kennen aus den früheren Studien beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom die Altersgrenze 70 Jahre. Das war früher sozusagen die Wasserscheide. Mittlerweile haben wir festgestellt, unsere Patienten werden alle viel älter. Deshalb liegen wir jetzt eher bei den 75 Jahren. Wenn man ehrlich ist, muss man nicht nur die Altersgrenze sehen, sondern man wird immer individuell vor allen Dingen die Komorbiditäten und das Komorbiditätsprofil beachten. Insofern kann ich unterstützen, was Bernhard gesagt hat, dass uns so eine starre Grenze, die im Grunde in den anderen Untersuchungen nicht bestätigt ist, nicht viel bringt und auch keinen hochrelevanten Faktor darstellt. Das muss man leider sagen. Man kann jetzt nicht einfach versuchen, unterschiedliche Altersgrenzen einzuführen, und dann bekommt man unterschiedliche Ergebnisse. Ich meine, das ist etwas, was die Statistiker gerne als Data Mining bezeichnen. Man versucht einmal, einfach ein wenig herum zu probieren, und irgendwann wird man schon feststellen, dass irgendetwas nicht mehr signifikant ist. Das wäre meine Ergänzung, aber ich kann das, was Bernhard gesagt hat, voll bestätigen. – Danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Professor Griesinger, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Genau. Es ist schon viel gesagt worden. Zum Alter will ich nichts mehr sagen. Haken dran. Ich glaube, dazu haben Herr Wörmann und Herr Eberhardt genau das Richtige gesagt. Ich will noch einen Punkt machen: Wir als Ärzte wollen immer eine biologische Rationale haben, warum Medikamente helfen, und die biologische Rationale ist, dass 30 Prozent aller Patienten unter Osimertinib einen Resistenzmechanismus entwickeln, nämlich eine MET-Amplifikation, die genau durch das Amivantamab adressiert wird. Das kann man sehr schön zeigen, dass das Resistenzspektrum, wenn die Patienten unter Amivantamab/Lazertinib progredient werden, ein ganz anderes ist, nämlich nicht mehr MET beinhaltet – das wird komplett unterdrückt –, sondern andere Resistenzmechanismen. Insofern ist es eine schlüssige biologische, genetische Rationale, die sich hier offensichtlich widerspiegelt, sowohl im PFS als auch im jetzt beim ELCC gezeigten Overall Survival in der MARIPOSA-Studie.

Ihre ursprüngliche Frage war, wie es mit der Toxizität in der klinischen Versorgung aussieht. Darauf würde ich gerne noch eingehen. Es gibt drei Toxizitäten, einmal das mit den Thrombosen. Dazu will ich nichts mehr sagen, es ist alles gesagt worden. Das Zweite sind die Infusion-related adverse events, also Infusionsreaktionen. Die sind schon so, dass man die Patienten bei der i.v.-Applikation in der Regel stationär aufnehmen muss, weil das bei den ersten beiden Gaben eine Rolle spielt und die Patienten unter Umständen entsprechend prämediziert oder auch interventionell behandelt werden müssen. Das ist jetzt mit der subkutanen Gabe, die zugelassen ist, tatsächlich vorbei. Die Nebenwirkungsrate, was Infusion-related adverse events angeht, ist deutlich reduziert worden. Damit haben wir alle noch nicht so richtig viele Erfahrungen, weil wir an den Studien, also ich zumindest, nicht teilgenommen habe, aber zumindest von den publizierten Daten ist das zu erwarten.

Das Dritte sind die Hautnebenwirkungen. Darauf würde ich gerne noch eingehen. Die Hautnebenwirkungen sind mit den Studien, die jetzt vorliegen, deutlich besser. Man muss aber ganz klar sagen, dass die Hautnebenwirkungen schon im Gegensatz zum Afatinib – – Da kennen wir das. Da haben wir ein gutes Management hinbekommen. Da treten die Hautnebenwirkungen in der Regel innerhalb der ersten vier bis acht Wochen auf und werden dann immer weniger. Bei der Kommunikation mit Amivantamab/Lazertinib muss man ein dauerhaftes Management machen, was die Hautnebenwirkungen betreffend nicht ganz untrivial ist. Das bedarf einer hohen Compliance und Mitarbeit der Patienten und ist sicherlich ein etwas anderer Charakter, als wir ihn bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren kennen.

Zusammenfassend: Herr Wörmann hat es einmal kurz gesagt. Das ist auch in der Realität so. Wir sehen es im CRISP. Wir sehen es in eigenen Daten. Best thing first. Wir verlieren zwischen der Erst- und Zweitlinientherapie tatsächlich zwischen 20 und 30 Prozent der Patienten. Das ist kein schlechtes Management. Wir sehen diese Patienten in der Regel alle sechs Wochen bis drei Monate. In der Regel laufen uns die Patienten nicht davon. Aber es bekommen tatsächlich zwischen 20 und 30 Prozent keine Zweitlinientherapie, zum Beispiel auch nicht MARIPOSA 2, was wir gleich besprechen werden. Insofern ist aufgrund der Attrition Rate das Best thing first ein Argument, das uns sehr umtreibt. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Griesinger. – Herr Kütting vom pU, Sie haben sich gemeldet. Vielleicht können wir das gleich mit einer Frage verbinden, die ich jetzt an den pharmazeutischen Unternehmer habe. Hinsichtlich der venösen thromboembolischen Ereignisse soll laut Fachinformation eine Prophylaxe durchgeführt werden. Können Sie diesen Sachverhalt bitte kurz erläutern und auch zeitlich einordnen? Vielleicht können Sie das gleich mit einbauen. Herr Dr. Kütting, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson): Meine initiale Wortmeldung bezog sich auch auf die VTEs. Wir haben aus der MARIPOSA-Studie viel gelernt. Man sah da eine erhöhte Rate an VTEs. In den Folgestudien, zum Beispiel der PALOMA 3, konnte man sehen, dass in der

Kombination der Anwendung der subkutanen Gabe, die eben erwähnt worden ist, und einer prophylaktischen Antikorrelation über vier Monate die Rate deutlich gesenkt worden ist. Die Rate lag dann bei etwa 7 Prozent.

Sie haben jetzt auf den Verweis in der Fachinformation hingewiesen. Das ist so. Es besteht für die Kombinationstherapie aus Amivantamab und Lazertinib die Empfehlung, bei Beginn der Therapie mit einer prophylaktischen Antikorrelation anzufangen. In unseren Studien haben wir das für vier Monate durchgeführt – das ist in der Studie so empfohlen –, weil wir gesehen haben – und das passt zu den Ausführungen, die von Herrn Dr. Eberhardt und auch von Herrn Professor Wörmann eingangs ausgeführt worden sind –, dass das der Bereich war, in dem man die meisten VTE-Ereignisse gesehen hat. Darüber hinaus hat man auch vereinzelte VTE-Ereignisse gesehen, die aber am ehesten mit dem vereinbar waren, was man im Rahmen der Grunderkrankung erwarten würde. In der Fachinformation gibt es diese zeitliche Begrenzung nicht. Da obliegt es der Verantwortung des Arztes oder der Ärztin, diese so lange durchzuführen, wie es klinisch für sinnvoll eingeschätzt wird. Hier wird lediglich die Einleitung zu Beginn der Therapie in der Fachinformation empfohlen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Kütting. – Ich erweitere die Fragerunde. Wer möchte Fragen stellen? – Frau Dr. Ludwig vom GKV-Spitzenverband. Bitte.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte zwei Fragen. Als erstes würde ich noch einmal kurz auf die Nebenwirkungen eingehen, weil wir das Thema jetzt ausführlich hatten. Die Nebenwirkungen haben uns sehr stark beschäftigt, weil wir hier deutliche Nebenwirkungen in allen Nebenwirkungskategorien, vor allem bei den schwerwiegenden Nebenwirkungen, aber auch bei allen spezifischen Nebenwirkungen haben. 40 Prozent der Patienten unter der Kombinationstherapie brechen die Therapie wegen der Nebenwirkungen ab – im Vergleich zu 15 Prozent im Vergleichsarm. Das ist doch ein deutliches Zeichen. Wir haben uns gefragt, ist es dann wirklich so eine Hilfe? Sie sagen jetzt, die wären mit diversen dauerhaften, antibiotischen, äußerlichen und inneren Hauttherapien mit Thrombose-Prophylaxe usw. handelbar. Ist das für die Patienten auch im Hinblick auf die Lebensqualität wirklich gut, wenn sie die Nebenwirkungen mit einer ganzen Batterie an anderen Wirkstoffen irgendwie in den Griff bekommen? Kann man da noch von einem Vorteil sprechen? Es wäre nett, wenn Sie sich dazu äußern würden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? Herr Wörmann, Herr Kütting, wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann inhaltlich beginnen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Ludwig, Sie diskutieren jetzt mit uns auf einem hohen Niveau. Wir kommen noch aus der Chemotherapiezeit. Da war es selbstverständlich, dass man die Nebenwirkungen der adjuvanten Chemotherapie akzeptierte, wenn man eine höhere Überlebenschance hatte. Das haben wir sowohl den Kolonkarzinom- als auch den Mammakarzinom-Patienten zugemutet. Wir haben die Nebenwirkungen immer besser in den Griff bekommen und Compliance-Raten gehabt, die Abbruchraten von weniger als 10 Prozent hatten. Insofern kommen wir aus einer anderen Zeit, als wenn wir jetzt sozusagen ganz naiv auf diese Daten schauen.

Ich glaube, der wichtigste Punkt für uns ist: Trotz dieser hohen Abbruchraten gibt es einen Überlebensvorteil. Das heißt, wenn wir jetzt die noch raus rechnen würden, die abgebrochen hätten, dann müsste der Überlebensvorteil noch deutlicher sichtbar sein. Wenn wir Patienten in dieser Situation fragen, dann steht fast immer Überleben an allererster Stelle. Deshalb glaube ich, dass die Patienten das mitmachen und wir eher unsere Schularbeiten machen müssen und wie Sie eben ausgeführt haben, wirklich ein komplexes, aber professionelles Nebenwirkungsmanagement einführen, damit wirklich alle Patienten in diesen Vorteil kommen. Das ist meine Schlussfolgerung im Moment.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Kütting, Sie haben sich auch gemeldet. Können Sie auf die Frage antworten?

Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson): Vielleicht noch ergänzend dazu: Ich glaube, Herr Professor Wörmann hat das schon sehr deutlich gesagt. Wir sehen in der MARIPOSA-Studie in gewisser Weise das schlechteste Bild, was wir hier erwarten. Aus der MARIPOSA-Studie haben sich, wie bereits erwähnt, mehrere Studien ergeben, in denen wir kontrolliert einzelne Nebenwirkungen adressiert haben. In der Summe sehen wir sowohl in der COCOON-Studie, die sich hauptsächlich mit Hautnebenwirkungen auseinandergesetzt, aber auch schon die VTE-Prophylaxe mit inkorporiert hat, dass die Abbruchraten deutlich niedriger sind, sodass diese Lernkurve, glaube ich, eine große Rolle gespielt hat. In der Firma haben wir das sehr ernst genommen und uns das angeschaut. Unsere Ansicht ist aber auch, dass der Zugewinn am Gesamtüberleben am Ende doch einen deutlich relevanten Punkt darstellt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Kütting. – Frau Dr. Ludwig, ist die Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja, die ist beantwortet. Ich nehme das mal so hin. Der Vergleich zu den Chemotherapien, Herr Wörmann, klar, aber die wurden immer nur für eine begrenzte Zeit gegeben und nicht wie hier als Dauertherapie. Das muss man bedenken. Aber gut, ich hätte direkt noch eine Nachfrage diesbezüglich an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich konnte aus der Stellungnahme nicht genau entnehmen, ob Sie jetzt vollständige Daten zur Lebensqualität auch für die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung vorgelegt haben, auch für den späteren Datenschnitt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Kerßenboom, bitte.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Ich würde mich gern zu den von uns eingereichten Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten äußern. Wir haben sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme in unseren Zusatzanalysen die Responderanalysen zur ersten Verschlechterung eingereicht. In der schriftlichen Stellungnahme haben wir jetzt wie vom IQWiG angefordert auch die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung eingereicht. Ansonsten haben wir uns in der Studie MARIPOSA, weil hier die hinreichend vergleichbaren Beobachtungsdauern vorliegen und da gemäß Modulvorlage die Überlebenszeitanalysen an der Stelle nicht erforderlich sind, auch an den Vorgaben des IQWiG aus den vorherigen Verfahren orientiert. Also haben wir hier die bestätigte und die erste Verschlechterung als Responderanalyse eingereicht, aber mit der binären Analyse.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Kerßenboom. – Frau Ludwig, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Ludwig: Ja. Danke.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Eberhardt, Sie haben sich gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte nur eine Ergänzung machen: Bernhard Wörmann hat am Anfang schon darüber gesprochen, dass diese Thrombosen ein allgemein übliches Phänomen sind, nicht nur bei Lungenkarzinomen, bei vielen anderen soliden Tumoren auch, aber besonders bei nicht kleinzelligen Lungenkarzinomen. Jetzt hat Herr Kütting gesagt, dass man das mit den besten prophylaktischen Methoden und mit den besten Optionen der Applikation des Amivantamab auf 7 Prozent herunterschrauben kann. 7 Prozent sind wirklich großartig, denn wir haben gerade mit einer Doktorandin, was wir auch als Vortragsanmeldung bei der DGHO eingereicht haben, bei 400 Patienten unter einer Induktionstherapie beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom eine sehr dezidierte und saubere Analyse über das Auftreten von Lungenembolien gemacht. Da ist es so, dass das in den ersten vier Chemoimmuntherapiekursen tatsächlich 17 Prozent der Patienten sind.

Das sind Patienten, die keine EGFR-Mutationen haben, aber es sind NSCLC-Patienten im Wesentlichen im Stadium IV. Wenn die Therapie wirksam ist und die Tumoren zerfallen, werden Stoffe, Zytokine und bestimmte Abbauprodukte freigesetzt, die das Gerinnungssystem verändern, und dann entstehen die Embolien oder Thrombosen. 7 Prozent wären wirklich wenig im Vergleich zu den 17 Prozent, die wir primär sehen, zum Beispiel bei Patienten, die eine Chemoimmuntherapie bekommen. Ich will nur sagen, wir wären mit den 7 Prozent schon glücklich, wenn wir so weit herunterkommen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kranz: Ich würde auch gerne Fragen zu dem Subgruppeneffekt beim Gesamtüberleben stellen und zunächst kurz auf das Eingangsstatement des pU eingehen. Sie haben darauf abgestellt, dass Sie durch die Anlegung von anderen Altersstraten für die Subgruppenanalysen die Effektmodifikation letztendlich ausgeräumt haben. Dazu muss man sagen, durch diese Anlegung von anderen Altersstraten passieren erst einmal zwei Dinge, nämlich zum einen, dass die Patienten, die weniger profitieren, in die Subgruppe der Jüngeren verschoben werden und dort den Effekt verdünnen. Das sieht man dort sehr deutlich. Außerdem verliert die Subgruppe der Älteren dadurch an Power und Präzision. Wenn man in der Gruppe der über 75-Jährigen schaut, befinden sich gerade noch 50 Patienten pro Arm in diesen Auswertungen. Über diese Auswertung lässt sich die sehr deutliche Effektmodifikation mit dem Trennwert von 65 Jahren daher nicht entkräften. Man muss auch sagen, diese sehr deutliche Effektmodifikation bleibt auch zum finalen Datenschnitt erhalten.

Es wurde angesprochen, auch in den Stellungnahmen, dass es für diese Effektmodifikation keine biologische und keine klinische Rationale gegeben hätte. Ich finde, bevor man eine solche Effektmodifikation einfach wegdiskutiert, sollte man einen genauen Blick in die Daten werfen und in dieser Situation insbesondere in die Daten zu den unerwünschten Ereignissen. Wenn man da schaut, traten in der Subgruppe der über 65-Jährigen im Interventionsarm 20 Prozent mehr SUE auf als in der Subgruppe der unter 65-Jährigen. Das waren 67 versus 46 Prozent. Außerdem kam es in der Subgruppe der über 65-Jährigen im Interventionsarm zu rund 20 Prozent mehr Therapieabbrüchen aufgrund von UE als bei den unter 65-Jährigen. Das waren 54 Prozent gegenüber 33 Prozent. Ein solches Ungleichgewicht sieht man im Vergleichsarm nicht.

Im Studienbericht zeigt sich zudem, dass in der Gesamtpopulation mehr Todesfälle aufgrund von UE im Interventions- als im Vergleichsarm aufgetreten sind. Daher geht meine erste Frage an den pU. Wie verteilen sich die Todesfälle aufgrund von UE im Interventionsarm auf die Patienten unter bzw. über 65 Jahre?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Kranz. – Herr Dr. Sindern, Sie haben sich gemeldet. Möchten Sie dazu antworten?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich fange einmal an und würde dann an meine Kollegin, Frau Kerßenboom, übergeben. Ich möchte am Anfang nur auf zwei Worte eingehen. Herr Kranz, Sie haben gesagt, dass ich gesagt hätte, die Effektmodifikation sei ausgeräumt, oder wir wollten etwas wegdiskutieren. Ich glaube, wenn Sie sich die einleitenden Worte genau anhören, werden Sie feststellen, dass das sehr vorsichtig formuliert war. Das wollte ich nur vorweg sagen. – Jetzt würde ich gerne an meine Kollegin Frau Kerßenboom übergeben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Ich würde mich gerne noch einmal zu der Größe der Subgruppen äußern. Sie haben angesprochen, dass über 75 Jahre nur noch 50 Patienten jeweils im Arm sind. Wir haben uns dazu noch einmal extra die Subgruppe über 70 Jahre

angeschaut. Da haben wir in beiden Armen über 100 Patienten. Das sind schon Größenordnungen, in denen wir uns das anschauen können.

In der Studie MARIPOSA hatten wir auch zwei Subgruppen präspezifiziert, einmal die zum Cut-off 65 und einmal die zum Cut-off 75. Wir sehen in diesen Subgruppen überall inkonsistente Effekte. Das haben wir ausführlich diskutiert und transparent beschrieben. Die Frage, die heute im Raum steht, ist, ob wir einen tatsächlichen Alterseffekt sehen können. Das haben wir bis jetzt diskutiert, dass das so nicht ist.

Zu Ihrer Frage mit den Grad-5-Ereignissen, wie die sich auf die Altersgruppe verteilen, das müssten wir noch einmal nachschauen. Das haben wir gerade nicht direkt vorliegen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Kerßenboom. – Herr Kranz, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Kranz: Ja, auf die Daten warte ich noch. Ich hätte noch eine weitere Frage, die sich in diesem Zusammenhang an die Kliniker richtet. Ich hatte ausgeführt, dass die Therapieabbrüche bei den Patienten unter und über 65 Jahre doch sehr ungleich verteilt sind. Was bedeutet es für Patienten, wenn sie eine potenziell wirksame Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abbrechen müssen, und wie wirkt sich das auf die Prognose hinsichtlich des weiteren Verlaufs der Tumorerkrankung aus?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte für den pU antworten? – Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Die Frage an den pU – –

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Entschuldigung. Herr Professor Griesinger zunächst, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Es ist klar, wenn die Therapie abgebrochen wird – – Bei einer solchen Therapie muss man damit rechnen, weil immunologische Effekte vermutlich eine untergeordnete Rolle spielen, im Gegensatz zu den immunologischen Effekten bei PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren, wo wir sagen, dass die Prognose günstig ist, wenn sie Nebenwirkungen, also immune related adverse events haben und deshalb die Therapie abbrechen. Das sagen wir auch immer den Patienten bei der Prognose. Das Bremsende des Onkogen-Treibers ist dann weggenommen und spielt keine Rolle mehr.

Die Frage ist: Wenn sie das abbrechen, werden sie dann nicht weiter behandelt oder bekommen sie zum Beispiel einfach einen TKI weiter? Insofern ganz klar, wenn man abbricht, dann hat man eine ungünstige Prognose bei EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren. Das kann zum Teil durch eine Nachbehandlung kompensiert werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Griesinger. – Herr Dr. Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich glaube, wir haben das schon oft gesagt, dass der Therapieabbruch aller Komponenten patientenrelevant ist und eine hohe Bedeutung hat. Es stellt wieder einen Wechsel für den Patienten dar, und das ist patientenrelevant. Meine Kollegin, Frau Kerßenboom, hat die Zahlen gefunden, die eben noch gefehlt haben. Ihr Einverständnis vorausgesetzt, würde sie das nachtragen

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja, gern. – Frau Kerßenboom, bitte.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Herr Kranz, Sie hatten zu den Raten der Todesfälle gefragt. Hier sehen wir analog zu dem, was wir beim Gesamtüberleben sehen, eine statistisch signifikante Interaktion bei der 65-er Grenze. Wir sehen die aber wiederum nicht bei der 75-er Grenze. Darauf sind wir in der schriftlichen Stellungnahme sehr genau eingegangen, dass es sich bei der 65-er Grenze insbesondere um die frühen Ereignisse handelt. Die haben wir auch transparent beschrieben. Von daher ist das analog zum

Gesamtüberleben hier inkonsistent, sodass nicht von einem tatsächlichen Alterseffekt ausgegangen werden kann.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Kerßenboom. – Herr Kranz, Fragen beantwortet?

Herr Dr. Kranz: Na ja, mich würden tatsächlich die absoluten Zahlen interessieren. Wie viele Patienten über 65 sind im Vergleich zu den Patienten unter 65 an UE verstorben?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Kerßenboom, können Sie dazu etwas sagen?

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Wir haben im Interventionsarm hier ein Verhältnis von 15 gegenüber 4 Prozent. Daher kommt auch die statistisch signifikante Aktion bei diesem Cut-off.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Kranz, eine Nachfrage?

Herr Dr. Kranz: Nein, das ist erst mal beantwortet. Ich würde das gerne noch einmal kurz zusammenfassen und hätte dann noch eine weitere Frage an den pU, wenn ich darf.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Kranz: Vor dem Hintergrund der gerade diskutierten Daten erscheint mir die beobachtete Effektmodifikation durch das Merkmal Alter im Endpunkt Gesamtüberleben eigentlich nicht unplausibel oder irrational, sondern steht potenziell im Zusammenhang mit der hohen Toxizität der Intervention, die bei älteren Patienten zu mehr SUE und Therapieabbrüchen führt. Das Alter ist dabei sicherlich nur ein Merkmal, das auf Populationsebene mit weiteren Aspekten, zum Beispiel einer erhöhten Gebrechlichkeit oder verringerter körperlicher Resilienz, einhergeht. Dass es auf patientenindividueller Ebene nicht entscheidend ist, ob ein Patient heute oder morgen Geburtstag hat, das versteht sich, glaube ich, von selbst.

Ich hätte eine Frage an den pU. Im SAP haben Sie für die patientenberichteten Endpunkte Responderanalysen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung prädefiniert. Das sind sinnvolle Auswertungen, und eine Prädefinition ist erst einmal begrüßenswert. Aber diese Auswertungen finden sich nicht in den Studienunterlagen, nicht in Modul 4; und auch mit der Stellungnahme haben Sie die nicht nachgereicht. Können Sie bitte ausführen, warum die Ergebnisse prädefinierter Analysen nicht berichtet werden, und werden Sie uns diese Analysen noch zur Verfügung stellen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Kerßenboom, bitte.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Ich habe das gerade schon einmal ausgeführt. Wir haben die Responderanalysen zur ersten Verschlechterung eingereicht. Wovon Sie gerade sprechen, ist das Hazard Ratio, also die Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Das haben wir für die MARIPOSA-Studie, da wir die vergleichbaren Beobachtungszeiten haben, nicht aufgeführt, weil die Überlebenszeitanalysen nicht erforderlich sind, wenn wir die vergleichbaren Beobachtungszeiten haben. Wenn das von Interesse ist, dann müssen wir das anfragen, das machen wir gerne.

Was wir aber eingereicht haben, sind die binären Auswertungen zur ersten Verschlechterung. Darauf würde ich gern noch einmal eingehen. In der Studie MARIPOSA sehen wir durch das fehlende Therapiemanagement, dass wir da gerade am Anfang für die Patienten potenziell verkürzte Zeiten haben. Wenn wir uns das anschauen, was wir zur ersten Verschlechterung eingereicht haben, dann sehen wir früh in der Morbidität, dass es einen Nachteil bei der Obstipation gibt. Den sehen wir später in der bestätigten Verschlechterung nicht mehr. Wir sehen aber in der Morbidität früh Vorteile bei Diarrhoe, Husten und auch dem EQ-5D VAS. Die Nachteile, die wir in den Lebensqualitätsskalen sehen, sind unabhängig davon, ob wir die erste oder bestätigte Verschlechterung anschauen. Aus den Ergebnissen, die wir zu den patientenberichteten Endpunkten besprechen, wird

deutlich, wie wichtig das zusätzliche Therapiemanagement ist, das in der Studie MARIPOSA noch nicht zum Einsatz kam.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Kerßenboom. – Herr Kranz, wären diese angekündigten Daten hilfreich und nützlich?

Herr Dr. Kranz: Das wäre zum einen nützlich, und zum anderen geht es mir nicht darum, ob die vorgelegten Analysen, die wir haben, adäquat sind, sondern nur, um das noch einmal klarzustellen, Ergebnisse zu prädefinierten Analysen nicht zu berichten, ist ein absolutes No-Go. Das ist potenziell ergebnisgesteuert. Wenn wir diese Analysen nicht erhalten, werden wir das bei der Bewertung des finalen Datenschnitts berücksichtigen müssen.

Ich hätte noch einen kleinen Punkt, nämlich, dass uns in der Stellungnahme und im Dossier aufgefallen ist, dass bei der Angabe der Rücklaufquoten der patientenberichteten Endpunkte potenziell ein Fehler vorliegt, und zwar scheinen dort die Zahlen zwischen Interventions- und Vergleichsarm in einer der Compliance-Rate-Spalten vertauscht zu sein. Können Sie sich das noch einmal anschauen und uns dazu eine Rückmeldung geben? Das würde uns bei der Bewertung der Daten helfen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Kerßenboom, wenn Sie noch etwas liefern wollen, müsste das bis Ende der Woche bei uns sein.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Wir fragen an, ob das möglich ist. Zu den vertauschten Zahlen schauen wir uns das gerne einmal an.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Eberhardt, Sie haben sich gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ja, ich muss sagen, ich bin etwas irritiert. Ich meine, das ist eine hochkomplexe Fragestellung. Wir haben gesehen, dass wir hier die wichtigste Studie diskutiert haben, die MARIPOSA-2-Studie, wir haben aber auch gesehen, dass der Pharmaunternehmer multiple Studien dazu geliefert hat, wie man die Toxizität vermindern kann. Ich meine, die Verminderung der Toxizitäten ist erheblich. Es ist für mich relativ klar, dass man zum Beispiel mit der subkutanen und der prophylaktischen Gabe und mit der subkutanen Gabe zum Beispiel von Heparin und mit der prophylaktischen Gabe der entsprechenden Therapie für die Hautnebenwirkungen das Management komplett verändern kann.

Da kann ich natürlich nicht alleine von den Daten der MARIPOSA-Studie ausgehen, sondern muss in Zukunft, wie Bernhard Wörmann gesagt hat, eigentlich davon ausgehen, dass der Benefit noch viel größer werden wird, wenn die Toxizität vermindert ist. Ich denke, man kann nicht einfach darüber hinweggehen und sagen, ja, ja, das ist nun mal so, da sind jetzt mehr Leute, die abspringen. Aber erstens bleibt der Benefit so, wie er ist, zumindest vom OS, und das ist für uns immer noch der, sagen wir einmal, Hauptparameter. Das Zweite ist, die Toxizität wird vermindert werden, wenn es hinterher in der Klinik eingeführt wird, und das haben viele im klinischen Management schon gesehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Kranz, Sie möchten sich dazu äußern. Bitte.

Herr Dr. Kranz: Ja, zu Herrn Eberhardts Ausführungen: Auch wenn ich dem prinzipiell zustimme, müssen wir hier auf die Daten schauen, die einen direkten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie erlauben. Die Daten, die der pU zur Verminderung der Toxizität anführt, sind letztendlich keine Vergleiche mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Grundsätzlich wäre es denkbar, dass man aus diesen Studien noch indirekte Vergleiche erstellt, um potenziell diese bessere Berücksichtigung der Nebenwirkungen oder das bessere Handling der Nebenwirkungen in einem solchen indirekten Vergleich einführen zu lassen. Aber die einzige Studie, die uns aktuell für die Nutzenbewertung vorliegt, die die Fragestellung der Nutzenbewertung adressiert, ist die

MARIPOSA-Studie, in der sich diese nachteiligen Effekte in der Kategorie der Nebenwirkungen nun einmal zeigen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Kranz. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Kerßenboom, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Ich wollte nur nachreichen, Herr Kranz, in der Tabelle ist ein Dreher gewesen. Also die Zahlen sind da, aber einmal im Vertausch.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Sie korrigieren das bzw. teilen uns bis Freitag noch mit, was Sie uns mitteilen wollen. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? Das ist nicht der Fall. – Wir kommen zum Anwendungsgebiet B, Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Behandlung des fortgeschrittenen NSCLC mit EGFR-Exon-19-Deletion oder L858R-Mutation nach vorheriger Therapie. Sie haben schon umfassend eingeführt. Möchten Sie als pharmazeutischer Unternehmer zu Beginn noch eine Ergänzung einbringen?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich habe eingangs alles gesagt, was wir zu der Studie ausführen wollten. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Dann beginnen wir mit der Fragerunde. Ich beginne mit einer Frage an die Kliniker. Daran schließt sich eine weitere Frage an. In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus, dass bei fehlendem Nachweis einer gezielt behandelbaren Resistenzmutation eine Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel oder eine Therapie mit Pemetrexed in Kombination mit Platin eingeleitet werden kann. Ferner erläutern Sie, dass in der Versorgung die Kombination eines Platinderivates mit Pemetrexed nach Vortherapie mit Osimertinib eingesetzt wird. Daraus ergibt sich die folgende Frage: Wie schätzen Sie den Stellenwert einer Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab, Carboplatin und Paclitaxel gegenüber einer Chemotherapie mit Platin, insbesondere Carboplatin, in Kombination mit Pemetrexed ein? Wer möchte antworten? – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): In Deutschland, würde ich sagen, ist dieses IMpower 150-Regime, um nicht vier Namen nennen zu müssen, also Paclitaxel, Carboplatin, Atezolizumab und Bevacizumab, aus verschiedensten Gründen ganz populär. Schaut man sich einmal in anderen Ländern um, dann schütteln die mit dem Kopf und sagen, so eine Quadrupeltherapie ist viel zu toxisch, und das machen wir mit unseren Patienten nicht. Die Daten für die IMpower 150-Gaben nach EGF-Rezeptor TKI-Versagen beruhen auf einer großen Studie, der IMpower 150-Studie. Da wurden retrospektiv post hoc, Patienten mit der EGF-Rezeptormutation angeschaut. Die waren auch nicht balanciert, und da ergab sich ein gewisser Vorteil für diese Quadrupelkombination. Wie gesagt, eine Post-hoc-Analyse-Studie war auf völlig andere Endpunkte gepowert, hat sich aber ein wenig in Deutschland, sagen wir einmal, etabliert. Es gibt aber noch weitere Phase-III-Studien, die genau diese Fragestellungen adressiert haben und die dann negativ waren. Aber wenn so ein Schema erst einmal etabliert ist, dann wird es gerne gegeben.

International ist der Standard bei einer Nachfolgetherapie nach einem TKI-Versagen ganz klar eine Chemotherapie-Kombination mit Pemetrexed und Carboplatin, oder auch Paclitaxel und Carboplatin, überwiegend aber Pemetrexed. Da gibt es zwei große, prospektiv randomisierte Studien, eine mit Pembrolizumab und eine mit Nivolumab versus die reine Chemotherapie. Beide Studien waren komplett negativ, sodass man auch in großen Phase-III-Studien keinen Vorteil für eine zusätzliche Gabe eines Immuncheckpoint-Inhibitors ableiten konnte. In manchen Ländern spielen bestimmte Therapien eine etwas größere Rolle. International ist die Kombinationstherapie mit Pemetrexed und Carboplatin als nachfolgende Therapie ganz klar der Standard. Insofern ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie gewählt worden, ist MARIPOSA 2 völlig adäquat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur eine kurze Ergänzung: Wir knüpfen direkt an das an, was wir eben mit Ihnen diskutiert haben. Ganz kritisch bei diesen Patienten sind das Management von Nebenwirkungen und damit die Vertrautheit der jeweiligen Zentren mit diesen Therapien, warum wir es vorziehen sollen, so etwas in Zentren durchzuführen. Kritisch bei Atezolizumab ist, das ist klar, es ist ein Immuncheckpoint-Inhibitor, kann spezifische Nebenwirkungen haben. Patienten mit Autoimmunerkrankungen würden herausfallen. Kritisch bei Bevacizumab ist unter anderem der erhöhte Blutdruck. Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen wären nicht die richtigen Kandidaten. Deshalb haben wir Ihnen so offen dargestellt, dass es in Deutschland diese beiden Optionen gibt, dass wir aber den Vergleichsarm der Studie hier für korrekt gewählt halten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das letztlich bestätigen. Ich wollte nur noch mal sagen, dass Bevacizumab in Deutschland nicht so akzeptiert ist. Es gibt viele Zentren, die das eigentlich seltener einsetzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Ich möchte eine zweite Frage an die Kliniker richten: In Ihrer Stellungnahme haben Sie angeführt, dass die untersuchte Kombination aus Amivantamab und Chemotherapie eine Behandlungsoption sei, deren Einsatz unter Abwägung von Nutzen und vermehrter Toxizität, also hier auch wieder dieses Thema, mit dem Patienten partizipativ zu entscheiden sei. Können Sie dazu bitte noch etwas näher ausführen? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das kann ich generell beantworten. Wie bei allen anderen, aber auch bei den vorherigen Diskussionen, geht es im Wesentlichen darum, die belastenden Nebenwirkungen mit dem Patienten zu diskutieren. Ich sage es jetzt etwas pragmatisch, Sie dürfen es trotzdem zitieren. Bei VTE-Prophylaxe kann man nicht ... (akustisch unverständlich) Das muss gemacht werden, weil wir Lungenembolien und schwere, auch belastende Thromboembolien nicht riskieren können. Hier geht es unter anderem um Hautnebenwirkungen. Wiederum platt: Das bringt den Patienten nicht um, kann aber sehr belastend sein. In der Situation einer rezidierten Erkrankung machen wir sowieso die partizipative Entscheidung. Wir sprechen sowieso mit dem Patienten, wenn wir verschiedene Optionen haben. Aber wir diskutieren natürlich auch, wie belastend jeweils Nebenwirkungen für die Patienten in ihrer Situation erlebt werden. Das betrifft dann vor allem die alten Patienten, und das ist das, was Wilfried Eberhardt sagte. Das sind heute die über 80-Jährigen, wo die Diskussion ist, wie belastend potenziell auch Arztbesuche oder Krankenhausaufenthalte für die Patienten sind. Das wollten wir damit reflektieren. Eigentlich ist es eine Selbstverständlichkeit, aber gerade in einer Diskussion, in der es um die Abwägung von mehr Nebenwirkungen oder etwas mehr Gewinn geht, hier beim progressionsfreien Überleben, hat das eine besondere Bedeutung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Es ist nicht so ganz einfach, und es gibt auch Situationen, wo das ein ganz langsamer Progress ist. Wir schauen gerne einmal zwei, drei Monate oder vielleicht auch mal sechs Monate zu. Wenn eine Metastase von einem Zentimeter auf 1,3 Zentimeter wächst, dann ist sie komplett asymptomatisch. Dann muss man nicht gleich die Therapie umstellen. Das sind auch Abwägungen, die getroffen werden. Dann gibt es auch mal eine Oligoprogression, wo nur eine oder zwei Metastasen, die sehr gut in ein Strahlenfeld hineinpassen, den Progress definieren, wo man dann mit lokal-ablativen Verfahren eine sehr wirksame Therapie machen kann. Das fließt beim Shared Decision Making mit den Patienten in die Abwägung ein.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Dr. Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte das nur ergänzen: Den Typ A, den Frank Griesinger erwähnt hat, nennen wir Smoldering Progression, ganz langsame Progression. Das sieht man bei EGFR-Patienten immer mal wieder. Das ist zwar selten, aber durchaus möglich, und das muss man dann berücksichtigen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Im Dossier und in der Stellungnahme haben Sie angeführt, dass Sie für eine Teilpopulation von Patientinnen und Patienten mit einer T790M-Mutation nach Versagen einer vorherigen Therapie einschließlich eines EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitors der ersten oder zweiten Generation weiterhin Osimertinib als zweckmäßige Vergleichstherapie ansehen. Können Sie dies bitte noch einmal näher erläutern? – Frau Kerßenboom, bitte.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Ich kann das gerne erläutern. Das ist eigentlich in Abhängigkeit der Leitlinie abgeleitet. Dazu können die klinischen Experten wahrscheinlich noch besser ausführen. Aber sobald ein anderer TKI als Osimertinib in der ersten Linie eingesetzt wurde und es dann eine T790-Mutation gibt, empfiehlt die Leitlinie, hier noch einmal Osimertinib einzusetzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Möchten die Kliniker ergänzen? Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann kurz etwas dazu sagen. Das steht so in der Leitlinie, wir würden das auch so machen. Die Wahrscheinlichkeit, dass ein Patient mit einer Common-Mutation, also Exon-19-, Exon-21-Mutation, heutzutage mit dem Erst- oder Zweitgenerations-TKI begonnen wird zu behandeln, ist eher die Ausnahme. Wir machen das eigentlich nur noch bei sogenannten Uncommon Mutations der Klasse 1 oder Compound Mutations, wo man auch mal mit Afatinib zum Beispiel behandeln kann. Ansonsten würde ich sagen, sind die meisten Patienten heutzutage in der Erstlinientherapie auf Osimertinib oder jetzt auf Kombinationstherapien eingestellt.

Ich will noch einen ganz kurzen Punkt zu der MARIPOSA 2-Geschichte machen: Ich habe vorhin die Biologie genannt. Klar, wir haben eine etwas erhöhte Toxizität, keine Frage. Wir würden uns auch bei der MARIPOSA 2 biologische Parameter wünschen, wo Patienten besonders ansprechen. Die haben wir leider nicht. Wir hatten die Idee, dass vielleicht die MET-Amplifikation hier besonders gut herauskommt. Da gab es erste Phase-I- und Phase-II-Studien, die das suggeriert haben. Das hat sich aber später nicht bestätigt. Das nur als kleiner Hinweis, dass wir uns noch einen spezifischeren Einsatz von zielgerichteten Medikamenten wünschen würden. Dennoch ist die MARIPOSA, was das PFS und das OS angeht, eindeutig positiv. Insofern würde ich das von meiner Seite unterstützen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Griesinger. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Groß vom GKV-Spitzenverband. Bitte.

Frau Groß: Die Frage steht im Raum, auch nach Ihren Ausführungen zu der Vergleichstherapie in der MARIPOSA 2, inwieweit diese Studie für die Nutzenbewertung relevant ist. In der Studie sind Patientinnen und Patienten mit ECOG-Performance-Status 0 und 1 eingeschlossen, und es sind bei der zVT Patientengruppen nach dem ECOG-Status aufgeteilt. Die Frage ist jetzt: Inwieweit würde in der Praxis eine Unterscheidung nach dem ECOG-Status getroffen? Es sind nicht wenige Patienten, die in diesem Indikationsgebiet ECOG-Status 2 haben. Das ist die eine Frage, und das ist einmal bezogen auf die Therapie im Vergleichsarm, aber auch auf die Therapie im Interventionsarm. Inwieweit würde man bei einem ECOG-Status 2 möglicherweise von der Kombination mit Amivantamab Abstand nehmen? Im Zusammenhang damit würde ich auch gleich die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer stellen, warum die Patientinnen und Patienten in diesem

Anwendungsgebiet, wo der ECOG-Status eine recht große Rolle spielt, nicht in die Studie eingeschlossen wurden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Zunächst Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Groß, ich beantworte das zunächst allgemein. Kritisch beim ECOG-Status ist, ob es ein ECOG-Status aufgrund der Erkrankung oder aufgrund von Komorbidität ist. Das haben wir versucht, in den Leitlinien sehr deutlich herauszuarbeiten. Konkret, wenn ein Patient sonst fit war und durch die Erkrankung in ein ECOG-2-Stadium gerutscht ist, dann würden wir mit der optimalen Therapie behandeln, keine Grenze dabei sehen. Wenn es ein Patient mit einer schwersten kardialen Insuffizienz ist oder einem völlig uneinstellbaren Diabetes mellitus und andere Komorbidität, dann würden wir uns zurückhalten. Insofern, nein, ich glaube, wir können das nicht so an dem ECOG-Stadium festmachen, weil wir sehen, bei denen, die krankheitsbedingt einen ECOG-Status haben, innerhalb von Tagen bis Wochen herunterrutschen, sozusagen in einen besseren ECOG-Status gehen. Deshalb: Ich drücke mich nicht vor der Antwort, aber das wäre die Realität.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Frau Kerßenboom, bitte.

Frau Kerßenboom (Johnson & Johnson): Ich wollte mich noch zu zwei Punkten äußern. Wir hatten das auch bei den Patientenzahlen mit angegeben. Da haben wir bei ECOG 2 ungefähr 20 Prozent. Da hatte das IQWiG angemerkt, dass das Potenzial noch überschätzt ist, weil wir da noch die 3- und 4-Patienten eingerechnet haben. Also das ist nicht der Großteil in dieser Linie.

Zu der Frage, wieso in der Studie MARIPOSA 2 keine ECOG-Patienten sind, ist zunächst einmal festzuhalten, dass die Zulassung für Amivantamab in diesem Anwendungsgebiet unabhängig des ECOG-Status ausgesprochen wurde. Die Frage für ECOG 2-Patienten in klinischen Studien, war bereits in mehreren Anhörungen Thema. Es ist tatsächlich so, dass in den meisten onkologischen Studien nur ECOG-0- und -1-Patienten eingeschlossen werden. Bei der Teilnahme an einer klinischen Studie geht es nicht nur um den Erhalt der Interventions- oder der Kontrolltherapie, sondern auch darum, dass die Patienten in der Lage sein müssen, dem Erhebungsplan der Studie zu folgen. Für Patienten, die einen ECOG-Status über 1 haben, ist der Aufwand, den eine klinische Studie mit sich bringt, in den meisten Fällen viel zu hoch. Um die Studien adäquat durchführen zu können, werden daher häufig nur Patienten eingeschlossen, die die Anforderungen der Studie erfüllen können. Dass wir keine Patienten mit ECOG 2 eingeschlossen haben, bedeutet aber nicht, dass wir die Ergebnisse nicht übertragen können, und die Zulassung wurde auch unabhängig des ECOG-Status ausgesprochen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Kerßenboom. – Frau Groß, Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, danke. Ich kann das nachvollziehen, was aus klinischer Sicht gesagt wurde. Das Problem ist, wir haben weder Daten zu den Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten im ECOG-Status 2 sind, noch Daten zu Patienten, die aufgrund der Erkrankung im ECOG-Status 2 sind. Das ist leider das Problem, und hier haben wir auch diese zwei Patientengruppen gebildet. Insofern ist es relevant. Wir haben es auch immer im Indikationsgebiet als relevant angesehen, weil in der Leitlinie an einigen Stellen gesagt wird, dass es für die Therapieentscheidung eine Rolle spielt. So viel dazu und zu dem, was Frau Kerßenboom gesagt hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Groß. – Herr Broicher von der KBV hat sich gemeldet. Bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine Nachfrage zu den Kriterien für die Therapieentscheidung zwischen Atezolizumab, Bevacizumab, Carbo- und Paclitaxel und der Chemotherapie. Das wären dann im Prinzip die Nebenwirkungen und die Komorbiditäten, die die Entscheidungen

beeinflussen würden. Gibt es noch weitere Punkte? Könnten die Kliniker dazu noch einmal ausführen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich glaube, wir waren bei der ursprünglichen Entscheidung für die Vierfachkombination ein wenig getrieben. Das war die einzige Studie, die einmal einen Vorteil gezeigt hat, aber auf sehr schwache Beine gestellt, wie 30 Patienten pro Arm, so in dem Dreh. Als jetzt die weiteren Studien kamen, die auch negativ waren, glaube ich, ist das insgesamt geschiftet, dass man jetzt doch einfach gesagt hat, wir machen eine Kombinationstherapie. Das wird vielleicht in Essen etwas anderes gesehen als in Oldenburg. Die Kombination mit Atezolizumab und Bevacizumab fanden wir jetzt nicht so ganz schrecklich schlimm, also die Kombination, die zusätzliche Therapie. Aber wenn die Daten fehlen, dann würde man das jetzt auch nicht mehr machen bei einem ECOG-0-Patienten oder anders bei einem ECOG-1-Patienten. Insofern würde ich sagen, ich hätte jetzt keinen Therapiealgorithmus, wo ich sage, ich entscheide mich bei diesem Patientenbild für IMpower150 oder bei diesem anderen Patientenbild für die Kombination Chemotherapie. Das würde ich so formulieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Eberhardt, Sie haben sich gemeldet. War das nur der Kommentar oder wollen Sie das ausführen?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das war nur der Kommentar. Zu Frau Groß: Es gibt in der klinischen Medizin Situationen, das sind weiche Entscheidungskriterien. Das ist genau das Problem. Das ist auch das, was Bernhard Wörmann versucht hat; auszudrücken. Die Tumorkrankheit, die den ECOG bedingt, ist etwas, was man als Therapeut in der Situation bei den Patienten sieht, dann aufgrund der Gesamtkonstellation entscheidet und entscheidet, ob die Patienten mit so einer Therapie behandelt werden; ja oder nein. Ich habe das jetzt einmal etwas provokativ gesagt. Das ist eine klinische Art of Oncology. Das ist die Kunst der Onkologie, und nach 20, 30 Jahren in einem solchen Fach, sagen wir einmal, wird man ein wenig genauer, nicht 100 Prozent, definitiv nicht, aber man wird ein wenig genauer.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Eberhardt. Ist damit die Frage beantwortet, Herr Broicher?

Herr Broicher: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Letzter Aufruf. – Keine weiteren Fragen zum Anwendungsgebiet B. Einmal durchatmen und dann kommen wir zum Anwendungsgebiet C, hier Amivantamab in Kombination mit Carboplatin und Pemetrexed zur Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC mit aktivierenden Exon-20-Insertionsmutationen des EGFR. Der Vollständigkeit halber auch an dieser Stelle: Möchte der pharmazeutische Unternehmer hier noch irgendetwas zu Beginn ergänzen.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Nein, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Dann beginne ich mit einer Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: In der Nutzenbewertung hat das IQWiG festgestellt, dass die Auswertungen zum vorgelegten 1. Datenschnitt nicht geeignet sind, da der zweite Datenschnitt von der EMA gefordert wurde und den aktuellsten Datenschnitt darstellt. Der 2. Datenschnitt habe zudem aufgrund der rund 40 Prozent längeren Nachbeobachtungszeit einen relevant höheren Informationsgehalt. Können Sie bitte erläutern, warum Sie für den 2. Datenschnitt lediglich Auswertungen zum Gesamtüberleben vorgelegt haben? Wer möchte das für den pharmazeutischen Unternehmer beantworten? – Zunächst Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich glaube, darauf bin ich in den einleitenden Worten sehr ausführlich eingegangen. Das, was das IQWiG „2. Datenschnitt“ nennt, ist das OS-Update. Ich habe ausführlich dargestellt, warum hier die Daten nur für das OS geclenat sind,

bzw. haben wir das in der schriftlichen Stellungnahme ausgeführt. Für das OS liegen die Zahlen vor. Für die Nebenwirkungen haben wir das FDA-Sicherheitsupdate, das sind aktualisierte Daten. Für die Morbidität und Lebensqualität ist letztlich aus wissenschaftlicher Sicht der erste Datenschnitt aussagekräftig. Deshalb wurde das Cleaning dieses Datenschnitts zum Zeitpunkt, als die Anfrage der regulatorischen Behörden kam, nicht vorgenommen, und wir haben es auch nicht vor der Erstellung des Dossiers vorgenommen. Ich möchte das nicht noch einmal wiederholen, aber Sie haben für die Morbiditätsendpunkte, für die PRO, hier aussagekräftige und bewertbare Daten. Deshalb ist dieser 1. Datenschnitt, so wie er vorliegt, aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt, Sie haben sich gemeldet. Bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte auch etwas dazu sagen. Vielleicht kann Herr Wörmann gleich noch etwas zu unserer Stellungnahme sagen. Ich will einmal sagen, dass diese Exon-20-Insertionsmutationen, und da bin ich jetzt wirklich ehrlich, in der klinisch-therapeutischen Onkologie ein Bereich gewesen ist, in dem wir eigentlich jahrelang völlig frustriert waren. Wir haben uns da herangetastet. Wir haben versucht, das mit den unterschiedlichsten TKI zu behandeln. Wir haben versucht, mit Chemoimmuntherapie zu behandeln, was Frank Griesinger schon gesagt hat. Wir haben sogar Bevacizumab eingesetzt. Es ist leider so, dass das eine Gruppe von Patienten ist, bei denen wir uns bisher immer die Zähne ausgebissen haben. Jetzt haben wir mit der Kombination mit dem Amivantamab zum ersten Mal eine Kombination, die zumindest ein deutliches Signal zeigt und Hinweise auf einen Benefit bringt. Ich sage das nur noch mal: Das ist tatsächlich ein Unmet-Need gewesen. Deshalb sind wir extrem froh, wenn wir überhaupt eine Behandlungsoption in den Händen haben, bei der dieser Benefit zu sehen ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Professor Wörmann hat sich auch gemeldet. Ich bin immer noch ganz irritiert über diese Ehrlichkeit. Aber ich denke eher, dass das unsere Anhörung kennzeichnet. Dennoch herzlichen Dank für Ihre Ausführungen. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Jetzt fühle ich mich fast beleidigt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Nein, das müssen Sie nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Hauptpunkt ist, wir sehen hier eine Sprungverbesserung. Wenn Sie die Remissionsraten von Mitte 40 auf Mitte 70 Prozent anschauen, das sehen wir heute in dem Bereich nur noch ganz selten, und ein Hazard Ratio beim progressionsfreien Überleben von unter 0,5 ist ebenfalls ganz selten: hier 0,4. Insofern ist das für uns eine deutliche Verbesserung auch gegenüber anderen Anhörungen, die wir mit Ihnen hier ehrlich teilen dürfen. Deshalb ist für uns nachvollziehbar, dass das schon zugelassene Präparat in der Zweitlinientherapie eingesetzt wurde. Das waren nach den Zahlen, die wir hatten, 71 von 107 Patienten, die im Rezidiv sozusagen im falschen Arm waren und es dann bekommen haben, weil man das den Patienten bei diesem deutlichen Vorteil nicht vorenthalten konnte. Wir lesen das Dossier auch. Wir nehmen das auf, was Herr Kranz uns eben riet, nämlich sich die Daten und den Bericht anzuschauen, das haben wir in diesem Falle getan, aber auch das sind wir durchaus gewohnt. Nach meinem Verständnis von Kompensationsmöglichkeiten wäre das Two-Stage-Model methodisch das angemessene. Darüber kann man aber methodisch diskutieren. Wir sehen keine bessere Möglichkeit, der Realität gerecht zu werden, als den Patienten diese Kompensation anzubieten. Das heißt von uns aus, das ist ein deutlicher Vorteil, und für uns wird das der Standard werden, diese Kombination einsetzen zu müssen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Ich habe eine Wortmeldung von Frau Pitura von der KBV. Bitte.

Frau Pitura: Meine Frage richtet sich auch an den pharmazeutischen Unternehmer und schließt an die Frage von Herrn Niemann an. Herr Sindern, Sie sagten gerade, das Cleaning für den 2. Datenschnitt wurde zum Zeitpunkt der regulatorischen Anfrage nicht vorgenommen. In Ihrer Stellungnahme haben Sie argumentiert, dass diese Prozesse, wenn man kein laufendes Cleaning vornimmt, einen Zeitraum von mehreren Monaten einnehmen können. Deshalb wollte ich fragen, warum Sie, auch wenn das Ihrer Auffassung nach kein wesentlicher Informationsgewinn ist – Das IQWiG hat festgestellt, dass entsprechend Modulvorlage für alle erhobenen Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen sind, auch wenn das ursprünglich nur für das OS geplant war. Auch wenn Sie das anders bewerten, warum konnten Sie die Daten nicht nachträglich cleanen – der Datenschnitt ist von Ende Oktober 2023 – sodass das entsprechend der Modulvorlage eingereicht wird?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Sindern, bitte,

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Weil die Einschätzung war, dass die wissenschaftlichen Fragen aufgrund des 1. Datenschnitts zu beantworten sind. Für das OS wurden die Daten noch einmal gecleant, das ist relativ kurzfristig möglich. Aber für die Morbiditäts- und Lebensqualitätsendpunkte ist der 1. Datenschnitt aussagekräftig, so wie ich es begründet habe. Deshalb ist zu dem Zeitpunkt – Vor zwei Jahren stand das nicht im Raum, ob man diesen Datenschnitt cleant. Wir erwarten zum Ende des Jahres den finalen Datenschnitt. Der wird dann natürlich gecleant werden. Zu dem Zeitpunkt, als die Frage anstand, soll man ein Cleaning durchführen, konnten alle Fragen beantwortet werden, die im Raum standen, also zu dem Zeitpunkt, als das IQWiG gesagt hat, der Datenschnitt wird nicht bewertet vor wenigen Wochen. Da hätte man jetzt kein Cleaning durchführen können.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Sindern. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura: Danke schön.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Kranz vom IQWiG hat sich noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Kranz: Ja. Einiges ist schon gesagt worden. Ich möchte noch einmal betonen, dass die Dossievorlagen eindeutig sind. Für den von der EMA angeforderten Datenschnitt sind für alle erhobenen relevanten Endpunkte Auswertungen durchzuführen und vorzulegen. Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Ausnahmen davon gelten nur, wenn von dem aktuellen Datenschnitt kein zusätzlicher Erkenntnisgewinn zu erwarten ist. Es geht in diesem Fall aber um eine 40 Prozent längere Nachbeobachtungsdauer im Vergleich zum 1. Datenschnitt. Ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten stand zu diesem Zeitpunkt noch unter Beobachtung. Es ist also von einem zusätzlichen Erkenntnisgewinn auszugehen, insbesondere bei den patientenberichteten Endpunkten, bei denen der Effekt zum Teil um das statistische Signifikanzniveau herum liegt. Sie haben die betroffenen Skalen in Ihrem Eingangsstatement selbst erwähnt.

Sie beschreiben jetzt in Ihrer Stellungnahme, dass Sie die Daten zu diesem von der EMA angeforderten Datenschnitt schlicht nicht umfassend aufbereitet haben. Wie Frau Pitura gerade gesagt hat, Zeit genug dafür hatten Sie, der Datenschnitt ist vom Oktober 2023. Es war Ihre Entscheidung, für die Nutzenbewertung nicht den relevanten Datensatz vorzulegen, obwohl Ihnen die Anforderungen lange bekannt waren, und die Konsequenz daraus ist ein inhaltlich unvollständiges Dossier.

Ich möchte an dieser Stelle klarstellen, dass es sich hierbei nicht um ein formales Vorgehen des IQWiG handelt, auch wenn uns das in den Stellungnahmen erneut vorgeworfen wird. Die Nutzenbewertung erfolgt auf der Basis des aktuellsten präspezifizierten bzw. von der Zulassungsbehörde angeforderten Datenschnitts, weil dieser den größten Informationsgehalt hat. Das hat nichts mit Formalismus zu tun, sondern es ist schlicht gute

wissenschaftliche Praxis. Daten zu erheben und diese nicht auszuwerten, ist hingegen nicht sinnvoll und schwierig zu begründen.

Ich hätte auch eine Frage: Sie haben gerade den finalen Datenschnitt erwähnt, der für Q4/2025 erwartet wird. Wann stehen diese Daten voraussichtlich zur Verfügung?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Meißner von Johnson & Johnson hat sich gemeldet. Können Sie auch darauf eingehen?

Frau Meißner (Johnson & Johnson): Das kann ich gerne beantworten. Ich würde gerne konkret auf diesen Punkt eingehen, welchen Informationsgewinn man von dem 2. Datenschnitt erwarten konnte, dem Ad-hoc-OS-Update. Wenn wir uns nur die Morbidität konkreter anschauen, als wir das sowieso schon getan haben, würde ich gerne darauf eingehen, dass wir hier mediane Nachbeobachtungszeiten von elf Monaten im Interventions- und zehn Monaten im Kontrollarm haben. Was meinen wir damit genau, wenn wir sagen, die Morbiditätsergebnisse waren schon aussagekräftig und belastbar?

Es ist tatsächlich so, dass wir bei dieser Erkrankung die rapiden Verschlechterungen schon früh sehen, dass die meisten Mediane in den patientenberichteten Endpunkten schon nach drei bis acht Monaten erreicht werden und das im Interventions- und im Kontrollarm sowohl bei Skalen, die einen Vorteil zeigen und die auch keinen Vorteil zeigen. Also wir können hier schon viele Aussagen treffen. Zum 1. Datenschnitt hatten wir hier wirklich Ereignisraten von mindestens rund 50 Prozent bei den Skalen, die signifikant sind, und die gehen bis 80 Prozent. Also sehen wir hier wirklich hohe Ereignisraten. Wie Herr Sindern eingangs gesagt hat, sehen wir nur wenige Zensierungen, die jetzt vor dem Erreichen der Mediane in beiden Studienarmen eingetreten sind.

All das in dem Datenschnitt liegt vor, den wir vollständig im Dossier eingereicht haben. Aus unserer Sicht ist das deshalb belastbar und sollte herangezogen werden, vor allem, weil wir insgesamt ein konsistentes Bild sehen. Wir haben gesagt, wir sehen hier mehrere Vorteile in der Morbidität und Lebensqualität. Die Fachgesellschaften haben das auch angesprochen. Wir sehen das auch in den klinisch relevanten Endpunkten, also im PFS, im Tumorausprechen, und wir sehen es in der Zeit bis zur symptomatischen Progression, dass hier insgesamt ein konsistentes Bild vorliegt, das aus unserer Sicht wirklich belastbar ist.

Zum finalen Datenschnitt können wir sagen, dass das eine ereignisgesteuerte Studie ist und dass wir deshalb nicht ganz genau abschätzen können, wann dieser Datenschnitt tatsächlich gemacht wird. Die aktuelle Schätzung ist, dass das Ende dieses Jahres passieren wird. Das wird jetzt vorbereitet, dass alle Endpunkte über alle Kategorien gecleant werden. Danach können wir den auswerten und die Ergebnisse sehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Meißner. – Herr Kranz, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Kranz: Ja, die Frage ist dahin gehend beantwortet, wann mit den Daten zu rechnen ist. Ich stimme in der Argumentation nicht zu, dass das Erreichen der medianen Zeit ausreichend ist, um davon auszugehen, dass sich an den Ergebnissen nichts mehr tut, sondern das hängt stark davon ab, wie deutlich die Effekte sind, die man bis zu diesem Zeitpunkt beobachtet hat. Wie eben gesagt, da schwanken die P-Werte knapp um das Signifikanzniveau. Das heißt, wenige zusätzliche weitere Ereignisse können dazu führen, dass man hier nachher zu einem anderen Fazit kommt, und das spielt natürlich eine Rolle. Deshalb ist hier von einem höheren Informationsgehalt des späteren Datenschnitts auszugehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? Letzter Aufruf: Weitere Fragen zum Anwendungsgebiet C. – Das ist nicht der Fall. – Der pharmazeutische Unternehmer erhält jetzt die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte in einem Schlusswort zusammenzufassen. Möchten Sie, Herr Dr. Sindern?

Herr Dr. Sinderen (Johnson & Johnson): Ja, das mache ich sehr gerne. Vielen Dank. – Wir haben drei Studien diskutiert, und ich würde sie in der Reihenfolge zum Abschluss noch einmal zusammenfassen, wie wir sie in der Anhörung hatten. Ich glaube, das wichtigste Thema für die erste Studie, die MARIPOSA-Studie, war, ob die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib im Vergleich zu Osimertinib in Abhängigkeit vom Alter unterschiedlich wirkt. Wir haben eingangs die Gesamtschau über alle Analysen vorgestellt, und es zeigt sich kein konsistenter Effekt durch das Merkmal Alter.

Es war ein Thema in der Anhörung, dass es keine biologische Rationale für eine Effektmodifikation gibt. Die Gesamtschau über alle Analysen zeigt, dass die Ereignisse nicht über alle älteren Patienten verteilt vorkommen, sondern sich in der Altersgruppe der 65- bis 75-Jährigen häufen, und sie sind früh im Verlauf der Studie aufgetreten. Die EMA hat sich das auch angeschaut, die ersten sechs Monate in dieser Altersgruppe. Bei der Mehrheit der Fälle ist hier die Progression der Erkrankung als Todesursache dokumentiert oder aufgrund der Art des Ereignisses naheliegend. Ich wiederhole das hier, weil die Altersverteilung der Fälle, bei denen die Progression Grund des Ereignisses war, einem Zufallseffekt unterliegen kann.

Es gibt eine zweite unerwartete Verschiebung in dieser Studie. Das war die Tatsache, dass die älteren Patienten auch im Kontrollarm länger gelebt haben. In der Gesamtschau über alle Analysen zeigt sich daher kein konsistenter Effekt auf die relative Wirksamkeit von Amivantamab. Das in Verbindung mit der Abwesenheit einer biologischen Rationale erlaubt dann zu sagen, dass ein falsch-positiver Effekt in dieser Subgruppenanalyse mit dem Alter jünger oder älter 65 Jahre möglich ist und daher nicht von einer tatsächlichen Effektmodifikation ausgegangen werden kann. Der Vorteil im Gesamtüberleben ist da, und er ist deutlich beim Hazard Ratio von 0,75, ich glaube, der Überlebensvorteil wurde davor gehoben.

Das zweite wichtige Thema zu dieser Studie war die Verträglichkeit von Amivantamab. Die Kombination aus Amivantamab und Lazertinib ist im Vergleich zu Osimertinib ein intensiveres Therapieregime. Wir haben hier insbesondere über die kutanen Nebenwirkungen, über die VTE- und infusionsbedingten Reaktionen gesprochen. Wir haben in weiteren kontrollierten Studien gezeigt, dass sich das Management der Nebenwirkungen effektiv verbessern lässt. Das ist das prophylaktische Hautmanagement, wodurch sich die Anzahl der höhergradigen dermatologischen Ereignisse im Vergleich zum Vorgehen in der Studie MARIPOSA halbieren lässt. Die Studie COCOON hat gezeigt, dass sich Lebensqualitätsskalen durch dieses prophylaktische Hautmanagement im Vergleich zum Vorgehen in der Studie MARIPOSA signifikant verbessern lassen.

Die thromboembolischen Ereignisse können auf den Level der Grunderkrankung gesenkt werden. Das haben wir in der Studie PALOMA 3 zeigen können. In der Studie MARIPOSA 2, das sind die Patienten nach einem TKI und mit Progress – – Ich denke, man kann sagen, dass die Chemotherapie hier als Teil der zVT angesehen werden kann, weshalb die Studie MARIPOSA 2 für die Nutzenbewertung geeignet ist, und die Daten liegen vor. In dem fortgeschrittenen Patientenkollektiv zeigt sich der Zusatznutzen in einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben, und er ist mit einem signifikanten PRO-Vorteil in der Lungenkrebs-Symptomatik verbunden.

Die dritte Studie PAPILLON: Hier haben wir vor allen Dingen über den Datenschnitt gesprochen. Wir haben begründet, warum aus dem vorliegenden 1. Datenschnitt zu allen Endpunktkategorien belastbare Aussagen getroffen werden können. Dabei geht es hier hauptsächlich um die Kategorien der Morbidität und Lebensqualität; denn aus den Informationen zu den späteren Datenschnitten – damit meine ich das OS-Update und den FDA-Sicherheitsdatenschnitt – ist offensichtlich, dass zu diesem späteren Datenschnitt keine neue Information gegenüber dem 1. Datenschnitt vorliegt. Die Patienten mit Exon-20-

Mutation haben frühe Progresse, und die Morbiditäts- und Lebensqualitätsereignisse treten bereits früh im Verlauf der Studie ein.

Im 1. Datenschnitt erreichen die statistisch signifikanten Vorteile der patientenberichteten Endpunkte bereits in beiden Armen die mediane Zeit bis zum Ereignis, und es sind nicht nur vereinzelt signifikante Vorteile, sondern vier signifikante in der Morbidität und ein signifikanter Vorteil in der Lebensqualität. Die Mediane liegen für fast alle Endpunkte deutlich unter der medianen Nachbeobachtungszeit und der medianen Behandlungsdauer im 1. Datenschnitt. Nur sehr wenige Zensierungen erfolgen vor dem Erreichen der Mediane. Das zeigt, dass keine wesentlichen Änderungen des Effektschätzers zu erwarten sind, auch wenn die Patienten noch unter Beobachtung stehen.

Es sind in der Studie PAPILLON bereits viele Ereignisse eingetreten, und ihre Verteilung zwischen den Studienarmen ist deutlich, sodass belastbare Aussagen aufgrund des 1. Datenschnitts gemacht werden können. Die Ereignisdaten liegen hier zwischen knapp 50 und 80 Prozent. Die Vorteile in den PRO zeigen sich in der Lebensqualität, in dem längeren Erhalt der kognitiven Funktionen und in der Morbidität, in der Vermeidung oder Verzögerung von Dyspnoe, Fatigue, Schmerz, Übelkeit und Erbrechen. Konsistent dazu zeigt sich eine deutliche signifikante Verlängerung der Zeit bis zur symptomatischen Progression mit einem Hazard Ratio von 0,6 und einer oberen Grenze des Konfidenzintervalls von 0,93. Daher erlaubt der erste Datenschnitt die Ableitung des Zusatznutzens. Das Dossier ist aus unserer Sicht inhaltlich vollständig, und der Zusatznutzen für die Patienten mit Exon-20-Mutationen in der Studie PAPILLON ist beträchtlich. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Sindern. – Damit sind wir am Ende der Anhörung, die sehr umfassend und intensiv war. Ich darf Ihnen allen herzlich für die Beiträge und die Beteiligung danken, insbesondere den klinischen Experten, die uns heute wieder Rede und Antwort gestanden haben. Dafür vielen Dank. Wir werden im Unterausschuss das Vorgetragene werten und diskutieren, was heute beraten wurde und dann zu entsprechenden Beschlüssen kommen. Vielen Dank für Ihre Teilnahme. Ich darf Ihnen noch einen guten Tag und eine gute Restwoche wünschen. Bis demnächst. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 12:18 Uhr