

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Nintedanib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Mai 2015
von 14.00 Uhr bis 15.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Drechsler
Frau Dr. Gann
Herr Dr. Pfannkuche
Herr Dr. Voß

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

Herr Dr. Bartmus
Frau Dr. Sahakyan

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

Herr Dr. Hartrampf
Frau Plesnila-Frank

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes
Herr Reckmann

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

Frau Dr. Gail
Frau Dr. Morris

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Dr. Wunderle

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.:**

Herr Dr. Dickgreber

Angemeldeter Teilnehmer der **LungenClinic Grosshansdorf GmbH:**

Herr PD Dr. Reck

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Pfizer Deutschland GmbH:**

Frau Buncke
Frau Schmitter

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Nintedanib. Wir beraten heute auf der Basis der IQWiG-Dossierbewertung vom 30. März 2015, das unterschiedliche Zusatznutzen, bezogen auf unterschiedliche Patientenpopulationen, attestiert hat.

Wir sollten uns heute in der Anhörung vor allen Dingen mit der Fragestellung beschäftigen: Ist eine Aufteilung der Gesamtpopulation in Subgruppen mit und ohne Hirnmetastasen sachgerecht? Das ist eine Fragestellung, die für uns von einigem Interesse ist. Dann werden wir uns – das ist Gegenstand mehrerer Stellungnahmen gewesen – mit der Fragestellung zu beschäftigen haben, ob der Subgruppenanalyse, wenn sie denn überhaupt notwendig ist, die nötige statistische Power innewohnt, um daraus am Ende Vorteile oder Nachteile ableiten zu können. Daneben sind alle vom pharmazeutischen Unternehmer und von den Banken zu adressierenden Fragestellungen von Interesse.

Im Stellungnahmeverfahren haben eine ganze Reihe von Stellungnehmern Stellungnahmen abgegeben. Ich will sie an dieser Stelle – anders als bei den beiden vorangegangenen Anhörungen – anführen, weil wir eine ganze Reihe von Stellungnehmern haben. Wir haben zum einen den pharmazeutischen Unternehmer Boehringer, die AIO, die DGHO, die DGP, Herrn Dr. Reck von der LungenClinic Grosshansdorf, der als Studienleiter involviert war, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Roche, Pfizer, Medac, die mit anderen Produkten im Markt sind, MSD und den vfa. Ich begrüße zur heutigen Anhörung – auch das müssen wir feststellen – zunächst einmal Frau Dr. Drechsler, Frau Dr. Gann, Herrn Dr. Pfannkuche und Herrn Dr. Voß von Boehringer, Herrn Dr. Bartmus und Frau Dr. Sahakyan von MSD, Herrn Dr. Hartrampf und Frau Plesnila-Frank von Bristol-Myers Squibb, Herrn Dr. Johannes und Herrn Reckmann von Medac, Frau Dr. Gail und Frau Dr. Morris von Roche, Frau Professor Dr. Kretschmer und Frau Dr. Wunderle von Lilly, Herrn Dr. Dickgreber von der AIO, Herrn Dr. Reck von der LungenClinic Grosshansdorf, Frau Buncke und Frau Schmitter von Pfizer, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO sowie Frau Orben und Herrn Dr. Rasch vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie nochmals.

Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils bei Wortmeldung Name sowie entsendendes Unternehmen oder entsendende Organisation nennen. Wir beginnen nach üblicher Praxis mit einem kurzen einleitenden Statement des pharmazeutischen Unternehmers, in dem auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung eingegangen wird. Wer macht das? – Herr Pfannkuche in bewährter Praxis, bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Vielen Dank, Herr Hecken, für die freundliche Begrüßung und die Erteilung des Wortes. – Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir tauschen uns heute über das Produkt Vargatef mit dem Wirkstoff Nintedanib aus, welches in Kombination mit Docetaxel zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit dem nicht kleinzelligen Lungenkarzinom mit Adenokarzinom-Histologie nach einer Erstlinienchemotherapie eingesetzt wird. Ich denke, es ist wichtig, das Label hier so klar zu benennen.

Bevor ich einige Worte zu dem Produkt und unserer Einschätzung des Zusatznutzens verliere, möchte ich in bewährter Weise gerne kurz meine Kollegen und Kolleginnen vorstellen, die mich heute begleiten. Frau Dr. Drechsler ist bei uns im Bereich Marktzugang und Gesundheitsökonomie verantwortlich für das Frühbewertungsdossier Vargatef gewesen. Frau Dr. Gann ist in der Zentrale mitverantwortlich für das Frühbewertungsdossier Vargatef gewesen.

wortlich für die klinische Entwicklung von Vargatef gewesen. Herr Voß ist bei uns im Hause zuständiger Projektstatistiker. Er hat an dem Frühbewertungsdossier maßgeblich mitgearbeitet.

Nintedanib ist ein Tyrosinkinaseinhibitor, der eine dreifache zielgerichtete Angiogeneseblockade ermöglicht. Er hemmt damit die Neubildung der Blutgefäße im Tumor über verschiedene alternative Signalwege. Dass sich aus diesen pharmakologischen Überlegungen heraus ein patientenrelevanter Zusatznutzen zeigt, zeigt die LUME-Lung-1-Studie, unsere Zulassungsstudie, die wir auch zur frühen Nutzenbewertung vorgelegt haben. Hier zeigt sich, dass wir mit einer Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um 2,3 Monate von 10,3 auf jetzt 12,6 Monate in Kombination mit Docetaxel in einer Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen NSCLC erstmals seit fast zehn Jahren einen signifikanten Überlebensvorteil in diesem Anwendungsgebiet erreichen konnten.

Aus dieser klinisch relevanten Verlängerung des Gesamtüberlebens zusammen mit einer Verbesserung auch in weiteren patientenrelevanten Endpunkten wie dem PFS, der Krankheitskontrollrate, der Symptomatik, hier der Schmerzen in Arm und Schulter, auch im Hinblick auf die Lebensqualität, im Hinblick auf den globalen Gesundheitszustand und die kognitive Funktion bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen resultiert nach den Anforderungen der AM-NutzenV ein aus unserer Sicht beträchtlicher Zusatznutzen für Nintedanib.

Der vorliegenden Nutzenbewertung des IQWiG stimmen wir insofern zu, dass wir beide einen Zusatznutzen für Nintedanib feststellen konnten. Wir haben heute zwei Hauptthemen – wo wir vom IQWiG abweichen –, die wir mit Ihnen diskutieren wollen. Das eine ist die Betrachtung von Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen. Unserer Ansicht nach ist es nicht adäquat, diese Patientengruppen separat zu betrachten. Der zweite Punkt ist der Umgang mit Responderanalysen. Sie haben unserer Ansicht nach signifikante und patientenrelevante Verbesserungen angezeigt, die bei der Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen sind.

Ich führe den ersten Punkt etwas weiter aus, die separate Betrachtung von Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen. Ergänzend möchte ich sagen, wir haben in unserer Stellungnahme dargelegt, dass man die Gesamtpopulation der Patienten mit Adenokarzinom betrachten sollte. Hintergrund ist, dass es verschiedene methodische und inhaltliche Aspekte gibt, die dafür sprechen, dass es sich hier um einen Zufallsbefund in der doch sehr kleinen Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen handelt.

Zum zweiten Punkt, den Responderanalysen, möchte ich kurz anführen, dass in der LUME-Lung-1-Studie signifikante und patientenrelevante Verbesserungen anhand eines akzeptierten Responsekriteriums gezeigt worden sind und dass bei dieser Analyse die unterschiedlichen Beobachtungsdauern eingeflossen und berücksichtigt worden sind. Aus diesen Gründen halten wir es für sachgerecht, an dieser Stelle die entsprechenden Analysen bei der Nutzenbewertung zu berücksichtigen, gerade vor dem Hintergrund des natürlichen Verlaufs der Erkrankung.

Zusammenfassend – ich möchte es auch an dieser Stelle kurz halten – handelt es sich bei Vargatef um ein Arzneimittel, welches einen Zusatznutzen in verschiedenen Dimensionen zeigen kann, zum einen bei der Mortalität, aber auch der Morbidität und der Lebensqualität. Wenn wir uns die unerwünschten Ereignisse anschauen, sehen wir keine statistisch signifikanten Unterschiede. Gleiches gilt für Therapieabbruch aufgrund von Nebenwirkungen und die schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender, nach diesen einleitenden Worten würde ich, wenn Sie es erlauben, gerne an Frau Gann und Herrn Voß abgeben, die zu den Punkten, die ich aufgeworfen habe, Details bringen können und das deutlich besser erklären können als ich. Wenn Sie erlauben, würde ich gerne übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gann.

Frau Dr. Gann (Boehringer): Ich möchte gerne ergänzend hinzufügen, dass die Patienten mit Hirnmetastasen aus klinischer Sicht eher eine etwas schlechtere Prognose haben und wir deshalb beim Design der Studie LUME-Lung-1 von vornherein darauf geachtet haben, dass Patienten mit und ohne Hirnmetastasen als Stratifikationsfaktor eingefügt werden, sodass wir damit weitgehend sicherstellen können, dass die Anzahl der Patienten mit und ohne Hirnmetastasen in beiden Behandlungsarmen gleichmäßig verteilt ist.

Wichtig zu betonen an dieser Stelle ist vielleicht, dass wir nicht davon ausgegangen waren, dass es einen unterschiedlichen Effekt von Vargatef auf Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen geben könnte. Es gibt hierfür keine biologische Rationale. Denn der Effekt von Nintedanib/Vargatef ist der, dass die Blutgefäßneubildung reduziert wird und damit die Gefäße, die den Tumor mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgen, reduziert werden. Dieser Effekt selbst wird im Gefäßbett durch einen inhibitorischen Effekt auf die Gefäßwandzellen selbst hervorgerufen. Das heißt, um diesen Effekt zu entfalten, braucht Vargatef nicht die Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Damit gibt es keine biologische Rationale, warum im Hirn Vargatef weniger wirken sollte.

Weiterhin würde ich gerne hinzufügen, dass vonseiten der Sicherheit die Patienten mit Hirnmetastasen keinen Unterschied gezeigt haben bezüglich der Verträglichkeit von Vargatef. Insbesondere haben wir keine Fälle von intrazerebralen Blutungen beobachten können.

Zuletzt, wie von Herrn Pfannkuche schon erwähnt: Die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen ist sehr klein. Wir reden hier von 49 Patienten. Das entspricht 7,4 Prozent der Patienten mit Adenokarzinom-Histologie. Die EMA hat im EPAR darauf hingewiesen, dass sie möglicherweise einen fehlenden Effekt auf diese Patienten sieht, hat aber direkt eingeräumt, dass die Patientenzahl so klein und die Konfidenzintervalle so weit sind, dass es zu keiner getrennten Betrachtung dieser Gruppe geführt hat. – Hier möchte ich gerne an Herrn Voß von der Statistik weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Wie schon erwähnt, war die Subgruppe der Patienten mit Hirnmetastasen sehr klein und das Konfidenzintervall von dem Behandlungseffekt auf das Gesamtüberleben dementsprechend breit. Daher lassen sich kaum zuverlässige Aussagen treffen. Wenn man sich das genau anschaut, sieht man, das Konfidenzintervall der Patienten mit Hirnmetastasen enthält sowohl den Behandlungseffekt als auch das komplette Konfidenzintervall der Patienten ohne Hirnmetastasen. Daher lassen sich unterschiedliche Effekte in den Subgruppen daraus nicht ableiten. Das sieht man auch daran, dass Hinweise auf Effektmodifikationen festgestellt wurden. Der Interaktions-p-Wert war 0,125. Das ist genau ein Achtel. Wir haben in dem Frühbewertungsdossier genau acht Subgruppen präsentiert. Auch wenn man keinerlei Effekte in den Subgruppen erwarten würde und erwarten würde, dass Vargatef konsistent in allen Subgruppen gleich wirken würde, würde man bei acht durchgeführten Subgruppen eben genau das erwarten, dass man einen Interaktions-p-Wert sieht, der $< 0,125$, also ein Achtel, ist.

Bei einer Gesamtschau über die Subgruppen sind wir der Meinung, dass man einen konsistenten Effekt sieht und in der Gesamtpopulation der Adenokarzinompatienten einen Überlebensvorteil gezeigt hat. Auf einen möglichen Zufallsfund deutet auch hin, dass wir bei weiteren Wirksamkeitsendpunkten für Vargatef einen signifikanten Vorteil zeigen konnten. Das eine war das PFS, das andere waren die klinisch relevanten Verbesserungen der Lebensqualität und Symptomatik. Dort haben wir auch konsistente Effekte für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen gesehen. Insbesondere bei der Verbesserung der Lebensqualität anhand des globalen Gesundheitsstatus und der kognitiven Funktion haben

wir signifikante Verbesserungen gesehen, wo wir einen Zusatznutzen für Vargatef sehen. Das war konsistent in der Gesamtpopulation, bei Patienten mit und ohne Hirnmetastasen.

Dabei ist zu beachten, dass bei diesen Analysen geschaut wurde, ob im Mittel über den Studienverlauf eine Verbesserung gegenüber dem Ausgangswert der Studie erreicht wurde. Das heißt, ein Patient, der kürzer in der Studie ist, ging vielleicht mit zwei Fragebögen in die Analyse ein. Ein Patient, der länger in der Studie war, gegebenenfalls mit fünf. Das heißt, die unterschiedliche Beobachtungsdauer wurde berücksichtigt. Wenn man sich überlegt, dass wir hier generell eine progrediente Erkrankung haben, dann würde man auf lange Sicht eine Verschlechterung der Lebensqualität über die Zeit erwarten. Das heißt, wenn wir die Patienten länger beobachten, ist es sogar eher schwerer, eine Verbesserung der Lebensqualität zu sehen. Das heißt, aus unserer Sicht sind die Analysen sogar konservativ, weil wir im Vargatef-Arm eine längere Beobachtungsdauer hatten. Trotzdem konnten wir bei diesen zwei Endpunkten, im globalen Gesundheitsstatus und in der kognitiven Funktion, Vorteile zeigen, die aus unserer Sicht ein Zusatznutzen für Vargatef sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Voß. Das war es als Einleitung? – Dann Blick in die Runde: Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank für die Einleitung. Ich würde gerne zunächst auf den Punkt der Subgruppenbildung bezüglich Hirnmetastasen kommen und da die beiden Punkte Methodik und medizinische Rationale trennen.

Zunächst zur Methodik. Das Entscheidende für die unterschiedlichen Aussagen zu den Subgruppen ist nicht die Betrachtung des Effekts in der Subgruppe selbst mit dem zugehörigen Konfidenzintervall, sondern das Entscheidende ist zunächst erst einmal die Frage – das ist das übliche Vorgehen bei Subgruppenanalysen –, ob ein Interaktionstest positiv ausfällt oder nicht. Das, was Sie eben gesagt haben, Herr Voß, dass man in acht solchen Fällen in dieser Konstellation rein zufällig schon ein Ergebnis sehen würde, ist nicht richtig. Der Interaktionstest hat eine nur sehr geringe Power. Ich vermute, dass Sie das wissen. In einer Situation, gerade wie sie hier gegeben ist, mit einem Verhältnis von circa 8 versus 92 Prozent der Patienten, haben Sie eine noch viel geringere Power, um überhaupt einen Interaktionstest positiv anschlagen zu sehen. Das heißt, die Tatsache, dass Sie hier eine kleine Gruppe mit einer großen Imbalance der Gruppengröße haben und trotzdem der Interaktionstest positiv ist, ist sogar eher ein Signal dafür, dass hier tatsächlich eine Interaktion vorliegt. Die Interaktion ist auch qualitativ, weil die Effekte auf unterschiedlichen Seiten liegen, im einen Fall eher positiv im anderen Fall eher negativ. Das heißt, rein methodisch gibt es überhaupt keinen Grund, zu sagen: Die Gruppe ist klein, und deswegen ist das ein irrelevanter Befund. Das ist nicht richtig. Es gibt Beispiele sogar in dieser Indikation. Bei Afatinib gab es eine ähnliche Gruppengröße mit der Mutation. Selbstverständlich war das eine relevante Interaktion, selbstverständlich ist die im Beschluss des G-BA auch abgebildet worden.

Davon abtrennen muss man die medizinische Rationale. Das kann man diskutieren. Nur stellt sich für mich die Frage: Wir haben ja nicht die individuellen Patientendaten. Das heißt, wir haben nicht die Subgruppenanalyse erfunden. Diese Subgruppenanalyse ist vielmehr aus einer Studienplanung hervorgegangen, die Sie vorgenommen haben. Sie hatten vorab – das haben Sie erwähnt, Frau Gann – ein Stratifizierungsmerkmal. Sie haben aber auch geplant, Subgruppenanalysen nach diesen Stratifizierungsmerkmalen durchzuführen. Die haben Sie auch entsprechend vorgelegt. Das werden Sie nicht aus Spaß gemacht haben. Was war Ihre Rationale bei der Studienplanung, eine Subgruppenanalyse für Patienten mit und ohne Hirnmetastasen vorzulegen?

Vielleicht nochmals, um die Ergebnisse zu betrachten: Was Sie hier sehen, ist, dass Sie in der Vergleichsgruppe unabhängig von den Hirnmetastasen ein medianes Überleben sehen, bei aller Vorsicht aufgrund der Gruppengrößen, von etwa 10 bis 11 Monaten, dass Sie aber erhebliche Unterschiede im medianen Überleben unter Nintedanib sehen. Der Effektunterschied, den Sie innerhalb der Studie sehen, ist durch unterschiedliche Auswirkung von Nintedanib bedingt. Sie sehen unter Nintedanib bei Patienten mit Hirnmetastasen ein medianes Überleben von gut 6 Monaten, und Sie sehen unter Nintedanib in dem Arm der Patienten ohne Hirnmetastasen ein Überleben von 13 Monaten. Sie haben also den Faktor 2, bei aller Vorsicht. Es ist mir schon klar, dass man hier methodische Vorsicht walten lassen muss. Nur sehen Sie in der Vergleichsgruppe eigentlich keinen wesentlichen Unterschied bei Patienten mit und ohne Hirnmetastasen. Aber Sie sehen diesen erheblichen, deutlichen Unterschied bei Patienten mit Nintedanib.

Es ist auch nicht so, Herr Voß, wie Sie eben gesagt haben, es würde sich nirgendwo anders bei Wirksamkeitsendpunkten zeigen. Richtig ist, diese Effektmodifikation zeigt sich nicht bei Wirksamkeitsendpunkten, wo Nintedanib einen Vorteil hat, es zeigt sich aber sehr wohl bei Symptomen, die Sie erhoben haben, Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust, ein Nachteil für Patienten mit Hirnmetastasen und eben nicht für Patienten ohne Hirnmetastasen. Das heißt, Sie haben nicht nur einen singulären Befund in einem Endpunkt, sondern Sie haben Befunde über mehrere Endpunkte. Insofern halten wir es zunächst erst einmal – deswegen haben wir die Bewertung auch so geschrieben – für sachgerecht – wie gesagt, die Gruppengröße ist überhaupt kein Argument dafür, im Gegenteil –, diese Unterscheidung nach Hirnmetastasen vorzunehmen.

Ich schlage vor, zunächst diesen Punkt zu diskutieren, weil der Punkt Responderanalysen separat sinnvoller zu diskutieren ist.

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

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich würde mit den statistischen Themen anfangen und zum medizinischen Hintergrund an Frau Gann übergeben.

Ich stimme dem voll und ganz zu, dass der Interaktionstest eine geringe Power hat. Ich komme aus der Sicht vom Typ-1-Fehler, von falsch positiven Befunden. Das ist bei dieser kleinen Fallzahl schwer zu beurteilen. Ich sehe auch, dass es für Sie – für alle – eine Herausforderung ist, bei diesen Subgruppenanalysen über viele Endpunkte das Ganze zu bewerten. Richtig ist trotzdem, dass man auch bei keinerlei Subgruppeneffekten durch reinen Zufall das beobachten würde. Also ist das, was ich gesagt habe, nicht falsch. Es kommt darauf an, von welcher Seite man draufschaut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser, Sie schauen von der anderen Seite drauf.

Herr Dr. Kaiser: Wenn Sie dieses Argument heranziehen, müssen Sie sich fragen, ob Sie überhaupt in einem der hier berichteten Endpunkte von einem nachgewiesenen statistischen Unterschied zugunsten von Nintedanib ausgehen können. Denn dieses Multiplizitätsproblem haben Sie natürlich sofort bei dem ersten Endpunkt. Das war nicht der primäre Endpunkt, der geplant war, das Gesamtüberleben, sondern der primäre Endpunkt war das PFS. Jetzt können Sie sich natürlich fragen: Haben Sie überhaupt einen unter den von Ihnen angegeben Multiplizitätsproblemen nachgewiesenen statistisch signifikanten Unterschied zu dem Gesamtüberleben, haben Sie das auch bei Symptomen etc.? Mit diesem Problem gehen Sie grundsätzlich in einer solchen Bewertung um.

Ich glaube, man muss ein bisschen aufpassen mit diesem Argument. Man kann es nicht nur für die Dinge heranziehen, die für das eigene Präparat negativ sind, und für die Dinge, die für das eigene

Präparat positiv sind, ignorieren. Eines von beidem kann man nur machen, entweder multipliziert das ein Problem, dann werden Sie aber in der frühen Nutzenbewertung an vielen Stellen keine Aussage treffen können, oder man muss mit dem Multiplizitätsproblem umgehen. Zum Umgang an dieser Stelle einfach der Hinweis: Der Interaktionstest hat eine sehr geringe Power, der Typ-1-Fehler ist also ein seltenes Phänomen. Insbesondere ist er ein seltenes Phänomen in der Situation der imbalancierten Gruppen von circa 10 versus circa 90 Prozent. Da ist die Power des Interaktionstests noch einmal viel geringer. Mein entscheidender Punkt an dieser Stelle ist, dass das Argument, die Gruppe ist klein, kein methodisch vernünftiges Argument ist, sondern im Gegenteil eher dazu führt, dass der Test eine geringe Power hat und, wenn er anschlägt, das sogar ein stärkeres Signal ist. Das ist mein Punkt, den ich an dieser Stelle bringen wollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Voß, dazu noch einmal.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich glaube, meine Kollegin Frau Gann wollte dazu aus medizinischer Sicht etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist mir egal. Wer möchte?

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich wollte nur noch sagen: Ich verstehe, das Multiplizitätsproblem existiert hier; nur, bei den anderen Endpunkten gleicht es sich im Mittel aus. Bei den Interaktionstests kann es in die eine oder andere Richtung ausgehen. Bei den Interaktionstests wird die Subgruppe geteilt. Das ist meine Sicht der Dinge. Aber ich würde an Frau Gann weiterleiten, die die medizinischen Sachen machen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gann.

Frau Dr. Gann (Boehringer): Ich würde gerne auf das von Ihnen angesprochene Thema mit Übelkeit und Erbrechen eingehen. Übelkeit und Erbrechen ist ein Symptom von Patienten mit Hirnmetastasen. Durch den erhöhten Hirndruck leiden diese Patienten an Übelkeit und Erbrechen, und damit verschleiert sich hier ein wenig die Nebenwirkung, die wir durch Nintedanib/Vargatef in jedem Fall sehen. Zur Symptomatik durch die Hirnmetastasen: Initial war das eine Überlegung, weswegen wir, wie eingangs schon erwähnt, die Hirnmetastasen, das Vorhandensein oder Fehlen, als Stratifikationsfaktor aufgenommen haben, um eine Gleichverteilung in beiden Armen zu haben, weil wir das versuchen wollten zu differenzieren. Aber natürlich lässt sich beim einzelnen Patienten mit einer Hirnmetastase schwer auseinanderdividieren: Ist das jetzt die Hirnmetastase, die in irgendeiner Form problematisch wird, oder ist es die Nebenwirkung von Nintedanib? Insofern hier der Versuch, das in den Armen zumindest gleichzuveteilten.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns intensiv mit dem Thema der Hirnmetastasen beschäftigt. Es wurde eben schon gesagt, es gibt eine biologische Rationale, es gibt – darauf will ich hinaus – eine historische Rationale. Als Bevacizumab aus einer ähnlichen Klasse auf den Markt kam, gab es damals ein Blutungsproblem und eine Diskussion dazu. Es gab die Diskussion, ob bestimmte Tumore bei der Lunge, Plattenepithelkarzinom, eher bluten, und es gab anfänglich die Idee, ob es potenziell mehr Hirnblutungen gab. Bei Zulassung von Bevacizumab gab es noch einen Hinweis darauf, dass es so ist. Das ist später von der EMA zurückgenommen worden, als in einer großen Metaanalyse herauskam, dass das Risiko für Blutungen sehr gering war. Damals haben nur 7 von über 500 Patienten geblutet. Das heißt, wir sind hoch sensitiv, wenn eine solche Analyse vom IQWiG kam, und

dachten, ob vielleicht wieder etwas da ist, was wie ein Substanzklasseneffekt aussehen könnte. Das ist bei Bevacizumab herausgenommen; ich glaube, dass es nicht mehr da ist. Aber ich glaube, das ist der Grund, warum wir so auf dieses Thema angesprungen sind und es so empfindlich angeschaut haben. Wir denken nach Durchsicht der Daten inzwischen auch, dass die Gruppen sehr klein sind. Ganz konkret ist es so, dass in der behandelten Gruppe 26 Patienten waren. Davon sind 24 Patienten verstorben gewesen, 2 lebten noch. In der Placebogruppe lebten noch 5. Es sind also 3 Patienten, die den gesamten Unterschied machen. Das finden wir zu dünn, um daraus eine Ableitung zu machen.

Das letzte Argument hatten Sie gerade schon gebracht. Übelkeit und Erbrechen sind ein typisches Zeichen von Hirnmetastasen. Progrediente Hirnmetastasen machen Hirndruck, Patienten fallen auf durch Übelkeit und Erbrechen. Deswegen ist es kein unabhängiges Zeichen.

Wir denken, dass man das beobachten muss. Wir finden, dass es zu dünn ist, wegen der kleinen Unterschiede, um daraus einen signifikanten Unterschied zu berechnen.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte nur zum letzten Punkt antworten. Wenn Sie sich die Daten anschauen, dann sehen Sie, dass in der Vergleichsgruppe die Rate der Patienten mit Übelkeit und Erbrechen und Appetitlosigkeit sowohl bei den Patienten mit als auch bei den Patienten ohne Hirnmetastasen um 50 Prozent liegt, bei den Patienten ohne Hirnmetastasen sogar noch ein wenig höher als bei den Patienten mit Hirnmetastasen, dass der Unterschied, den wir hier sehen, zuungunsten von Nintedanib alleine durch einen Anstieg von Übelkeit und Erbrechen und einen Anstieg von Appetitlosigkeit unter Nintedanib bedingt ist. Wenn Ihr Argument so stimmen würde, das sei ein Symptom von Hirnmetastasen, würden Sie auch in der Vergleichsgruppe erheblich geringere Raten für die Patienten ohne Hirnmetastasen sehen. Das ist durch die Daten nicht gestützt, auch wenn es in der Theorie sinnvoll sein mag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Bitte schön, Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Das Thema, zu dem ich eigentlich fragen wollte, hat Herr Professor Wörmann schon beantwortet, nämlich wie häufig Hirndruck bei ZNS-Metastasen, bei diesem Patientenkollektiv auftritt. Denn mir kam der gleiche Gedanke, dass das möglicherweise sowohl ein Safety-Parameter als auch ein Parameter für mangelnde Wirksamkeit ist. Jetzt habe ich das so verstanden, dass es in dem Patientenkollektiv so auftritt. Es muss ja nicht sein, auch wenn es das theoretisch kann, dass Hirndrucksymptomatik durch ZNS-Metastasen viel eher auftritt.

Die zweite Frage. Es ist richtig, was Sie gesagt haben, Herr Kaiser, dass da ein Unterschied ist. Die Hirndrucksymptomatik ist nicht gleichmäßig verteilt – das haben Sie eben praktisch gesagt –, sondern sie tritt stärker auf, wenn ich das richtig verstanden habe, im Nintedanib-Arm und im anderen nicht. Insofern dürfte es nicht nur ein Symptom der Grundkrankheit sein. Ich kann das jetzt nicht so ganz zusammenbringen. Es darf keine Doppelbewertung geben. Wir haben eine relativ kleine Gruppe. Wir haben eine Effekturnkehr bei den Patienten mit ZNS-Metastasierung, aber das Konfidenzintervall geht über die 1 hinaus. Das haben Sie nicht als Nachteil bewertet. Dann ist die Frage: Gibt es zusätzliche Nachteile, wo man sagen kann, es gibt einen Schaden? Da haben Sie insbesondere Übelkeit und Erbrechen neben Diarrhö genannt, die sowieso bei allen auftritt. Mein Gedanke war eigentlich bei dieser Frage an Professor Wörmann: Haben wir eine Doppelerfassung? Zählen wir etwas, was möglicherweise in dieser Gruppe – ob es ein systematischer Effekt bei den ZNS-Metastasen ist oder nicht, darüber herrscht keine Einigkeit; dazu will ich jetzt nichts sagen – eben doch eine Effekturnkehr

war, die möglicherweise zu verstärkter Hirndrucksymptomatik geführt hat? Das ist sozusagen die Frage, die sich mir stellt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich das weitergeben? Ich glaube, dass Herr Reck dazu etwas sagen sollte. Von meiner Seite aus ist das ein überlappende Effekt. Aber Herr Reck kennt die Patienten noch besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reck.

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Ich habe mir die Daten sehr genau angesehen. Letztendlich habe ich diese Überlappung bei den Patienten nicht gesehen. Wir haben uns das sehr genau angeschaut. Letztendlich kann ich das so nicht bestätigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Zum Teil sind meine Fragen schon beantwortet worden. Herr Reck, vielleicht noch einmal an Sie, zur Größe der Hirnmetastasen. Es ist vielleicht so ein bisschen das Problem, dass zu Beginn einer Therapie mit diesem Medikament die Hirnmetastasen etwas schneller größer werden, weil da die Angiogenese im Gehirn anders abläuft, als wir uns das im Allgemeinen vorstellen. Ist im Follow-up die Hirnmetastasengröße bestimmt worden, oder war die Lokalisation eine andere, dass die eine größere Hirndrucksymptomatik gemacht hat? Bei dieser kleinen Gruppe können vier oder fünf Fälle plötzlich ein ganz anderes Problem darstellen. Ist das unter diesem Aspekt betrachtet worden?

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Es ist so, dass der primäre Endpunkt der Studie die Dauer des progressionsfreien Überlebens war. Das heißt, die Tumorlokalisationen sind sehr genau betrachtet worden bei Einschluss in die Studie und im Follow-up, das heißt, unter der Therapie wurden, wenn Hirnmetastasen nachweisbar waren, auch diese Hirnmetastasen evaluiert. Das, was man gesehen hat, war keinesfalls eine firmierte Rate an Progression unter der Therapie mit Nintedanib, im Gegenteil. Wir haben, gerade was die Tumorstabilisierung angeht, einen positiven Effekt unter der Therapie mit Nintedanib gesehen. Es war auch so, dass sowieso nur Patienten mit zu Anfang asymptomatischen ZNS-Metastasen in diese Studie aufgenommen werden konnten. Dass also quasi eine Vergrößerung der Hirnmetastasen oder ein komplikationsträchtiger Effekt unter der Therapie mit Nintedanib beobachtet wurde, das kann ich nicht bestätigen. Das wurde durch das Design der Studie und das Schema der Responseerhebung komplett ausgeschlossen.

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

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe eine Frage zu der Subgruppeneinteilung nach Zeit seit Beginn der Erstlinientherapie. Das haben wir in der Nutzenbewertung gar nicht weiter betrachtet gesehen. Ich habe vor allem an die Fachgesellschaften die Frage, inwiefern diese Einteilung Sinn macht, inwiefern eine stärkere Betrachtung im Hinblick auf die Zeit seit Beginn der Erstlinientherapie Sinn macht, wie Sie das sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da haben wir uns untereinander gestritten. Vielleicht hat Herr Reck eine andere Meinung. Das diskutiere ich auch gerne aus. Der Hintergrund ist der, dass wir in dieser Entität seit Jahren kein neues Medikament haben, das wirksam ist. Wir würden besonders gerne ein aufwendiges Medikament, auch wenn es gewisse Nebenwirkungen hat, den Patienten geben, die besonders davon profitieren. Wenn man zum Beispiel sagen könnte, die, die eine kurze Erstremission haben, profitieren besonders, wäre das schon sehr attraktiv, während man das einer anderen Gruppe vielleicht nicht oder später geben würde.

Ich finde diese 9 Monate schwierig, weil sie zwar mit demselben Präparat, aber mit einer in einer anderen Studie erhobenen Grenze umgesetzt wurden, von LUME-Lung 2 auf die LUME-Lung-1-Studie. In keiner anderen Unterabteilung beim Lungenkarzinom machen wir das so. Diese 9 Monate sind nicht bei Pemetrexed, bei keinem Chemotherapeutikum, bei sonst keiner Substanz üblich. Deswegen finden wir es ganz schwierig, sozusagen eine eigene Regel für ein Medikament zu erstellen, selbst wenn es aus einem übergeordneten Gesichtspunkt so ist. Deswegen haben wir das kritisiert und würden eher denken, dass man das nicht machen sollte. Wir finden es am Ende ganz schwierig, einem Patienten, der vielleicht 9,1 Monate gebraucht hat, zu sagen: Bei dir bringt es nichts, und zu dem, der 8,9 Monate gebraucht hat: Bei dir bringt es etwas. Das ist wie mit den Altersgrenzen. Das finden wir ganz problematisch. Ich habe aber erkannt – wir haben es auch mit dem Oberarzt von Herrn Reck intensiv diskutiert –, dass es dazu legitim eine andere Meinung als unsere gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich schmunzle über die legitime andere Meinung. Heute haben wir sehr schöne Dinge hier. Das ist recht unterhaltsam. – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Um die Überlegung von Herrn Wörmann zu stützen und zu beschreiben, warum wir die Ergebnisse der Subgruppenanalysen nicht herangezogen haben. Dieses Kriterium war in der Studie nicht vorab definiert. Das heißt, wenn man jetzt mit einer Analyse herangeht und diesen Trennwert vorher nicht definiert hat, sondern sich jetzt einen Trennwert wählt, stehen wir als eine bewertende Institution vor der Situation, dass der Trennwert aus diesem oder jenem Grund gewählt worden sein könnte. Das heißt, man kann – ich will das keinem unterstellen, aber es ist natürlich grundsätzlich eine Überlegung – fragen: Ist eine solche Analyse verzerrungsanfällig oder nicht, wenn Sie einen solchen kategoriellen Trennwert haben mit < 9 Monate? Sie hätten genauso gut < 6 oder < 12 Monate nehmen können, je nachdem, wie das Ergebnis ist. Das ist für uns ein Grund, dass dieses Ergebnis so verzerrungsanfällig ist. Wir haben kein Problem mit nachträglich durchgeführten Analysen zum Beispiel beim Geschlecht. Es ist klar, es ist egal, ob man das vorher oder hinterher definiert, bei der Frage: Ist das verzerrungsanfällig oder nicht mit dem Trennwert, den Sie gebildet haben? Deswegen ist das für uns so verzerrungsanfällig, dass wir diese Analysen nicht für aussagekräftig halten, ganz unabhängig von den inhaltlichen Gesichtspunkten von Herrn Wörmann, die ich nachvollziehen kann.

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

Frau Dr. Drechsler (Boehringer): Frau Müller, ich wollte auf Ihre Frage von vorhin kurz eingehen, weil Sie eine Doppelerfassung angedeutet haben. Schauen wir uns die Patientengruppen mit und ohne Hirnmetastasen an. Erstens ist es so, dass wir beim Gesamtüberleben nur einen Hinweis auf Interaktion haben. Herr Kaiser hatte gesagt, es sei ein positiver Interaktionstest. Aber es ist ein nicht signifikanter Interaktionstest, das heißt, die Interaktion liegt zwischen 0,05 und 0,2. – Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist, dass wir einen Beleg auf Interaktion sehen. Das hat Herr Kaiser auch schon angedeutet: Übelkeit und Erbrechen und Appetitverlust. Das ist aber nur bei den Symptomendpunkten,

die über die Fragebögen erhoben worden sind. In den Nebenwirkungskategorien, die wir im Dossier auch dargestellt haben, haben wir keinerlei Hinweise, dass wir hier signifikante Effekte haben. – Das ist der eine Punkt.

Wenn man sich die negativen Effekte über die Symptom- und Lebensqualitätsbögen anschaut, Übelkeit, Erbrechen und Appetitverlust, dann ist es für uns auch ganz wichtig, dass man die positiven Aspekte, die Responderanalyse, die wir schon mehrfach erwähnt haben, berücksichtigt, weil wir hier signifikante positive Effekte haben, unabhängig davon, ob die Patienten Hirnmetastasen haben oder nicht, bei Schmerzen allgemein, bei der kognitiven Funktion, also bei der Lebensqualität und auch beim globalen Gesundheitsstatus. Damit sehen wir hier auch positive Effekte. – Das wollte ich auf Ihre Frage hin nur noch anmerken.

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

Frau Dr. Gann (Boehringer): Ich wollte gerne auf diese 9 Monate eingehen. Zunächst, denke ich, ist es ganz wichtig, festzuhalten, dass wir in der Gesamtpopulation von den Patienten mit Adenokarzinom-Histologie einen signifikanten Überlebensvorteil von 2,3 Monaten auf insgesamt 12,6 Monate sehen. Innerhalb dieser Gruppe scheinen die Patienten, die einen frühen Progress haben, einen besonders guten relativen Effekt zu haben. Die Patienten, die Herr Professor Wörmann anspricht, haben insgesamt eine schlechtere Prognose, je früher sie auf die Erstlinientherapie progredient werden. Wir haben hier gerade bei diesen Patienten einen relativ höheren Effekt von Vargatef gesehen, wenn es mit Docetaxel kombiniert wird. Der biologische Hintergrund hierfür mag sein, dass der Tumor von Patienten mit einem schnelleren Progress noch hypoxischer ist, mehr Sauerstoff braucht und deswegen empfindlicher auf die Reduktion der Neubildung von Blutgefäßen reagiert.

Die 9 Monate – wenn ich das noch kurz ausführen darf – stammen aus der zweiten Studie, der LUME-Lung 2, die eine sehr ähnliche Studie gewesen ist, nur dass da der Kombinationspartner Pemetrexed gewesen ist. Wir hatten hier eine sehr genaue Analyse gefahren und haben hier zunächst diesen Einfluss von Vargatef auf Patienten mit einem frühen Progress gesehen. Es sind relativ umfangreiche statistische Analysen, die diesen Cut-off von 9 Monaten gezeigt haben. Ich gebe Ihnen völlig recht, dass das eine umfangreiche statistische Analyse war und dass es klinisch nicht ganz in das Bild passt, das wir bisher als frühen Progress sehen. Aber was hier wichtig ist, denke ich, ist, dass wir das als Kontinuum sehen. Das heißt, je schneller der Patient progredient wird, desto höher ist der relative Benefit, insbesondere – das ist eine explorative Analyse – die Patienten, die auf die Erstlinientherapie überhaupt nicht ansprechen, die auf die Erstlinientherapie refraktär sind, haben tatsächlich den besten relativen Effekt. Da verlängert sich das mediane Überleben von 6,3 auf 9,8 Monate. Das heißt, wir haben hier einen Überlebensvorteil im Median von 3,5 Monaten. Ich denke, das stützt auch das, was Sie sagen, dass man sich gerade für die Patienten freut, eine Therapiemöglichkeit zu haben. Das ist eine explorative Analyse; da haben Sie völlig recht. Es sind nicht diese 9 Monate. Wir hatten diesen Cut-off aus statistischen Überlegungen von LUME-Lung 2, aber wir sehen das Kontinuum: Je früher der Progress stattfindet, desto höher ist der relative Benefit.

Abschließend noch ein Wort. In der REVEL-Studie zu Ramucirumab haben sich die Kollegen von Lilly das angeschaut und sehen tatsächlich auch einen höheren Benefit bei den Patienten, die innerhalb von 9 Monaten einen Progress haben. Somit sind diese Analysen mit einer anderen Substanz validiert, so wie wir das sehen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Dickgreber.

Herr Dr. Dickgreber (AIO): Herzlichen Dank. – Auch noch einmal zu dem Thema hinsichtlich des früheren Progresses aus unserer Sicht. Es ist ganz wesentlich, hier noch einmal festzustellen: Natürlich ist der Zeitpunkt 9 Monate – was machen wir mit denen, die 9,1 Monate haben, was Herr Professor Wörmann schon angesprochen hat? – etwas, was in der klinischen Praxis sicherlich nicht das Entscheidende ist. Das entscheidende Kriterium in der klinischen Praxis ist sicherlich, dass wir bei den früh progredienten Patienten – ob das jetzt 9,1 oder 8,9 Monate sind oder wo auch immer dieser Cut-off ist, ist an dieser Stelle egal – bislang tatsächlich nahezu keine vernünftige Option gehabt haben und hier wirklich ein Unmet Need besteht. Ich glaube, die wesentliche Aussage aus dieser Analyse ist, wir haben es tatsächlich mit einer neuen Therapiealternative zu tun, die hier in der Tat die Wahrscheinlichkeit, dass der Patient profitiert, höher setzt als die Vergleichstherapie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dickgreber. – Weitere Fragen? – Frau Wegmann, bitte.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe noch eine zweite Frage. In manchen Stellungnahmen wird beschrieben, dass der Vorteil des Präparates darin liegt, dass es unabhängig von genetischen Markern eingesetzt werden kann. Jetzt lässt sich dem EPAR entnehmen, dass EGFR-mutierte Patienten ein besseres Outcome zum Beispiel gegenüber dem Overall Survival haben. Könnte noch einmal darauf eingegangen werden, inwiefern sich diese Daten zeigen?

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

Frau Dr. Gann (Boehringer): Könnten Sie die Frage wiederholen?

Frau van Bömmel-Wegmann: Dem EPAR lässt sich entnehmen, dass EGFR-mutierte Patienten von der Therapie besser profitieren. Könnten Sie darauf nochmals eingehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reck, Sie hatten sich gemeldet. Wollen Sie zuerst antworten?

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Es ist so, dass in der LUME-Lung-1-Studie nicht seriemäßig der EGF-Rezeptor-Mutationsstatus bestimmt wurde. Wir gehen davon aus, dass aufgrund der Patientenmerkmale – das heißt, es waren überwiegend kaukasische Patienten, es waren überwiegend Patienten, die geraucht haben, es war ein hoher Anteil an Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom – die Rate an Patienten mit einer aktivierenden EGF-Rezeptor-Mutation weit unter 5 Prozent lag. Insofern ist es extrem schwierig, einen differenziellen Effekt auf Patienten mit einer EGF-Rezeptor-Mutation aus diesen Ergebnissen herauszulesen. Es ist das Besondere, dass wir hier gerade eine Population von Patienten abbilden, die eben keine Treibermutation hat, für die wir kein zielgerichtete Therapie haben und bei denen es extrem schwierig ist, überhaupt im vorbehandelten Stadium einen Therapieeffekt nachzuweisen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Herr Dr. Dickgreber (AIO): Dazu noch einmal erklärend. Wir haben in den letzten zehn Jahren, wenn wir Fortschritte in der Behandlung des nicht kleinzelligen Bronchialkarzinoms gemacht haben, das im Prinzip nur bei Patientengruppen gemacht, die über entsprechende genetische Besonderheiten verfügt haben. Es ist insofern hier die Besonderheit dieser Studie, dass wir eine viel breiter gefasste Gruppe haben, bei der es dieser Besonderheit nicht bedarf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wegmann, beantwortet das Ihre Frage? – Herr Müller.

Herr Müller: Ich komme zu den Hirnmetastasen zurück. Die DGP hat in Ihrer Stellungnahme geäußert, dass vor der Zweitlinienchemotherapie in der Versorgung gar nicht mehr regelhaft Schädel-MRTs gemacht werden. An die Kliniker: Wie ist die Kenntnis in dieser Therapiesituation, ob die Patienten Hirnmetastasen haben oder nicht? Das spielt bei der Bildung der Gruppe bei uns für den Beschluss auch eine Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reck, dazu.

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): In der Praxis ist es so, dass bei Patienten, die nicht symptomatisch sind, das heißt, die keine Klinik haben, die in irgendeiner Form auf eine Hirnmetastasierungs hinweist, keine regelmäßige Schädel-CT durchgeführt wird. Das ist etwas, was wir in unserer Leitlinie so verankert haben. Das heißt, nur wenn wir einen klinischen Hinweis auf eine symptomatische ZNS-Metastasierungs haben, wird überhaupt eine entsprechende Diagnostik durchgeführt. Es sind im Prinzip weniger als 20 Prozent aller unserer Zweitlinienpatienten. Insofern wird es schon praktisch extrem schwierig, da eine entsprechende Subgruppe zu bilden, aus meiner klinischen Meinung heraus.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte eigentlich etwas anderes fragen. Ich habe aber eine kurze Rückfrage: Patienten mit symptomatischen ZNS-Metastasen wurden ja ausgeschlossen?

(Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Das ist richtig, ja!)

Andererseits heißt es jetzt, nur wenn man von den Symptomen her einen Hinweis auf ZNS-Metastasierungs hat, macht man eine entsprechende Bildgebung, um das zu verifizieren. Jetzt frage ich mich: Was bleibt da übrig, wenn man die symptomatischen ausschließt, aber nur bei denen überhaupt eine Bildgebung macht, was sind die asymptomatischen Patienten mit ZNS-Metastasen? Sind das die, die vor der Erstlinientherapie eine entsprechende Bildgebung hatten und nicht symptomatisch sind? Ich bin jetzt ein bisschen verwirrt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich gehe davon aus, dass jenseits der Versorgungspraxis das hier dem Studiendesign geschuldet ist. Da hat man sauber abgegrenzt und randomisiert und hatte deshalb die Erkenntnisse, die man möglicherweise in der normalen Versorgungspraxis – wenn das, was Herr Reck gesagt hat, richtig ist, woran zu zweifeln ich zunächst keinen Anlass habe – nicht hat. – Herr Reck, Sie wollten antworten.

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Es ist richtig, dass wir hier von zwei Realitäten ausgehen. Das eine ist die Realität der prospektiven Studie, wo dieser Status konsistent erfasst wird. Die Behandlungsrealität sieht anders aus. Es gibt im Grunde zwei Szenarien. Es gibt Patienten, die im Rahmen ihrer Karriere mit einer Gehirnmetastasierungs diagnostiziert werden. Die werden behandelt, die werden auch weiter kontrolliert, wenn sie in die Situation kommen, dass sie eine erneute Chemotherapie brauchen. Und es gibt Patienten, die im Laufe ihrer Karriere symptomatisch werden. Die werden auch entsprechend diagnostiziert. Daneben gibt es – das wissen wir aus epidemiologischen Studien – immer mehr Patienten, die wahrscheinlich asymptomatische ZNS-Metastasen haben, die wir niemals in unserer Behandlungs- oder Diagnostikrealität erfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Daraus schließe ich, dass es – was Herr Müller auch schon gefragt hat – keine ganz klare Abgrenzung gibt, dass man sagt, man hat wirklich alle mit ZNS-Metastasen auf der einen Seite und alle ohne ZNS-Metastasen auf der anderen Seite.

(Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Nein!)

In der Gruppe ohne ZNS-Metastasierung, die in der Studie so genannt sind, sind möglicherweise Patienten mit asymptomatischen ZNS-Metastasen mit drin, die zu keinem Zeitpunkt symptomatisch wurden. Oder ist das immer noch falsch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will die Frage nicht beantworten, würde aber nach dem, was ich bisher verstanden habe, sagen, dass in der Studie alle getestet worden sind. Es kann keinen asymptomatischen Patienten gegeben haben, der als Patient ohne Hirnmetastase durchging, weil es nicht auf die Symptome ankam, sondern in der Studie eine Testung erfolgt.

(Frau Dr. Chr. Müller: Alles klar, dann ist das geklärt!)

Ich will nichts vorwegnehmen. Sie nicken, Herr Reck, Herr Kaiser nickt aber nicht.

(Frau Dr. Chr. Müller: Eigentlich wollte ich etwas anderes fragen!)

Herr Dr. Kaiser: Ich nicke auch. Was die asymptomatischen Hirnmetastasen angeht, ist das nach meinem Verständnis der Studie richtig. Es wird getestet. Patienten mit asymptomatischen Hirnmetastasen sind eingeschlossen worden. Dann kann man sich fragen: Kommen solche in der Realität überhaupt vor, weil es ohne Symptomatik keinen Test gibt? Ein anderer Punkt ist natürlich trotzdem, dass diejenigen, die symptomatische Metastasen hatten, in der Studie gar nicht untersucht worden sind, wo man in dieser Studie natürlich ein Signal für die Patienten mit Hirnmetastasen sieht und nicht weiß, wie das eigentlich mit den Patienten ist, die auf symptomatische Hirnmetastasen getestet worden sind. Denn die Zulassung schließt diese Patienten ja nicht aus. Die Zulassung erlaubt die Behandlung mit Nintedanib auch bei Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu, bevor Frau Müller ihre eigentliche Frage stellen kann, Frau Gann.

Frau Dr. Gann (Boehringer): Die Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen werden in der Versorgungsrealität – ich denke, das ist das, worauf Professor Reck auch noch hinweisen möchte – zunächst gar nicht mit einer systemischen Chemotherapie behandelt, sondern sie werden zunächst, wenn sie symptomatisch sind, in aller Regel mit einer Ganzhirnbestrahlung versorgt, um die Symptomatik der Hirnmetastasen zu behandeln. Insofern würden diese Patienten einer systemischen Chemotherapie nicht zugeführt.

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

Herr Dr. Kaiser: Das ist nachvollziehbar. Aber das sind natürlich genau die Patienten, die später in der Studie untersucht worden sind und die auch in Deutschland als Patienten mit Hirnmetastasen feststehen. Da stellt sich dann die Frage der Identifikation der Hirnmetastasen nicht mehr, weil sie aufgrund der Symptomatik vorher identifiziert worden sind. Also gibt es doch eine relevante Gruppe in Deutschland, die auch in der Studie abgebildet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reck.

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Im Grunde wollte ich nur den Punkt von Frau Dr. Gann bestätigen und habe nichts weiter hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann haben wir uns jetzt wechselseitig bestätigt. – Frau Müller, Ihre eigentliche Frage.

Frau Dr. Chr. Müller: Mir ist auf jeden Fall klar, wie es gelaufen ist. – Ich habe noch eine zweite Frage, aber nur, wenn zur ZNS-Metastasierung kein akuter Diskussionsbedarf mehr besteht, zu einem anderen Punkt. – Dann ziehe ich zurück, bis das zu Ende ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rodewyk, eine Frage dazu.

Herr Dr. Rodewyk: Bei der großen Anzahl von Patienten, wo Sie 40 Leute initial mit Hirnmetastasen gefunden haben, ist doch eine gewisse Wahrscheinlichkeit da, dass im Laufe der Studie ein gewisser Prozentsatz von Patienten wiederum Hirnmetastasen entwickelt hat. Sind die einmal unterschiedlich betrachtet worden, wie deren Verlauf bei Placebo und Verum war? Oder sind da weniger Hirnmetastasen aufgetreten bei denjenigen, die im Verum-Arm waren? Gibt es da eine Untersuchung? Denn bei 500 Patienten in jeder Gruppe wird eine gewisse Anzahl Hirnmetastasen bekommen haben sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann? Wer darf? – Herr Voß muss.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich kann dazu nur sagen, dass wir das nicht untersucht haben. Denn so wie die Daten erhoben wurden, war das schwer festzustellen. Es ist nicht immer gesammelt worden, wo der Progress stattgefunden hat und ob das eine Hirnmetastase war. Es ist nicht so leicht, das Ganze zu tun. Wir haben es bisher nicht gemacht.

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Vielleicht noch eine kleine ergänzende Angabe. Das Problem ist, dass wir eine ZNS-Diagnostik in der Baseline, also zu Anfang, gemacht haben, aber nicht bei jedem Patienten im Follow-up. Wir haben nicht regelmäßig das Gehirn auch bei asymptomatischen Patienten untersucht. Insofern ist sicherlich der eine oder andere nicht erfasst worden mit einer progredienten möglicherweise asymptomatischen ZNS-Metastasierung. Es sind viele Fehlerquellen in dieser Betrachtung. Aber das ist ein sehr wichtiger Punkt, den wir jetzt in verschiedenen Projekten bearbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, jetzt dritter Anlauf.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte auf den Punkt zurückgehen, der am Anfang auch angerissen wurde. Wir haben die verschiedenen Operationalisierungen der Lebensqualität. Welche sollte berücksichtigt werden, sollten beide berücksichtigt werden usw.? Ich weiß nicht, wer das beantworten will, ob Frau Dr. Gann oder Herr Dr. Voß. Sie haben zwei Operationalisierungen vorgenommen. Sie haben einmal die Zeit bis zur Verschlechterung berücksichtigt, die auch das IQWiG berücksichtigt hat, wo man keinen Unterschied gesehen hat, und Sie haben Responderanalysen vorgenommen, das heißt, Sie haben die Raten verglichen, und zwar vor dem Hintergrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern in beiden Armen. Die Patienten, die im Vergleichsarm waren, hatten früher Progress und wurden nicht so lange beobachtet, ungefähr ein Viertel kürzer, würde ich sagen, Pi mal Daumen. Jetzt ist die Frage a) Warum haben Sie zwei Operationalisierungen vorgenommen? Dort reklamieren Sie einen Vorteil. b) Sie haben sich praktisch die Raten angesehen. Das sind in diesem Fall naive Proportionen, also nicht adjustiert – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich etwas Falsches sage – für die unterschiedlichen

Behandlungsdauern. Auf der anderen Seite gibt es die Time-to-event-Analysen, also für die Zeit bis zur Verschlechterung, die ein bisschen etwas anderes sagen, wenn man unterschiedliche Behandlungsdauern hat. Vielleicht begründen Sie bitte, warum Sie beide Operationalisierungen vorgenommen haben und welche Sie für die geeignetere halten oder, wenn Sie beide für gleich geeignet halten, warum vor diesem Hintergrund. Denn das konnte ich nicht so ganz verstehen. Das IQWiG hat ein bisschen begründet, wie es das sieht. Jetzt würde ich das gerne von Ihrer Seite hören.

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

Herr Dr. Voß (Boehringer): Es gibt zwei Aspekte. Der Patient kommt in die Studie. Er kann sich einerseits in der Lebensqualität verbessern, andererseits verschlechtern. Die Analysen zur Zeit der Verschlechterung bilden eine Verschlechterung der Lebensqualität oder der Symptomatik ab. Man versucht auf der anderen Seite die Verbesserung abzubilden. Das heißt, es sind zwei unterschiedliche Betrachtungsweisen. Für uns sind beide relevant, weil sie, wie gesagt, unterschiedliche Sachen abbilden. – Ich hoffe, das war verständlich.

Zur Sache mit den naiven Proportionen. Wir haben versucht, den unterschiedlichen Beobachtungsdauern Rechnung zu tragen, und haben deshalb geschaut: Über die Beobachtungszeit hat der Patient, gemittelt über alle seine Messungen, eine Verbesserung erreicht in der Zeit, wo wir ihn beobachtet haben, und haben so die Beobachtungsdauer in die Definition, ob er überhaupt eine Verbesserung hatte, hereingenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Sie würden sagen, das ist zeitadjustiert, diese Raten, die Responderanalysen, aus Ihrer Sicht. – Das ist die eine Frage. Das haben Sie jetzt so dargestellt. – Gut, dann gibt es vielleicht gleich noch ein bisschen Diskussion darum.

Das andere war: Sie haben gesagt, einmal Verbesserung, einmal Verschlechterung. Man hat normalerweise eine Annahme, in welche Richtung es geht. Da könnte man jetzt argumentieren. Aber es ist einmal eine Time-to-event-Analyse, und einmal sind es Raten. Man hätte zum Beispiel auch die Zeit bis zur Verbesserung messen können. Ganz ist mir das noch nicht klar geworden. Dann hätte man das gleiche Kriterium gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Voß, bitte.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich glaube, bei der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung sind wir uns mit dem IQWiG einig, dass es die relevante Analyse ist. Denn es ist das, was man gut machen kann, man hat einen Zeitpunkt, zu dem sich der Patient verschlechtert, und kann in den Behandlungsarmen vergleichen, ob diese Verschlechterung früher eingetreten ist. Bei einer Verbesserung sind solche Analysen aufgrund der Datenstruktur nicht zwingend passend, weil nicht jeder Patient eine Verbesserung erreicht. Eine Verschlechterung – auch den Tod kann man als Verschlechterung ansehen – wird irgendwann erreicht. Bei der Verbesserung geht das nicht. Deshalb sind wir auf die Analyse der Verbesserungen gegangen, wie viele im Mittel eine Verbesserung erreicht haben, als Responderanalyse. Bei gleichen Beobachtungszeiten ist das auf alle Fälle akzeptiert. Wir haben über die Mittelung über diesen Zeitraum den unterschiedlichen Beobachtungsdauern in den zwei Armen Rechnung getragen. So wurde es in früheren Verfahren schon akzeptiert. Deshalb denken wir zu Recht, dass es eine adäquate Methode ist, die Verbesserung zu erfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Voß. – Herr Dr. Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zunächst einmal zu dem Punkt Responderanalysen, weil das in der Stellungnahme als Gegengewicht gegen die Analyse Zeit bis zur Verschlechterung dargestellt wird. Das ist falsch. Auch die Zeit bis zur Verschlechterung ist eine Responderanalyse, bei der nur die unterschiedlichen Beobachtungsdauern methodisch berücksichtigt werden. Das heißt, die Raten, die Sie mit den Responderanalysen für die Verbesserung gemacht haben, sind eine Responderanalyse ohne Berücksichtigung der unterschiedlichen Beobachtungsdauern. – Das einfach nur, damit das für alle klar ist. Wir haben nicht auf der einen Seite Responderanalysen und auf der anderen Seite andere Analysen.

Es ist überhaupt nicht einzusehen, dass Sie weder im Dossier noch in den Stellungnahmen jetzt, wo wir in unserer Bewertung darauf hingewiesen haben, für die Zeit bis zur Verbesserung die unterschiedlichen Beobachtungsdauern berücksichtigt haben. Es ist völlig normal, dass Sie in einer Studie ein Mischkollektiv einschließen, wo sich teilweise Patienten, wodurch auch immer, durch den Studieneinschluss, durch die Betreuung in der Studie, was auch immer, verbessern. Das heißt, die grundsätzliche Aussage: Keiner kann sich verbessern, deswegen ist bereits mit den naiven Raten die Zeit bis zur Verbesserung eine zeitadjustierte Analyse, ist nicht haltbar. Es wäre Ihnen auch möglich gewesen, Sie hätten mit diesen Daten einfach eine Überlebenszeitanalyse machen können. Sie haben gerade darauf hingewiesen, es gibt auch Verschlechterung zum Beispiel durch Versterben. Das zensiert man. Das ist eine ganz normale Analyse, die man durchführt. Es sind zensierte Ereignisse, die Sie hier durchführen. Sie liegen zum Zeitpunkt der medianen Beobachtungsdauer für diese Endpunkte erst bei einer Versterbensrate von unter 20 Prozent. Das heißt, Sie haben an dieser Stelle keinen zu sehr verzerrenden Faktor. Es ist also nicht einzusehen, dass Sie das nicht gemacht haben. Es ist auch so, dass Sie das für manche Endpunkte durchgeführt haben, obwohl das in Ihrer Studie überhaupt nicht vorgesehen war. Sie haben die Überlebenszeitanalysen nämlich für die unerwünschten Ereignisse durchgeführt, nachvollziehbar, richtig. Nur, wenn Sie das nicht gemacht hätten, weil es nicht vorgesehen war, dann hätten Sie einen statistisch signifikanten Nachteil bei Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse. Man kann also wiederum nicht auf der einen Seite dort, wo es für das Präparat vermeintlich positiv ist, die methodischen Dinge nicht beachten, und dort, wo es negativ ist, die methodischen Dinge beachten und damit einen möglichen Nachteil – Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse, übrigens auch noch bei dem Symptom Fatigue, Zeit bis zur Verschlechterung wäre auch ein statistisch signifikanter Nachteil für Nintedanib – nicht beachten. Sie hätten das machen können. Die Daten liegen Ihnen vor. Sie haben es für die unerwünschten Ereignisse gemacht. Sie haben es nur für die Verbesserung nicht gemacht. Das muss man beachten.

Ich wollte noch einen Punkt, der hiermit zusammenpasst, zu Frau Drechsler sagen. Es ist richtig, Sie haben eben gesagt, Übelkeit, Erbrechen, Appetitlosigkeit bildet sich bei den einzelnen unerwünschten Ereignissen nicht ab. Das ist natürlich eine ganz andere Art der Erfassung, muss man sagen. Wenn Sie dieses Argument fortführen, zählt Ihr Argument, Sie würden einen Vorteil bezüglich Schmerzen sehen, natürlich auch nicht; denn das sehen Sie auch nicht in den unerwünschten Ereignissen. Aber noch einmal: Das sind so unspezifische Erfassungen in den unerwünschten Ereignissen mit der Zuordnung einmal zu dieser Pt, einmal zu jener Pt, dass Sie mit dieser Erfassung in der Ebene der unerwünschten Ereignisse in einer Situation, wo Sie zielgerichtete Symptome mit einem Fragebogen erfassen, eine deutlich schlechtere Aussagekraft haben. Man sollte das nicht als Gegenargument gegen diese Symptome nehmen. Wie gesagt, das holt Sie bei den Schmerzen wieder ein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Reck.

Herr Dr. Reck (LungenClinic Grosshansdorf): Ich wollte ganz kurz auf das Patientenkollektiv zu sprechen kommen. Ich glaube, das ist wichtig, wenn es um die ganze symptomatische Ebene geht. Ich bin kein Statistiker. Rein von der medizinischen Seite her ist es so: Das sind vorbehandelte Pati-

enten mit einem Lungenkarzinom. Das heißt, wir sehen einen relativ stabilen Zustand. Das, was uns klinisch tatsächlich interessiert, ist wirklich, die Patienten so lange stabil zu halten wie möglich. Wir werden keine wesentliche Verbesserung in diesem Kollektiv verzeichnen können. Es geht mehr darum, die Zeit der Stabilisierung zu verlängern. Insofern sind Aspekte wie Zeit bis zur Verschlechterung von bestimmten Symptomen für uns die klinisch maßgeblichen Symptome, die auch eine Rolle spielen. Eine Verbesserung – das haben wir in vielen Studien gesehen – in diesem unselektionierten Kollektiv ist extrem selten. Das ist anders zum Beispiel bei Patienten mit einer EGF-Rezeptor-Mutation. Da haben wir eine komplett andere Population. Da haben wir eine Ansprechrate von 80 Prozent. Da sehen wir das wesentlich häufiger. Es ist ein ganz anderes Kollektiv von Patienten, das wir hier in dieser Studie betrachten.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Ganz grundsätzlich kann ich dem zustimmen, dass gerade bei unterschiedlichen Beobachtungsdauern Time-to-event-Analysen interessant sind und vielleicht auch die geeignetere Auswertungsmethodik darstellen können. Man muss aber auch eines sagen. Herr Kaiser, Sie haben gerade gesagt, man müsste sich beide Effektrichtungen anschauen, Verschlechterung und Verbesserung. In der Bewertung selbst tendieren Sie für die Operationalisierung Zeit bis zur Verschlechterung, weil Sie sagen, dass für diese Patientenpopulation eher von einer Verschlechterung auszugehen ist als von einer Verbesserung. Deswegen schauen Sie sich die Responderanalysen hinsichtlich der Verbesserungsraten nicht an. Da sehe ich einen gewissen Widerspruch zu dem, was Sie gerade gesagt haben.

Das Zweite ist, es ist auch eine gewisse Inkonsistenz in dem Verfahren und in diesem Sinne auch schlecht zu antizipieren. Denn gerade in einer ähnlichen Fallkonstellation in einem anderen Verfahren, zu Crizotinib, wurde genau diese Auswertung, Responderanalyse bei Verschlechterungsraten, seitens des IQWiG im Addendum akzeptiert. Insofern wäre es, glaube ich, sinnvoll, in der Zukunft bei der Dossiererstellung zu wissen, welche Auswertungen grundsätzlich akzeptiert werden und welche nicht.

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

Herr Dr. Kaiser: Wichtig ist hierbei, zu beachten, dass das Argument nicht alleine ist, dass der Verlauf eher in die Richtung Verschlechterung geht, sondern dass wir es zusätzlich mit unterschiedlichen Beobachtungsdauern zu tun haben. In einer Situation, wo wir für ausgewählte Endpunkte – noch einmal: das betrifft nicht nur die Vorabplanung Zeit bis zur Verschlechterung, sondern auch die unerwünschten Ereignisse – vom Hersteller eine beobachtungsdaueradjustierte Analyse vorgelegt bekommen, ist die Betrachtung der Analysen, die für das Präparat nur Vorteile generieren, ohne die Beobachtungsdauern zu adjustieren, sehr verzerrungsanfällig – um es gelinde zu sagen. So wie alle Beteiligten das lernende System in Anspruch nehmen, denke ich auch, dass alle Beteiligten lernen können. Der Hersteller hat gelernt, was die unerwünschten Ereignisse angeht, und es wäre sinnvoll gewesen, das auch bei der Zeit bis zur Verbesserung zu tun. Insofern können Sie sicherlich antizipieren, dass in Fällen unterschiedlicher Beobachtungsdauern ganz grundsätzlich eine Adjustierung, mindestens eine zusätzliche Vorlage der Analysen mit Anerkennung dieser unterschiedlichen Beobachtungsdauern, und dann unter Lebenszeitanalysen vorzulegen, nichts Schlechtes ist. Das fehlt hier für einen Endpunkt oder eine Endpunktkategorie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kaiser. – Herr Dr. Voß, bitte.

Herr Dr. Voß (Boehringer): Ich wollte zu dem Vorwurf Stellung nehmen, dass wir Daten vorenthalten hätten. Wir haben versucht, alles transparent zu präsentieren. Wir haben alle Symptomskalen, Lebensqualitätsskalen von diesen Fragebögen präsentiert, eben mit der Analyse der Zeit bis zur Verschlechterung und mit der, wie wir dachten, adäquaten Analyse zu den Verbesserungen, wie es in früheren Verfahren auch schon war. Es ist nicht so, dass wir irgendetwas neu erfunden hätten, um das zu präsentieren, damit wir Vorteile für uns zeigen können. Deshalb sind wir aus unserer Sicht sehr transparent gewesen. – Das wollte ich nur noch einmal klarstellen, damit nicht der Vorwurf im Raum steht, dass wir Daten bewusst vorenthalten hätten. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Voß. – Weitere Fragen, Anregungen, Wünsche? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß nicht, ob das zu den kleinen statistischen Themen gehört. Ich wollte das kurz in einen größeren Rahmen einordnen. Wir haben kritisiert gehabt, dass die Vergleichstherapie mit Docetaxel verwendet worden ist, weil es mit Pemetrexed eine Alternative gibt. Ich würde schon darauf hinweisen wollen, dass es heute fast üblich ist, bei diesen Patienten eine Erstlinientherapie mit Pemetrexed einzusetzen. Insofern ist die LUME-Lung-2-Studie, die gemacht wurde, zwar eine interessante Studie, auch wenn kein Unterschied herauskam. Offensichtlich ist das nicht der richtige Partner. Aber in der Realität ist das heute kaum noch ein relevanter Partner dazu. Das heißt, das Docetaxel ist heute die übliche Zweitlinientherapie. Ganz platt gesagt: Wir haben hier kein Wundermedikament. Ich glaube, wir sind etwas verwöhnt, weil wir eben eine Remissionsrate von 78 Prozent gegen 3 Prozent im Vergleichsarm hatten. Das ist mit einem solchen Präparat nicht zu schaffen. Aber bei dieser Gruppe von Patienten, die sehr symptomatisch sind, sehen wir schon, dass es ein wirksames Präparat ist, das speziell in dieser Situation, bei den mit Docetaxel vorbehandelten Patienten, die reine Monotherapie endlich etwas verbessert.

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

Herr Dr. Köhler: Wie erklären Sie sich die Effektmodifikation für schwere unerwünschte Ereignisse, bezogen auf Frauen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gann.

Frau Dr. Gann (Boehringer): Insgesamt möchte ich zunächst einmal sagen, dass Vargatef sehr gut vertragen wird. Wir sehen Nebenwirkungen im Bereich gastrointestinaler Nebenwirkungen, Übelkeit, Erbrechen, Appetitverlust, und eben die Leberwerterhöhungen. Das sind im Wesentlichen die Laborparameter, die bei den unerwünschten Nebenwirkungen Grad 3 und höher gesehen werden, wo wir eine Imbalance zu den Frauen sehen. Das hat biologisch folgende Rationale: Frauen wiegen in aller Regel weniger, und wir sehen eine lineare Korrelation zwischen Exposition von Vargatef und Körpergewicht. Das heißt, bei Patienten mit einem geringeren Körpergewicht – in aller Regel sind das die Frauen – sehen wir eine höhere Rate an Leberwerterhöhungen. Das sind in aller Regel Transaminasenerhöhungen, also die AST und ALT. Diese sind gut handhabbar mit Dosismodifikationen. Wir haben in der SmPC, in der Fachinformation, eine ganz klare schematische Anweisung, wie die Dosis zu reduzieren ist. Bei erhöhten Leberwerten wird zunächst pausiert und dann in einer niedrigeren Dosierung weiter therapiert, wenn die zur Baseline, zur Ausgangsbasis zurück sind. In aller Regel sind die Leberwerterhöhungen reversibel. Der Patient oder – in der höheren Anzahl der Fälle – die Patientin merkt es gar nicht. Das ist für die Patienten gar nicht fühlbar. Es ist ein Laborwert, der aber natürlich ernst genommen werden muss und weswegen wir eine engmaschige Kontrolle der Leberwerte emp-

fehlen. Mit diesen Kontrollen und den Dosismodifikationen ist das reversibel und gut handhabbar und führt für die Patienten zu keinen fühlbaren Schäden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Köhler? – Was Sie gerade gesagt haben, Frau Dr. Gann, bestätigt mich in der Richtigkeit unserer Bewertungspraxis bei Progressionsfreiheit, wo wir zwischen Laborparametern, die vom Patienten überhaupt nicht wahrgenommen werden, die wir dann bei der Nutzenbewertung regelhaft nicht bewerten, und solchen, die wahrgenommen werden, differenzieren. Das wird sehr häufig kritisiert, auch von pharmazeutischen Unternehmern. Aber hier, wo es ins Negative schlägt, wird die Wahrnehmbarkeit oder Nichtwahrnehmbarkeit von Ihnen selber als Kriterium genommen. Das zeigt mir, dass wir nicht immer ganz falsch liegen. – Aber das nur am Rande, damit ich am heutigen Nachmittag ein bisschen zufrieden bin und sehe, dass unsere Spruchpraxis gelegentlich richtig ist.

Was hatten wir jetzt noch an Fragen? – Keine mehr. Dann würde ich Ihnen Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht abschließend und zusammenfassend im Lichte der vollzogenen Anhörung Stellung zu nehmen. Frau Gann.

Frau Dr. Gann (Boehringer): Ich möchte nicht das Schlusswort sprechen, ich wollte nur auf den Kommentar von Frau Wegmann eingehen. Sie hatten gesagt, im EPAR stünde, dass die Patienten mit EGFR-Mutationen einen besseren Effekt haben. Ich denke, das ist vielleicht nicht ganz so, wie das gemeint ist. Die Patienten mit einer EGFR-Mutation haben ganz grundsätzlich – Herr Professor Reck sprach das an – insgesamt eine sehr viel bessere Prognose. Die Patienten mit einer EGFR-Mutation scheinen beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom eine ganz andere Entität zu sein. Die haben ganz grundsätzlich eine sehr viel bessere Prognose. Wir haben, was Herr Professor Reck auch ansprach, zum Zeitpunkt der Studienplanung und dem Beginn – in 2008 wurde dieser Test noch gar nicht regelhaft durchgeführt – im Erfassungsbogen eingeführt, ob ein EGFR-Status bekannt ist oder nicht. Wir wissen, dass er 20 Prozent der Patienten bekannt war, aber nur bei 16 Patienten insgesamt war das eine positive EGFR-Mutation. Das ist eine viel zu kleine Gruppe, um irgendwelche Analysen davon abzuleiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das Schlusswort? – Herr Pfannkuche, Sie machen sich schon Notizen; jetzt müssen Sie fertig sein, bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses, ich muss mir ein paar Notizen machen, weil wir an ein paar Stellen eine umfangreiche Diskussion hatten. Ich will die wichtigsten Punkte aus unserer Sicht kurz zusammenfassen.

Die separate Betrachtung von Patienten mit oder ohne Hirnmetastasen ist aus unserer Sicht nach wie vor nicht adäquat. Es sind viele methodische und inhaltliche Aspekte gewesen, aber auch klinische Aspekte, die im Rahmen der Diskussion aufkamen, die dafür sprechen, dass es nicht adäquat ist, diese Patientengruppen separat zu betrachten.

Zur Frage der Responderanalysen gibt es, glaube ich, unterschiedlich Ansichten, die hier aufeinandergeprallt sind. Wir sind nach wie vor der Ansicht, dass die in der LUME-Lung-1-Studie erreichten signifikanten patientenrelevanten Verbesserungen über ein akzeptiertes Responsekriterium für klinisch relevante Verbesserungen erzielt worden sind und dass hierbei auch die unterschiedlich langen Beobachtungsdauern berücksichtigt worden sind und man das auch vor dem Hintergrund anderer Verfahren sehen muss, wo entsprechende Analysen akzeptiert worden sind.

Zusammenfassend vielleicht noch zum Zusatznutzen. Wir sehen den Zusatznutzen unter anderem beim Overall Survival, wo wir das mediane Gesamtüberleben um 2,3 Monate von 10,3 auf 12,6 Monate verlängern können, aber auch in den anderen Dimensionen, wie der Verbesserung hinsichtlich des PFS, der Krankheitskontrollrate, aber auch der Symptomatik und der Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen. Somit sagen wir, dass hier nach mehr als zehn Jahren eine wirklich relevante Verbesserung in dem Anwendungsgebiet erreicht worden ist und dass der Zusatznutzen für die Gesamtpopulation gilt, aber auch für Patienten, die einen frühzeitigen Progress haben. Ich denke, man sollte noch einmal hervorheben, dass es sowohl als auch ist.

Ich denke, das sollte an dieser Stelle mein Abschlusswort sein. Vielen Dank für die Aufmerksamkeit und die wie immer spannende Diskussion. Bis demnächst!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Dann können wir diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie da waren. Wir werden das zu werten und zu bewerten haben und dann in gewohnter Art und Weise unsere Entscheidung treffen.

Die Anhörung ist beendet. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15.17 Uhr