

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Afatinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. September 2015
von 10.02 Uhr bis 11.36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Aßmann
Frau Prof. Dr. Märten
Frau Dr. Peil
Herr Dr. Pfannkuche

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Medac GmbH:**

Frau Reim

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

Frau Dr. Kupas

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

Herr Prof. Dr. Grohé

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Frau Dr. Hübner
Herr Dr. Spehn

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 Vitzthum
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur heutigen Anhörung Afatinib. Wir sind im Verfahren der erneuten Nutzenbewertung nach Ablauf der Befristung. Grundlage der heutigen Anhörung im mündlichen Stellungnahmeverfahren ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. August 2015, zu der eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen sind. Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V., Bristol-Myers Squibb, Medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate und der vfa.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung zum einen Frau Dr. Aßmann, Frau Professor Dr. Märten, Frau Dr. Peil und Herrn Dr. Pfannkuche von Boehringer Ingelheim, Frau Reim von Medac, Frau Dr. Kupas von Bristol-Myers Squibb, Herrn Professor Dr. Grohé, dann Frau Dr. Hübner und Herrn Dr. Spehn von der AkdÄ, Herrn Professor Dr. Wörmann sowie Frau Vitzthum und Herrn Dr. Rasch vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen. Ist jemand nicht aufgerufen, der noch dasitzt? – Das ist nicht der Fall.

Wir werden uns heute selbstverständlich neben dem, was von Ihnen vorgetragen wird, sicherlich kurz mit der Fragestellung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in den unterschiedlichen Gruppen beschäftigen müssen, dann werden wir uns mit der Einschätzung des Schweregrades verschiedener Symptome wie Dyspnoe, Husten, Schmerz und Fatigue, schwerwiegend oder nicht schwerwiegend, beschäftigen müssen, dann mit der Fragestellung, inwieweit die Studienergebnisse eine Beurteilung der Patientengruppe mit anderen EGFR-Mutationen ermöglichen, weil diese Gruppe sehr heterogen zusammengesetzt ist. Zu diesem Punkt hat es in den Stellungnahmen, glaube ich, schwerpunktmäßig Erörterungen gegeben. Üblicher Hinweis: Wir führen wieder Wortprotokoll, deshalb jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen und die Mikrofone benutzen.

Mein Vorschlag wäre, dass wir zunächst Boehringer Ingelheim die Möglichkeit geben, kurz zusammenfassend auf das, was sie in ihrer schriftlichen Stellungnahme vorgetragen haben, einzugehen. Dann würden wir in eine Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Herr Pfannkuche, bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Schönen guten Morgen, sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Anderthalb Jahre nach der letzten wissenschaftlichen Anhörung zu Giotrif freuen wir uns, heute uns mit Ihnen wieder über Giotrif/Afatinib austauschen zu können. Wie allen hier bekannt ist, wurde in den Tragenden Gründen zum letzten Beschluss vom 8. Mai 2014 festgehalten, dass der Beschluss auf ein Jahr befristet wird, da die Ergebnisse der LUX-Lung-3-Studie, auf der die Nutzenbewertung beruht, zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers noch nicht vollständig abgeschlossen war. Die konfirmatorische Analyse zum Gesamtüberleben lag zu diesem Zeitpunkt noch nicht vor. Im Hinblick auf das Gesamtüberleben bei der Gruppe der seltenen Mutationen bestanden noch Unsicherheiten, die mit der neuen Analyse aufgelöst werden können.

Unserer Ansicht nach haben wir die Anforderungen mit unserem Dossier in der Stellungnahme erfüllt und können jetzt auf der Basis des neuen Datenschnitts und unter Berücksichtigung von mehr als einem Jahr Erfahrung in der Versorgung mit einer höheren Aussagesicherheit erneut darlegen, dass eine Therapie mit Afatinib im Vergleich zu einer Chemotherapie, sei es mit Cisplatin plus Pemetrexed oder in der Kombination Cisplatin plus Gemcitabin, einen Zusatznutzen aufweist.

Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle noch einmal die Gruppe der Patienten mit einer Deletion-19-Mutation. Hier zeigt sich im neuen Datenschnitt ein Überlebensvorteil von mehr als einem Jahr bei weiteren Vorteilen hinsichtlich der Symptomatik und der Lebensqualität, was uns so auch aus dem Versorgungsalltag zurückgespielt wird.

Heute habe ich verschiedene Kolleginnen mit, die mich begleiten. Frau Dr. Aßmann ist bei uns federführend für das Frühbewertungsossier verantwortlich gewesen, Frau Professor Dr. Märten ist bei uns auf der globalen Seite von der Medizin verantwortlich für den Wirkstoff Afatinib, und Frau Dr. Peil ist als Mathematikerin von der statistischen Seite mit für das Frühbewertungsossier verantwortlich.

Für die heutige Anhörung sind aus unserer Sicht vier Punkte – neben den von Ihnen angesprochenen Punkten, Herr Vorsitzender – sehr wichtig. Zum Ersten wäre das, dass Afatinib das Überleben bei nicht vorbehandelten Patienten mit einer Del19-Mutation sehr weitreichend verlängert und sich gleichzeitig bei der Lebensqualität und der Symptomatik bei Patienten mit häufigen Mutationen – das sind in diesem Fall Patienten mit der Deletion-19-Mutation oder mit der L858R-Mutation – Vorteile zeigen. Hieraus ergibt sich unserer Ansicht nach für die Patienten mit der Deletion-19-Mutation ein erheblicher und für die Patienten mit der L858R-Mutation ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Bei den seltenen Mutationen sollte nicht allein auf Basis der LUX-Lung-3-Studie die Bewertung stattfinden. Es handelt sich hier um eine sehr kleine und eine sehr heterogene Gruppe. Hier sollte die gesamte verfügbare Evidenz zur Ableitung des Zusatznutzens auch verwendet werden. In diesem Fall geht es um eine zusammenfassende Analyse der LUX-Lung-2-, LUX-Lung-3- und auch LUX-Lung-6-Studie. Hier ergibt sich unserer Ansicht nach auch ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Die LUX-Lung-6-Studie ist nach unserer Ansicht nach wie vor supportiv im Rahmen der frühen Nutzenbewertung von Afatinib zu berücksichtigen. Darauf gehen wir später noch etwas detaillierter ein. Die Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen ist unter Berücksichtigung der besten verfügbaren Datenlage abzuleiten.

Wenn wir uns die Begriffsbestimmungen in § 3 Abs. 2 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung einmal anschauen, sehen wir, wie auch das IQWiG es festgehalten hat, für die Patienten mit der Deletion-19-Mutation einen erheblichen Zusatznutzen, der sich eben in erheblicher Verlängerung der Überlebensdauer von über einem Jahr begründet bei einer gleichzeitig deutlichen Verbesserung der Symptomkontrolle und Lebensqualität und bei einer weitgehenden Vermeidung von schwerwiegenden Nebenwirkungen.

Wir halten in diesem Zusammenhang auch die confirmatorische Analyse zum Gesamtüberleben für valide. Die längere Nachbeobachtung und auch eine größere Anzahl an Events sprechen für eine höhere Aussagesicherheit dieser confirmatorischen Analyse gegenüber dem zweiten Datenschnitt. Sie kann somit auch als Grundlage für die hier zu treffende Entscheidung herangezogen werden. Bei den Patienten mit einer seltenen Mutation handelt es sich, wie ich eben schon gesagt habe, um eine sehr kleine und auch eine sehr heterogene Gruppe. Wir haben hier in der LUX-Lung-3-Studie beispielsweise 26 Patienten im Afatinib-Arm und 11 Patienten im Cisplatin-plus-Pemetrexed-Arm, und diese Patienten verteilen sich auf 18 verschiedene seltene EGFR-Mutations-Typen. Aufgrund dieser sehr geringen Fallzahl sowie aufgrund eines unterschiedlichen Ansprechens, das wir in diesen Gruppen sehen, halten wir eine Betrachtung alleine auf der Basis der LUX-Lung-3-Studie für nicht sachgerecht. Zu diesen Aspekten wird Frau Professor Märten, wenn Sie gleich erlauben, noch weitere Punkte aus medizinischer Sicht aufnehmen.

Hinsichtlich der LUX-Lung-6-Studie möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass es sich hier um eine Schwesterstudie zur LUX-Lung-3-Studie handelt und dass diese konsistente und gleichgerichte-

te Effekte aufweist und aus diesem Grunde zur Beurteilung von spezifischen Aspekten herangezogen werden kann.

Zum letzten Punkt, den Patientenzahlen, wird Frau Dr. Aßmann im weiteren Verlauf ein paar Punkte ausführen, wie unserer Ansicht nach weiter vorgegangen werden sollte.

Ich möchte an dieser Stelle mit den einleitenden Worten aufhören. Ich denke, ich habe einen kurzen Überrasser über die Themen gegeben, die für uns sehr wichtig sind, und würde an dieser Stelle, wenn Sie erlauben, an Frau Professor Märten übergeben.

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

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Vielen Dank, Herr Pfannkuche, für die einleitenden Worte. Wie schon gesagt, ich würde gerne die Daten nach dem dritten konfirmatorischen Datenschnitt aus medizinischer Hinsicht beleuchten. Ich glaube, für die ganze Firma sprechen zu können, dass wir sehr stolz auf die Daten sind, die wir gerade in der Deletion 19 zeigen können. Bis zu diesem Datenschnitt gab es keine zielgerichtete Therapie, die jemals einen Überlebensvorteil bei EGFR-mutierten Patienten hat zeigen können. Dementsprechend war und ist unsere positive Einschätzung der Verlängerung des Gesamtüberlebens von über einem Jahr, denke ich, nicht zu hoch gegriffen. Wir sind stolz darauf und freuen uns darüber, Patientenleben im Median von 21 Monaten auf 33,3 Monate verlängert zu haben.

Herr Pfannkuche hat es auch schon angesprochen: Wir haben die asiatische Schwesterstudie, LUX-Lung-6. Diese Studie hat die gleiche Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt, in diesem Fall von 13 Monaten. Diese Studie wurde von der EMA als derart wichtig und unterstützend eingeschätzt, dass sie in der gerade in der Überarbeitung befindlichen Fachinformation auf Wunsch der EMA Eingang finden wird. Wir haben bei den Patienten mit Deletion 19 nicht nur diese einmalige und hervorragende Verlängerung des Gesamtüberlebens. Wir haben bei diesen Patienten auch die statistisch hoch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Ich denke, sehr wichtig auch aus Patientensicht: Wir sehen bei diesen Patienten bei den präspezifizierten und stark belastenden tumorassoziierten Symptomen Husten, Atemnot und Schmerz zum einen eine Verlängerung bis zur Zeit zur Verschlechterung dieser Symptome, wir sehen aber auch eine statistisch signifikante Verbesserung dieser Symptome. Ich glaube, jeder von uns kann sich in etwa vorstellen, wie belastend gerade das Symptom der Atemnot sein kann, dass da eine Verbesserung aus Patientensicht wirklich von größter Relevanz ist.

Wir haben auch die Patienten mit Exon 21, der L858R-Mutation. Bei diesen Patienten konnte kein Überlebensvorteil gezeigt werden. Wir sehen aber auch eine statistisch signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Wir sehen auch hier identisch zu den Daten mit der Deletion 19 in beiden Studien, in der LUX-Lung-3- wie auch in der LUX-Lung-6-Studie, eben die Verlängerung bis zur Verschlechterung der Symptome und auch bei mehr Patienten eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome.

Die dritte Gruppe, eine kleine Gruppe, 11 Prozent in beiden Studien, hat diese sogenannten seltenen Mutationen. Es handelt sich hierbei um eine sehr heterogene Gruppe. Wir haben deshalb gesagt, wir möchten die größte Evidenz, die es dazu gibt, zusammentragen, haben dementsprechend unsere Daten aus der einarmigen Studie LUX-Lung 2 – das war damals die Proof-of-Concept-Studie –, aus der LUX-Lung-3- und der jetzt schon oft zitierten LUX-Lung-6-Studie zusammengefasst, haben damit 75 Patienten, die mit Afatinib behandelt wurden. Das ist der weltweit größte Datensatz zur Behandlung von Patienten mit seltenen Mutationen mit einem EGFR-TKI. Bei diesen 75 Patienten konnten wir drei verschiedene Gruppen ausmachen. Wir haben zum einen – jetzt wird es leider sehr molekular

larbiologisch komplex, das ist aber bei diesen Patienten die Realität – eine Gruppe mit Punktmutation oder Duplikation in den Exon 18 bis 21. Das war die Hälfte der Patienten, 38 von 75. Bei diesen Patienten sehen wir sowohl Response-Raten von über 70 Prozent und progressionsfreies Überleben von ungefähr einem Jahr, also identisch zu der großen Gruppe der sogenannten gewöhnlichen, Common Mutations Del19 und L858R. Daneben gibt es zwei weitere Gruppen: Patienten mit De-novo-T790M-Mutation und Patienten mit Exon-20-Insertion. Die eine Gruppe hat 14 Patienten, die andere 23. Sie merken, die Fallzahlen werden klein. Auch bei diesen Patienten sehen wir Effekte klinischer Aktivität von Afatinib, aber deutlich weniger ausgeprägt als in der Gruppe 1 mit den Punktmutationen und Duplikationen. Wir sehen bei diesen Patienten in Gruppe 2 und 3 aber auch Tumorkontrollraten von knapp zwei Drittel, 64 bzw. 65 Prozent, und wir sehen dort auch Patienten mit progressionsfreiem Überleben von mehr als einem Jahr und Gesamtüberleben von mehr als 30 Monaten, sodass wir aufgrund der Heterogenität dieser Patienten zu dem Schluss kommen: Auch in diesen beiden Gruppen gibt es Patienten, die von der Therapie mit Afatinib profitieren.

Das Ganze wird unterstützt von einer Publikation, die vor zehn Tagen erschienen ist. Das war ein Datensatz aus dem deutschen Compassionate Use Program. Hier wurden 60 Patienten mit seltenen Mutationen noch einmal getrennt beobachtet. Auch dort sehen die Autoren ein progressionsfreies Überleben, das nicht weit unter dem der Patientengruppe mit den Common Mutations ist, und auch hier Tumorkontrollraten bei 60 Prozent der Patienten.

Aus der medizinischen Sicht möchte ich daher zusammenfassen: Es ist erstmalig, einmalig und, ich denke, auch wirklich eindeutig gezeigt, dass die Patienten mit Deletion 19 einen Gesamtüberlebensvorteil von mehr als einem Jahr haben. Dies ist in zwei unabhängigen Studien bestätigt. Dies ist ein klinisch relevanter, patientenrelevanter Meilenstein, der erreicht wurde. Für die Patienten mit Exon 21 sehen wir auch eine ganz klare Verbesserung der Lebensqualität und eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Auch Patienten mit seltenen Mutationen profitieren von einer Therapie mit Afatinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Ist damit der einleitende Vortrag beendet? – Darf ich sofort anknüpfend an das Letzte eine Frage an die AkdÄ stellen? Sie sehen bei den L858R-EGFR-Mutationen eher einen Trend hin zum Schlechteren. Sie sagen, es gibt schlechtere Ergebnisse zum Überleben, die auch nicht durch Ereignisse im Bereich der Symptome aufgewogen werden. Können Sie dazu vielleicht drei, vier Takte sagen, Herr Dr. Spehn?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): In der Gruppe der AkdÄ waren wir uns einig darüber, dass die Stratifikation nach Mutationstyp plausibel ist und angewendet werden sollte, dass, auch wenn es sich um Subgruppenanalysen handelt, wir das als angemessene Grundlage für die Bewertung sehen. Was Frau Märten und Herr Pfannkuche gesagt haben, ist, dass ein ausgeprägter Überlebensvorteil in der Subgruppe mit Deletion 19 unter der Gabe von Afatinib auftritt im Vergleich zur Chemotherapie. Die Gesamtgruppe der LUX-Lung-3-Studie zeigte keinen Vorteil im Überleben, sondern nur einen Vorteil im progressionsfreien Überleben. Das Besondere hier ist, dass bei der Auswertung nach Mutationstypen dann auf einmal ganz andere Resultate herauskommen. Aber – das konnten wir dem Protokoll der letzten Sitzung vor anderthalb Jahren entnehmen – der Vorteil in der einen Subgruppe muss statistisch von einem gegenläufigen Trend in anderen Subgruppen begleitet werden. Das sehen wir auch hier. Wenn wir den primären Endpunkt progressionsfreies Überleben der LUX-Lung-3-Studie betrachten, dann sehen wir, es ist für Deletion 19 13,5 vs. 5,5 Prozent, für die L858R-Mutation 10,8 vs. 8,1 Prozent. Das Erste, bei Deletion 19, ist hoch signifikant, bei der L858R-Mutation ist es nicht signifikant. Der p-Wert ist 0,2, und die Hazard Ratio ist nur 0,7. Das heißt, der Effekt auch im primären Endpunkt ist deutlich geringer. Wenn wir jetzt gesagt hätten, primärer Endpunkt ist das Abschneiden

in den Subgruppen, dann wäre die LUX-Lung-3-Studie für die L858R-Mutation – um die geht es uns – negativ gewesen.

Der nächste und entscheidende Punkt ist, dass in der Auswertung der Überlebenszeiten in der LUX-Lung-3-Studie das Überleben für die Patienten mit Deletion 19 mehr als ein Jahr länger war als in der Chemotherapiegruppe, dass aber in der L858R-Gruppe 28 Monate unter Afatinib vs. 40 Monate unter Chemotherapie sind. Die Hazard Ratio ist hier 1,3, dieser numerische Unterschied ist also wohl auch durch die kleinere Gruppe sehr hoch. Aber es ist ein Trend zuungunsten von Afatinib im Überleben bei dieser Subgruppe vorhanden.

Wir haben uns auch die LUX-Lung-6-Studie als confirmatorische Studie angesehen. Da stimmen wir, Herr Pfannkuche und Frau Märten, überein. Es ist für diesen Punkt confirmatorisch. In der LUX-Lung-6-Studie: Überleben bei Deletion 19, Afatinib 31 Monate, Chemotherapie 18 Monate – auch gut ein Jahr und hoch signifikant. In der LUX-Lung-6-Studie: Überleben bei L858R 19,6 Monate unter Afatinib, 24 Monate unter Chemotherapie, wiederum eine Hazard Ratio von 1,2. Das ist nicht signifikant, aber das ist eine vergleichbare Studie. Wir sehen den Unterschied in der Gemcitabin-Dosis als nicht so entscheidend an. Das ist 1.000 mg vs. 1.250 mg. Bei Gemcitabin sind die Zeit, in der es gegeben wird, und der Spiegel fast wichtiger als die Dosis. Wir sehen also den Unterschied in der Gemcitabin-Dosis als nicht so relevant, dass wir deswegen die LUX-Lung-6-Studie außen vor lassen wollen. Hier ist in zwei ähnlich gelagerten Studien der gleiche Effekt, dass in der Untergruppe mit L858R-Mutation kein Vorteil im Überleben da ist, sondern ein Trend zu einem schlechteren Gesamtüberleben.

Man kann noch anmerken, dass die Patienten in der L858R-Gruppe ohnehin eine bessere Prognose haben. Es ist denkbar, dass man mit Afatinib und den anderen TKIs die schlechte Prognose der Deletion-19-Patienten normalisiert und etwa auf den Level der L858R bringt. Aber nach den vorliegenden Daten verbessern wir bei den L858R-Patienten das Überleben nicht. Das ist der Hauptgrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. Ich sehe jetzt zwei Wortmeldungen, beide von Boehringer. Zunächst Frau Dr. Peil.

Frau Dr. Peil (Boehringer): Ich möchte darauf eingehen, warum die Differenz im medianen Überleben zwischen den beiden Armen so groß erscheint, obwohl wir hier keine Signifikanz sehen. Dazu ist es wichtig, zu sehen, dass das mediane Überleben nur ein Punkt auf der Überlebenskurve ist. Ich möchte einladen, sich dazu die Kaplan-Meier-Kurven etwas genauer anzusehen. Wer das gerade vorliegen hat, das ist in unserem Dossier in Modul 4 auf Seite 227 oder in der IQWiG-Bewertung auf Seite 111. Hier sieht man, dass gerade um das mediane Überleben ein Plateau entsteht, das daher kommt, dass hier sehr viele Patienten gerade zu diesem Zeitpunkt zensiert wurden. Man sieht schon, dass die Kurve der Vergleichstherapie weiter rechts liegt als die Kurve für Afatinib, aber man sieht, dass in der Vergleichstherapie dieses artifizielle Plateau ist. Die Kurven liegen nicht so weit auseinander, wie es der Median suggeriert, bzw. das mediane Überleben überschätzt hier den Effekt. Das ist im Gegensatz zu der Kurve, die wir für die Del19-Mutation sehen. Hier sehen wir, dass sich die Kurven ganz klar trennen und über die gesamte Zeit getrennt bleiben. – Zu den medizinischen Aspekten kann vielleicht Frau Professor Märten etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir zunächst Frau Märten.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich möchte zum einen den von Frau Peil genannten Datensatz dahin gehend unterstützen, dass wir bei der L858R-Gesamtüberlebenskurve im Cisplatin-plus-Pemetrexed-Arm – das sind 47 Patienten – auch noch die Situation haben, dass 6 Patienten „lost to

follow-up“ sind und 8 Patienten genau beim Median zensiert sind. Dementsprechend ist die reine Fokussierung auf die Mediane wahrscheinlich nicht der sinnvollste Ansatz.

Ich möchte ganz allgemein zu der Einschätzung der L858R anmerken, dass die gesamte Literatur ganz klar belegt, dass Patienten mit L858R eine deutlich schlechtere Prognose haben als Patienten mit Deletion 19. Der Sachverhalt wurde eben genau andersherum dargestellt. Wir sehen das bei den Studien mit Erstgeneration-TKIs, wir sehen es bei IPASS, wir sehen es bei EORTC, wir sehen es bei WJTOG3405, wir sehen es bei NEJ002, wir sehen es bei der ENSURE: Patienten mit L858R haben eine schlechtere Prognose als Patienten mit Deletion 19.

Es wurde darauf abgehoben, dass der PFS-Vorteil für die L858R nicht gesehen wurde. Das ist so nicht gänzlich korrekt. Wir haben – auch da möchte ich den Datensatz korrigieren –: Das PFS in der LUX-Lung-3-Studie war 10,8 Monate vs. 8,1, Monate, nicht vs. 8,8 Monate. Es stimmt, der p-Wert war nicht statistisch signifikant im unabhängigen Review der Daten. Gehen wir auf das Investigator Assessment, haben wir hier eine Signifikanz vorliegen. Wir haben auch eine Signifikanz in der LUX-Lung-6-Studie im Independent Review für das progressionsfreie Überleben von L858R-Mutationen vorliegen. Ich möchte hier noch einmal die ganz klar verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome Husten, Atemnot und Schmerz als auch den signifikanten Anteil von Patienten, die eine Verbesserung dieser Symptome haben, betonen. – Das wäre es von meiner Seite.

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

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Um darauf zu antworten: Wir haben die Kaplan-Meier-Kurven auf Seite 227 und für LUX-Lung 6 auf Seite 230 gesehen. Da ist es so, dass sich für L858R die Kurven an keiner Stelle treffen. Die liegen nicht weit auseinander. Wir sprechen auch nur von einem Trend. Das ist nicht signifikant, das ist uns bewusst. Aber bei der L858R treffen sich die Kurven gar nicht, und in der LUX-Lung-6-Studie treffen sie sich nach 33 Monaten das erste Mal, und dann laufen sie etwa gleich. Ob da ein Plateau bei den drei Patienten am Ende herauskommt, wissen wir nicht. Die 10,8 Monate vs. 8,1 Monate beim progressionsfreien Überleben, haben wir, glaube ich, korrekt zitiert. Das sind diese 2,7 Monate. Dies ist in der LUX-Lung-3-Studie mit einer Hazard Ratio von 0,73 und einem p-Wert von 0,19 angegeben. Wenn jetzt eine spätere Berechnung Signifikanz gezeigt hat, gut, aber dann bleibt, dass der Vorteil im progressionsfreien Überleben vielleicht grenzgradig irgendwann signifikant wird, aber ein Trend ist und nicht hoch ist und das Gesamtüberleben eben nicht besser ist. Es gibt keinen Beleg dafür, dass bei der L858R das Gesamtüberleben schlechter ist. Aber es gibt zwei Studien parallel, die einen Trend zum Schlechteren zeigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen seitens der Bänke, seitens der Patientenvertretung? Wer möchte? – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe kurz eine Frage an Frau Märten. Ich glaube, Sie hatten gerade eben die wahrscheinlich gepoolten Daten von LUX-Lung 6 und LUX-Lung 3 bezüglich der seltenen Mutationen, diese 70 Patienten, vorgelesen. Aktuell betrachten wir nur die LUX-Lung-3, und Sie hatten gesagt, dass da auch Patienten dabei sind, die 30 Monate überleben. Man muss aber natürlich sagen, dass die Ergebnisse, die wir für die LUX-Lung 3 haben, 15 Monate vs. 40 Monate sind. Es ist auch hier der Median. Das heißt, es gibt welche, die im Vergleichsarm länger überleben als im Afatinib-Arm. Das heißt, selbst wenn 30 Monate unter Afatinib dabei sind, dann gibt es natürlich, damit 15 herauskommt, einige, die deutlich weniger als 15 Monate im Median überleben. Es sind wenige Zahlen, es sind wenige Patienten, das ist klar. Aber die Frage ist, wie der einzelne Arzt später differenzieren würde. Es gibt ja bei den drei Subgruppen bei den seltenen Mutationen, die Sie identifiziert haben,

nur wenige Daten, um zu sagen, welchen mit den seltenen Mutationen genau ich jetzt behandle. Die T790M, da sind wir uns, glaube ich, einig, sind in der Regel erworbene Mutationen. Die würde man in keinem Fall, wenn sie vorliegt, noch einmal behandeln. Aber die Frage ist, ob diese Daten trotz des Trends, den wir in der Gesamtpopulation haben, suggerieren würden, einzelne Patienten mit Afatinib zu behandeln, obwohl es Anhaltspunkte gibt, dass die Gesamtgruppe ein schlechteres Überleben hat. Mir geht es darum, wie der einzelne Arzt bei den seltenen Mutationen in diesem Fall vorgehen sollte. Dies wäre meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet darauf? – Zunächst Herr Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Ich glaube, das ist ein ganz wichtiger Punkt, den Sie angesprochen haben. Die seltenen Mutationen stellen momentan ein extrem heterogenes Patientengut dar, das sehr unterschiedlich anspricht. Die Frage, wie der behandelnde Kollege dann damit umgeht, ist natürlich Gegenstand aktueller Prüfungen. Aber es sollte eine Einzelfallentscheidung sein. Dass man grundsätzlich Afatinib als medikamentöse Option nicht zur Verfügung hat, wäre sehr schade, das muss man sagen. So ist auch unsere Stellungnahme. Es ist eine Gruppe von Patienten, die wird sich in wenigen Jahren besser verstehen lassen, aber momentan sollten wir die Option haben, im Einzelfall zu entscheiden, ob Afatinib bei einer seltenen Mutationen von Nutzen ist. Das zeigt auch die Datenmenge aus dem großen Compassionate Use Program: dass erhebliche Patientenpopulationen in dieser seltenen Gruppe davon doch profitieren können. Das ist sicherlich eine Einzelfallentscheidung, die der Prüfung in diesem sehr komplexen Bild unterliegt. T790M-Mutationen spielen da eine zusätzliche Rolle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, noch ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bezüglich der seltenen Mutationen ist es formal so, dass die Analyse nicht als Diagnostik vorgeschrieben ist. Andererseits wissen wir, dass viele Labors das NGS, also das Next Generation Sequencing, anbieten. Unsere Position ist relativ klar: T790M nicht indiziert. Ich glaube, so sollte es auch irgendwo stehen. Da muss man keinen Nutzen bewerten. Die profitieren nicht. Die sind nicht alle akquiriert. Es gibt Leute, die scheinen die spontan zu bilden. Aber wir sollten die, glaube ich, nicht damit behandeln. Da sind wir uns einig. Es gibt Studien, in die man diese Leute hineinnehmen kann. Die sind relativ offen. Man kann in diese Studien Patienten mit diesen resistenzmutationsgerichteten Medikamenten aufnehmen.

Patienten mit Punktmutationen oder Duplikationen sind eine kleine Gruppe, aber die haben Remissionsraten von 71 Prozent. Das ist von Yang im *Lancet Oncology* publiziert. Das macht zumindest einen guten Eindruck. Das ist in der Heterogenität auf der positiven Seite. Bei den Exon-20-Insertionen sind die Daten schlecht. Die Remissionen liegen unter 20 Prozent. Da sehen wir, dass der Zusatznutzen nicht belegt ist. Die Daten sind, finde ich, zu dünn. Man kann argumentieren, dass man es bei Patienten vielleicht versuchen kann. Bei den TKIs haben wir den Vorteil, dass wir innerhalb von wenigen Tagen wissen, ob die Leute darauf ansprechen. Das ist dramatisch. Die sprechen innerhalb von Tagen bis Wochen an. Das heißt, man verliert nicht viel Zeit, wenn man sie damit behandelt, aber wir finden die Daten dazu zu dünn.

Dann gibt es andere, wo es offen ist. Vielleicht sollte ich trotzdem noch zu der Diskussion der AkdÄ ergänzen – das macht sich unter Ärzten jetzt nicht gut, aber sei es so –: Die Position der AkdÄ in diesem Punkt ist nicht die, die die S3-Leitliniengruppe der AWMF und auch andere Leitliniengruppen eingenommen hat. Die Analyse der Trends, die Sie zeigen, ist nicht identisch mit dem, was Leitliniengruppen zurzeit sagen. Ich muss da zumindest vorsichtig andeuten, dass da unterschiedliche Inter-

pretationsmöglichkeiten da sind. Praktisch sind wir auch bei den L858R-Mutationen so beeindruckt: Die Überlebenszeit ist deswegen so schwer zu analysieren, weil 70 Prozent Crossover in den Studien stattgefunden hat. Das heißt, bei der Deletion 19 ist es deswegen so dramatisch beeindruckend, weil wir hier zeigen können, dass eine frühe Behandlung mit dem TKI einen Unterschied macht, während wir bei den anderen sehen, es macht vielleicht keinen Unterschied, ob man Erst- oder Zweitlinie mit dem TKI macht. Dann sagen die Leitlinien: Weil die so viel besser verträglich sind als platinhaltige Chemotherapie, fängt man damit an, und wenn die Leute nicht ansprechen, dann sehen wir das schon nach ein paar Wochen, dann muss man eben wechseln. – Deswegen haben sich die Leitliniengruppen alle dafür entschieden, die TKIs als Erstlinie zu empfehlen: weil sie so viel besser verträglich sind und auch auf Symptome wie Dyspnoe signifikante Unterschiede machen. Dass sie trotzdem biologisch unterschiedlich sind, ist zu respektieren. Ich glaube, das muss sich auch in der Subgruppenbildung abbilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Eyding, eine Nachfrage dazu.

Herr Dr. Eyding: Ich habe zwei Nachfragen. Zum einen geht es um die kleine Gruppe der Mutationen. Frau Märten hat jetzt die einzelnen Studienarme aus den randomisierten Studien und den nicht randomisierten Studien zusammengefasst. Es wäre eigentlich möglich, gerade auch bezüglich des relevanten Endpunkts – wir reden über einen potenziellen Überlebensnachteil der kleinen Gruppe – darüber zu sprechen, wie sich das aus der Zusammenfassung der randomisierten Studien im Vergleich zu den entsprechenden Mutationen im Kontrollarm ausnimmt, nicht nur bezüglich Respondern, sondern auch bezüglich des Überlebens. Ich habe noch nicht ganz verstanden – es wäre interessant, dies zu wissen –, ob man da schon jetzt eine Mutation ausnehmen kann, die diesen Nachteil, diesen potenziellen Nachteil oder den Trend zum Nachteil bezüglich des Gesamtüberlebens nicht hat, also dass man die LUX-Lung 2 einmal außen vor lässt und sich nur auf den randomisierten Vergleich verlässt. – Das wäre die eine Frage zu der seltenen Gruppe.

Dann habe ich noch eine Frage zu der L858R. Was würde denn herauskommen, wenn man die beiden Studien LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 bezüglich des Gesamtüberlebens zusammenfassen würde? Wir haben gehört, wir haben zwei Trends zu einem ungünstigen Effekt. Wir haben keinen so großen Dosisunterschied. Es wäre trotzdem interessant, zu wissen, ob das metaanalytisch nicht dazu führt, dass der Überlebensnachteil in der Gruppe sogar signifikant würde. Wenn Sie das beantworten könnten, wäre ich dankbar. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Märten, bitte.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich fange mit Ihrer letzten Frage an. Wenn wir die Daten zu L858R poolen, ist das Ergebnis gleich. Wir sehen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Armen.

Lassen Sie mich jetzt zu den seltenen Mutationen kommen. Wir hatten erklärt, warum wir denken, dass das Zusammenfassen der Daten der gesamten Evidenz sinnvoller ist, als auf Studienebene einzeln zu schauen. Herr Pfannkuche hat die Daten auch genannt. Wir haben in der LUX-Lung-3-Studie 11 Patienten im Chemo-Arm, 26 im Afatinib-Arm, das heißt insgesamt 37 Patienten. Das ist eine sehr dünne Datenlage. Sie sehen, wir haben diese Daten auch noch zu untergliedern. Zu slicen und zu dicken, erschien uns nicht sinnvoll. Wir sehen keine Signifikanz zuungunsten Afatinib. Ich möchte betonen, dass durch die Hinzunahme der LUX-Lung-2-Daten – das sind 22 Patienten, die wir in dieser einarmigen Studie hatten – wir erst einmal zu einem großen Datensatz von 75 Patienten kommen, die

uns überhaupt ermöglichen, für diese Patientengruppe in ihrer Heterogenität mit all ihren – da stimme ich Ihnen völlig zu – Limitationen ein Bild zu generieren, das für die Gruppe 1, die die Hälfte der seltenen Mutationen ausmacht, denke ich, ein einheitliches Bild gibt. Auch Herr Wörmann hat es angesprochen: Bei der Gruppe 2 und 3 – wie gesagt, das sind nicht die akquirierten T790M, sondern die de-novo T790M und die Exon-20-Insertionen – fällt es uns auch schwerer, ein klares Bild zu gewinnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Wenn ich es richtig verstanden habe, waren in der LUX-Lung-6-Studie auch die seltenen Mutationen enthalten. Ich hatte gerade danach gefragt, nur den randomisierten Vergleich aus LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 hier zu präsentieren und LUX-Lung 2 außen vor zu lassen. Das sind auch nur 22. Dann wären wir halt bei 53 Patienten, die wir jetzt betrachten, nicht 75. Aber dann hätten wir wenigstens eine kontrollierte Betrachtung. Das ist für mich viel relevanter, als sich jetzt die einzelnen Responderaten der einzelnen Mutationen in den einzelnen Armen anzuschauen. Ich teile nicht, dass das jetzt die relevante Gesamtevidenz ist, sondern ich würde immer die kontrollierte Evidenz als viel relevanter ansehen. Wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten, wäre ich Ihnen dankbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Peil.

Frau Dr. Peil (Boehringer): Wir haben natürlich auch darüber nachgedacht, ob wir diese beiden Studien poolen können. Für uns ist das entscheidende Kriterium, dass die Vergleichsarme unterschiedlich sind. Deswegen sehen wir hier nicht die Möglichkeit, die Daten wirklich zu poolen, und bevorzugen, nur den Afatinib-Arm über mehrere Studien hinweg zu betrachten. Ich denke, eine gepoolte Analyse müsste mit genauso viel Vorsicht interpretiert werden.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns das in der Leitliniendiskussion angesehen. Das Problem der Studien ist, dass es eine 2 : 1-Randomisierung war. Dadurch sind die Vergleichsarme schwach. Das können wir nachträglich nicht ändern, aber das macht es so mühsam, und deswegen haben wir darauf verzichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal eine Nachfrage, Herr Eyding.

Herr Dr. Eyding: Es ist keine Nachfrage, sondern ein Kommentar. Ich finde es immer noch besser, einen schwachen Kontrollarm, der randomisiert zustande gekommen ist, zu betrachten, als unkontrollierte Studien. Das ist aus meiner Sicht einfach das bessere Vorgehen, auch wenn es natürlich mit Vorsicht zu genießen ist.

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

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich wollte kurz auf den Hinweis auf die Leitlinien eingehen. Die Leitlinien kennen wir alle. Nur: In den Leitlinien wird der Heterogenität der EGFR-Mutierten überhaupt nicht Rechnung getragen, auch nicht in der aktuellen von der NCCN. Die haben das gar nicht drin. Die haben das noch nicht einmal für die T790M drin. Ich habe es so verstanden, dass das die Einzige ist, die Sie ausnehmen würden. Wir sehen keinen Beleg dafür, dass die L858R-Mutation einen Überlebensnachteil hat. Einen Beleg sehen wir nicht, aber wir sehen einen Trend, und wir sehen keinen Hinweis und auch keinen Anhalt dafür, dass diese Patienten länger leben. Der Trend lässt uns das

Ganze sehr vorsichtig beurteilen. Der Trend ist ja ungünstig. Die Leitlinien haben das noch gar nicht aufgenommen. Aber gerade bei dieser Gruppe ist doch im Augenblick die Diskussion überhaupt erst angesprungen, dass der Heterogenität dadurch Rechnung getragen wird, dass unterschiedliche Medikamente bei verschiedenen Mutationen gegeben werden. Wenn wir auf der einen Seite anerkennen, dass bei der Deletion 19 der Überlebensvorteil ausgeprägt ist, wenn wir die Diskussion als Subgruppe zulassen – ich finde, dass man das zulassen soll, das ist plausibel –, dann müssen wir auch sehen, was dann in den anderen an möglichem negativem Effekt ist.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte jetzt auf einen anderen Punkt eingehen, und zwar auf den dritten Datenschnitt vs. den zweiten Datenschnitt. Was ist weniger verzerrt, oder was sollte man heranziehen? Wenn es zu dem gerade Besprochenen noch Diskussionsbedarf oder Anmerkungen gibt, würde ich meine Wortmeldung zurückstellen und dann fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich dazu noch Frau Märten und Herrn Vervölgyi das Wort geben.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Vielen Dank. – Ich möchte noch kurz das Bild zur Datenlage bei L858R komplettieren. Ich weise auf das PFS und die Patient Reported Outcomes hin. Dann kommt der Blick über den Tellerrand: Wie ist die Datenlage generell zu EGFR-TKIs, die Standard of Care in allen Leitlinien weltweit sind? Dort sehen wir für die L858R-Mutation für die Erstgeneration-TKIs bezüglich des Gesamtüberlebens für alle eine Hazard Ratio über 1, das geht hoch bis zu 1,4 für Gefitinib in der IPASS-Studie. Das spiegelt die schlechtere Prognose der L858R-Patienten wider und ist etwas, was uns seit langem bekannt ist. Dass wir bei dieser Patientengruppe im Gesamtüberleben eine Hazard Ratio über 1 haben, ist bekannte Evidenz und hat trotzdem zu einem, denke ich, begründeten Einzug der Therapie für Patienten mit L858R-Mutation geführt für alle EGFR-TKIs. Das ist ein altbekanntes Phänomen und auch nicht Afatinib-spezifisch.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Auch ich wollte auf die seltenen Mutationen eingehen und unterstreichen, was Herr Eyding eben gesagt hat. Es wäre auch meine Frage gewesen, welchen Stellenwert die einarmigen Studien im Vergleich zu einer stratifizierten randomisierten Auswertung haben. Im Endeffekt haben wir diese drei Studien, wo keine Daten zur Vergleichstherapie gegenübergestellt werden. Das heißt, die sind sicherlich deutlich unsicherer als der randomisierte Vergleich, was aus unserer Sicht bedeutet, dass die LUX-Lung-3-Studie immer noch die beste Evidenz darstellt und – das ist das, was Frau Müller ansprechen wollte – man sich fragen muss, welchen Stellenwert jetzt der dritte im Vergleich zum zweiten Datenschnitt hat. Deswegen wäre meine Frage wiederum in diese Richtung gehend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Peil.

Frau Dr. Peil (Boehringer): Entschuldigung, es war die Frage nach dem dritten und zweiten Datenschnitt? – Für uns ist wichtig, zu sehen, dass der dritte Datenschnitt der im Protokoll präspezifizierte US-Datenschnitt ist. Wir haben ihn durchgeführt, um das Gesamtüberleben zu beurteilen. Zum zweiten Datenschnitt waren gerade einmal etwas mehr als 50 Prozent der Patienten verstorben, zum dritten Datenschnitt waren schon über 60 Prozent der Patienten mit einem Ereignis für die Überlebenszeit. Dadurch bekommen wir sehr viel robustere Schätzer für die Überlebenszeitkurven aus dem drit-

ten Datenschnitt. Deshalb ist für uns der dritte Datenschnitt der validere und die robustere Schätzung für die Überlebenszeitkurven. Ich denke, deshalb sollte der dritte Datenschnitt dem zweiten vorgezogen werden. Er ist mindestens so valide wie der zweite Datenschnitt.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Darauf würde ich gerne eingehen. Klar, der dritte Datenschnitt hat eine längere Beobachtungszeit. Es sind jetzt auch nicht – ich sage einmal – extrem viel mehr Ereignisse aufgetreten. Von 50 Prozent auf 60 Prozent ist der Schritt nicht so groß. Zur Sicherheit der beiden Datenschnitte an sich. Klar, der dritte war auch präspezifiziert, der zweite war ein von Externen getriggert Datenschnitt. Von daher ist erst einmal nicht zu erwarten, dass hier ergebnisgesteuert irgendwie etwas ausgewertet worden ist. Wir haben nun einmal die erhöhte Unsicherheit aufgrund der – Sie hatten es gesagt – höheren Rate an Behandlungswechseln etc. Wir müssen aufpassen. Wir sind hier bei den seltenen Mutationen. Der p-Wert ist bei 0,054. Das heißt, ein einziger Patient kann hier den Unterschied zwischen Signifikanz und Nichtsignifikanz machen. Deswegen ist es aus unserer Sicht ohne Frage, dass man nicht den einen Datenschnitt alleine betrachten kann. Man muss das in der Gesamtheit betrachten. Das heißt, der signifikante Unterschied in dieser – ich gebe zu: heterogenen – Gruppe – aber es ist nun einmal die beste Evidenz – muss aus unserer Sicht berücksichtigt werden.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Es ist teilweise schon diskutiert worden. Ich wollte eine ganz grundsätzliche Frage stellen, insbesondere an die medizinischen Experten. Was uns zuerst aufgefallen ist, als wir diese Auswertung gesehen haben, die jetzt den eben geplanten dritten Datenschnitt berücksichtigt, im Unterschied zur letzten Auswertung, die die von der EMA geforderte Zwischenauswertung vom Januar 2013 berücksichtigt hat, ist, dass wir hier ein aus meiner Sicht ganz ungewöhnliches Phänomen haben. Wir haben eine höhere Crossover-Rate, das ist richtig. Üblicherweise sehen wir bei Wirksamkeitsvorteilen, dass, wenn eine höhere Crossover-Rate da ist, sich der Unterschied abschwächt, und wir gehen dann tendenziell auch von einer Unterschätzung der Wirksamkeit mit zunehmendem Crossover aus. Hier haben wir aber ein, ich würde fast sagen: umgekehrtes Phänomen. Die Survival-Vorteile sind mit zunehmendem Crossover zumindest in zwei Subgruppen oder eigentlich in allen Subgruppen vom Trend her größer geworden. In der Subgruppe mit der Deletion 19 haben wir jetzt eine über 50-prozentige Survival-Verlängerung, und die trägt insgesamt über ein Jahr, also über zwölf Monate. In der Subgruppe anderer Mutationen hatten wir vorher einen Nachteil, und der ist jetzt nicht mehr signifikant. Wir haben jetzt nur noch einen Trend. Meine Frage ist einfach – Herr Wörmann sprach das schon kurz an, indem er den Stellenwert insbesondere in der früheren Therapie von Afatinib betonte –: Haben Sie irgendeine Hypothese aus fachlicher Sicht hierfür? Denn es ist ein ungewöhnliches Phänomen, und ich denke, man sollte es berücksichtigen. Unser übliches Vorgehen ist: Höhere Crossover-Rate, höhere Verzerrung, wir unterschätzen den Effekt eher. – Hier haben wir ein anderes Phänomen. Ich denke, das sollten wir diskutieren, unabhängig davon, ob ein Datenschnitt präspezifiziert war oder nicht, um das entsprechend zu berücksichtigen. Das IQWiG hat sich hier ja entschieden und sagt, zumindest für die anderen Mutationen halten wir den zweiten Datenschnitt für weniger verzerrt. Wir haben natürlich mit unserer Befristung auch explizit den dritten Datenschnitt sehen wollen. Das wäre ein Punkt, den ich hier gerne diskutieren würde. Nachher kommen noch zwei andere, aber das wäre, finde ich, erst einmal wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu Frau Professor Märten.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich möchte zum einen betonen, dass wir den dritten Datenschnitt aus den von Frau Peil angeführten Gründen wirklich für den robusteren halten. Es war der präspezifizierte. Wir haben 60 Prozent Ereignisse vs. 50 Prozent Ereignisse beim zweiten Datenschnitt. Es ist für uns der relevante Datenschnitt für die Betrachtung des Gesamtüberlebens. Sie sprechen natürlich einen wichtigen Punkt an. Wir haben insgesamt 75 Prozent Crossover der Patienten, die mit Cisplatin plus Pemetrexed begonnen haben, zu einem EGFR-TKI. Es wurde lange in der Community diskutiert, dass man durch das Crossover ein Gesamtüberleben nur schwer zeigen kann. Dementsprechend groß ist unsere Freude darüber, diesen eklatanten Gesamtüberlebensvorteil in der Deletion 19 zeigen zu können.

Wir können trefflich darüber spekulieren, wie dieser Effekt zustande kommt. Ich denke, es kommt natürlich durch die Substanz. Wir sprechen bei Afatinib von einem Zweitgenerations-TKI, der irreversibel bindet, der eine gesamte Familie targetet. Das ist der Unterschied zu den Erstgenerations-TKIs. Ich denke, der Mode of Action liegt dem zugrunde. Wir haben aber auch die 75 Prozent Crossover-Rate, die wir beobachten, von Chemotherapie auf überwiegend Erstgenerations-TKIs. Es wurde nicht bei allen Patienten Afatinib subsequent gegeben. Dies kann eine mögliche Erklärung sein. Es kann aber auch sein, dass es sich einfach durch die Therapiesequenz ergibt. Es ist ein Phänomen, das wir in der Onkologie auch nicht so selten sehen, dass die Abfolge von Therapielinien entscheidend für den Outcome ist. Aber Daten dazu können wir leider nicht vorlegen, die die eine oder andere Hypothese wirklich untermauern.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann Ihnen die Frage nicht beantworten. Ich würde trotzdem begrifflich sauber sein wollen. Das ist nicht Crossover, das ist Switching. Wir kreuzen nicht wirklich in den anderen Arm über, sondern wir mischen hier zwei, eigentlich drei Substanzen. Wir mischen Afatinib Erstlinie gegen einen anderen TKI, Gefitinib, von dem wir zwar denken, dass er genauso wirkt, aber wissen, dass die Nebenwirkungen nicht völlig identisch sind. Und umgekehrt genauso. Im Chemotherapiearm haben wir im Grunde drei Switching-Möglichkeiten hinterher gehabt, nämlich Ibrutinib, Gefitinib und Afatinib, alle drei. Ob das wirklich völlig identisch ist, weiß ich nicht, und ob das das erklärt, was Sie ansprechen, weiß ich auch nicht, aber es macht es für uns so unübersichtlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell dazu, bitte.

Frau Dr. Grell: Wenn wir jetzt beim Switching bleiben und in der Abfolge, wie Sie gesagt haben, Frau Märten, Therapielinien zunehmend wichtiger werden, so hat mich 12 und 25 Monate, ein kürzeres Überleben, sehr erschrocken. Das sind Effekte, die wir früher in Studien beim Nichtkleinzeller nie gesehen haben; die sind sehr groß. Wenn man sich den zweiten und dritten Datenschnitt in den anderen ansieht, so wird es signifikant und nicht signifikant. Ich verstehe Sie überhaupt nicht. Wie können Sie dann diese Therapie als Erstlinientherapie überhaupt noch jemandem anbieten? Wo ist das Rationale? Sie haben auch dargestellt, dass der Response nicht gleichgerichtet läuft wie das Overall Survival. Ich kann mich also gar nicht darauf verlassen, dass ein Patient, der respondiert, dann auch wirklich länger lebt. Wenn das nicht gleichsinnig ist – das hatten Sie dargestellt –, dann haben wir ein Problem in der Therapie.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Frau Grell, ich muss gestehen, ich weiß jetzt nicht genau, auf welche Patientengruppe Sie abzielen. Könnten Sie das kurz noch einmal erläutern?

Frau Dr. Grell: Auf andere und L858R.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Zu L858R noch einmal der Hinweis: Wir haben einen klaren PFS-Vorteil. Die Betrachtung der Mediane erscheint uns aus den von Frau Peil angeführten Gründen nicht für sinnvoll. Wir haben einen PFS-Vorteil. Wir haben eine Verbesserung der Patient Reported Outcomes, die eindeutig das Nebenwirkungsprofil überwiegen. Wir sehen keinen Unterschied beim Gesamtüberleben. Wie gesagt – ich hatte es eingangs erwähnt –, das ist identisch zu den Daten, die uns zu anderen EGFR-TKIs vorliegen, die auch Eingang in alle internationalen und nationalen Leitlinien gefunden haben.

Die Situation bei den seltenen Mutationen ist komplexer, keine Frage. Wir haben uns – das wurde hier schon öfter diskutiert – dazu entschieden, die Daten einzeln zu sehen. Aber auch da noch einmal der Hinweis: Wenn wir uns LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6 separat ansehen, sehen wir auch keine Signifikanz zuungunsten von Afatinib. Wir sehen, dass die Responseraten mit dem Outcome korrelieren. Das sehen wir bei allen Mutationen, sei es Deletion 19, L858R, und auch bei den seltenen Mutationen. Patienten, die eine Response haben – Herr Wörmann hat das angemerkt; wir sehen, Gott sei Dank wird dieser Response von den Klinikern schnell gesehen, Patienten haben einen schnellen Benefit, so sie einen haben auf Afatinib –, haben auch ein längeres progressionsfreies Überleben. Wie gesagt, die Datenlage zu den von uns für Gruppe 2 und 3 genannten De-novo-T790M-Mutationen und Exon-20-Insertionen sind definitiv schwächer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell noch einmal dazu.

Frau Dr. Grell: Aber es korreliert nicht zum Overall Survival. Das ist doch unser Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Märten, und dann würde ich diese Baustelle zumachen. Wir haben uns schon dreimal pirouettenartig im Kreise gedreht. Bitte.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ja, es stimmt, es korrespondiert nur bei der Deletion 19. Aber ich würde es eigentlich andersherum formulieren. Es ist das erste Medikament, wo wir eine Translation in das Gesamtüberleben sehen, was bei den anderen Mutationen – das ist eben identisch zu den anderen verfügbaren Medikamenten – nicht sehen, da translatiert es nicht. Lassen Sie mich lieber den positiven Blick darauf werfen. Wir haben endlich eine Mutation, wo ein Medikament, nämlich Afatinib, einen durchaus beträchtlichen Vorteil für das Gesamtüberleben bringt.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte eine kurze Anmerkung zu der Richtung der Verzerrung durch Crossover aus methodischer Sicht machen. Erstens gebe ich Herrn Wörmann völlig recht. Man muss den Wechsel allein von Chemotherapie auf Afatinib beachten. Was die Richtung der Verzerrung mit höherem Crossover angeht, gilt die Annahme, dass der Effekt kleiner wird, nur in dem Fall, in dem tatsächlich ein Effekt da ist. Bei wirksamen anderen Folgetherapien kann das auch durchaus in die andere Richtung gehen. Ich glaube, dass man sich nie zu sehr darauf verlassen sollte, dass das so ist.

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

Herr Dr. Mayer: Ganz kurz eine Nachfrage an Herrn Wörmann bezüglich der Testung auf eine seltene Mutation. Sie haben gesagt, es würden zunehmend diese spezifischen Tests durchgeführt. All die Einzelspezifizierungen der seltenen Mutationen waren ja im Rahmen der Studien erhoben worden. Würde der – es ist nicht despektierlich gemeint – Feld-Wald-und-Wiesen-Onkologe, der normale

Praktiker, der keine Studien-Tools hat, mehr als die Deletion 19 und die L858R im Einzelfall immer sehen? Die Frage ist: Haben Sie publizierbare Ergebnisse, wo Sie dem einzelnen Arzt sagen können, bei der seltenen Mutation sollte man einsetzen, bei der nicht, bzw. haben der einzelne Arzt und sein Labor eine Möglichkeit, dies zu unterscheiden? Oder würden Sie sagen: Probieren wir einfach einmal bei jedem Patienten mit einer seltenen Mutation Afatinib aus, wenn es nicht nach drei bis vier Wochen anspricht, dann soll er abbrechen? Wäre dies Ihr sachgerechtes Vorgehen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aus klinischer Sicht: Nein, ich würde es nicht für richtig halten, allen erst einmal die TKIs zu geben und zu schauen, wie es damit ausgeht. Wenn es wirklich eine Resistenzmutation ist, dann wäre es verlorene Zeit. Die profitieren offensichtlich nicht davon. Wir sehen in diesem Feld – was ich positiv finde – zunehmend eine Zentralisierung der molekularbiologischen Diagnostik, gerade was Lungenkarzinome angeht, auf spezialisierte Labore, die das in Netzwerken machen und die das zunehmend anbieten. Ich habe keine Zahl, um zu wissen, wie viele Leute das wirklich machen. Aber wir merken, dass die großen Kliniken oder auch Praxen, die das machen, diese Proben zunehmend in diese Netzwerke schicken, und dann kommen diese Mutationsanalysen. Aber ich habe dafür jetzt keine Zahlen.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte ganz kurz – das wurde schon gestreift – auf die Frage eingehen, welchen Stellenwert TKIs in der First-Line-Therapie spielen. Das wurde von verschiedenen Stellungnehmern mehr oder weniger kritisch thematisiert. Dies gilt auch für die Bestimmung der ZVT in diesem Fall. Denn der Trend – um es vorsichtig zu sagen – geht doch in Richtung TKIs. Jetzt ist meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer – ich weiß nicht, wer von Ihnen dazu etwas sagen kann –: Wir haben derzeit eine Studie, die läuft, die Afatinib auch gegen Gefitinib vergleicht. Sie haben die hier natürlich nicht vorgelegt, das war auch nicht notwendig, aber fachlich ist es natürlich interessant. Können Sie da schon etwas sagen? Sie müssen natürlich nicht, aber es wäre für uns ergänzend von Interesse.

Ich hätte eine zweite Frage. Es geht um die LUX-Lung-3-Studie, sie wurde verschiedentlich thematisiert. Da wurde vom IQWiG unter anderem die fehlende Repräsentativität kritisiert. Es betrifft nicht nur diese Studie. Es gebe einen relativ hohen Anteil an asiatischen Patienten. Wie ist es aus medizinisch-fachlicher Sicht mit der Übertragbarkeit? Ist die Ethnie in dieser Indikation ein Prädiktor für das Therapieansprechen auf TKIs? Wissen Sie da etwas oder eher nicht? Auch das wurde, glaube ich, kritisch diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Märten, dazu.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Zu Ihrer Frage zur LUX-Lung-7-Studie. Es ist eine Phase-II-b-Studie Afatinib vs. Gefitinib. Dazu könnte ich, selbst wenn ich wollte, nichts sagen, weil wir die Daten noch nicht vorliegen haben. Die Studie hat zwar fertig rekrutiert, die Database ist aber noch nicht final. Wir hoffen, dass uns diese Daten demnächst vorliegen, aber wir wissen noch keinen festen Termin. Die Daten gibt es dementsprechend noch nicht.

Zur Frage zur Ethnie – ich glaube, die wurde auch vor anderthalb Jahren schon diskutiert –: Die Datenlage ist eine sehr eindeutige. Es ist die EGFR-Mutation, die entscheidet, und nicht die Ethnie. Wir sind in der LUX-Lung-3-Studie als einziger TKI in der Lage, das auch zu untersuchen, da wir die einzige Studie sind, die sowohl Kaukasier als auch Asiaten eingeschlossen hat. Wir haben uns alle Di-

mensionen angeschaut, sprich progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben und auch Patient Reported Outcomes, und es ist absolut kein Unterschied zwischen der kaukasischen und der asiatischen Bevölkerung zu sehen. Die Daten wurden von Lecia Sequist letztes Jahr in Chicago präsentiert und von Professor Wu in Kuala Lumpur bei einem anderen Kongress präsentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, ergänzend dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Als Antwort auf die Frage bezüglich der Ethnie: Ja, das ist für Afatinib so, da sind die Daten da, allerdings gibt es schon historische Daten, dass Chemotherapie bei asiatischen Patienten besser wirkte, was den Vergleichsarm etwas besser gemacht hatte. Wenn man das zusammennimmt, ist hier die Frage: TKI allgemein als Indikation, und wo ist Afatinib etwas Besonderes? Unsere bisherige Schlussfolgerung war, dass wir bei der L858R-Mutation keinen deutlichen Unterschied zugunsten von Afatinib sehen, alles im indirekten Vergleich. Deswegen ist die Empfehlung, TKI allgemein, egal welcher. Wir nehmen zur Kenntnis, dass bei Deletion 19 als einziger von den TKIs ein Überlebensvorteil herauskam. Jetzt kann man fragen: Wie dick sind die Daten dazu? Es ist eine – eine einzige – Phase-III-Studie. Es sind alles indirekte Vergleiche, weil die Daten aus direkten Studien noch nicht da sind. Trotzdem: Ein Überlebensvorteil in dieser Höhe ist schon signifikant. Deswegen ist die Empfehlung unsererseits zurzeit, Afatinib bei Deletion 19 an erste Stelle zu setzen vor den anderen TKIs – aber resultierend aus dem indirekten Vergleich der Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt kommt Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler: Herr Mayer hat es schon angesprochen. In der normalen onkologischen Praxis, selbst in deutschen Tumorzentren, wird ein TKI, egal ob es ein Anspreichen bei dem jeweiligen Patienten gibt, oft über Monate verordnet. Sollte man nicht die Empfehlung treffen, wenn hier kein Anspreichen vorliegt, innerhalb von – ich folge jetzt Ihnen – zum Beispiel einer Woche einen Therapiewechsel vorzunehmen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte diese Frage beantworten? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns auf vier Wochen festgelegt. Grundsätzlich ist das schon okay so. Aber wenn jemand Luftnot aufgrund eines großen Pleuraergusses, eines Rippenfellergusses, hat, so geht sie nicht innerhalb von einer Woche zurück. Das dauert biologisch einfach lange. Aber die frühe Kontrolle ist obligat, das finde ich auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Grohé. Danach würde ich gern auf die Patientenzahlen kommen. Die waren adressiert worden. Dann müssen wir uns noch mit den Schweregraden der Symptome beschäftigen. Ich sage dies, damit wir uns jetzt nicht hier bei der Subgruppe abarbeiten und am Ende des Tages andere wesentliche Fragen nicht erörtert haben. Wir sind eigentlich schon über der Zeit. – Bitte schön, Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Ich möchte kurz etwas dazu ausführen, was auch Herr Professor Wörmann gesagt hat. Wir sehen die Bildung von Netzwerken in Deutschland, die uns ermöglichen, relativ detailliert molekulare Analysen nicht nur des EGFR-Gens in Zukunft zu haben. Aktualisiert ist das auch so. Es gibt zum Beispiel das Kölner Netzwerk. Die diagnostizieren 6.000 Lungenkarzinome in fortgeschrittenem Stadium jedes Jahr. Auch dazu gibt es in Zukunft entsprechende klinische Daten. Ich glaube, die Realität wird abbilden, dass wir a) wissen, welche Punktmutation welche Relevanz hat, vielleicht auch mit klinischen Registern in Deutschland, und wir wissen b) mit diesen NGS-Daten in Zukunft auch, wann eine T790M- oder andere Resistenzmutation das Anspreichen mehr oder weni-

ger verhindert. Ich glaube, das ist die Dynamik der Realität, die sich momentan abbildet. Das wird Einzug halten auch für den – den es in dieser Form nicht gibt – Feld-Wald-und-Wiesen-Onkologen. Jeder Onkologe hat Zugang zu dieser sehr detaillierten molekularen Analyse in Deutschland, und die ist auch umsetzbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der Feld-Wald-und-Wiesen-Onkologe war ja auch in Anführungszeichen gesetzt. – Herr Pfannkuche, bitte.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Ich habe jetzt ein Sammelsurium an Themen, in das auch die Themen fallen, die Sie eben erwähnt haben, Herr Professor Hecken. Ich möchte beginnen mit der LUX-Lung-6-Studie und der Frage der Übertragbarkeit bezüglich der asiatischen Population. Die LUX-Lung-6-Studie ist mittlerweile im EPAR aufgenommen worden. In diesem Zusammenhang gab es eine Diskussion, inwieweit die Studiendaten übertragbar sind, ja oder nein. Dort wurde von der EMA letztendlich festgehalten, dass der Faktor Ethnie nicht als entscheidender Faktor für die Übertragbarkeit angesehen worden ist.

Zu der Frage, die wir eben diskutiert haben, zu den seltenen Mutationen und wie man damit umgeht, der RCT-Evidenz vs. dem nicht kontrollierten Vergleich, möchte ich nur sagen, wir haben bei der RCT-Evidenz unterschiedliche Vergleiche, die letztendlich zu einer hohen Unsicherheit führen würden, wenn ich die an dieser Stelle poolen würde. Deswegen halten wir hier den Vergleich, den Yang gemacht hat, für ein adäquates Vorgehen, vor allen Dingen weil wir bei der Gruppe 1 aus der Yang-Publikation sehen, dass dort Ansprechraten vergleichbar zu den häufigen Mutationen erreicht werden.

Bei den L858R-Patienten sollten wir vielleicht den Blick weiten auf das Thema der schwerwiegenden Symptome, das eben schon angeklungen ist. Wir haben in dieser Gruppe der Patienten auch Vorteile bei beispielsweise Dyspnoe, Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall, Husten, Schmerzen. Eines der häufigsten initialen Symptome, die die Patienten auch haben und die als sehr belastend wahrgenommen werden, sind beispielsweise Husten, Dyspnoe oder Schmerzen. Deswegen sehen wir in dieser Gruppe auf jeden Fall einen Zusatznutzen für die Patienten als gegeben. Zu den schwerwiegenden Symptomen kann aus klinischer Sicht vielleicht Frau Professor Märten noch etwas ergänzen.

Dann bin ich, Herr Professor Hecken, bei Ihnen. Dann könnten wir mit den Patientenzahlen und einem kurzen Statement zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abschließen. Das wird Frau Aßmann im Anschluss machen, wenn Sie erlauben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Märten, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich möchte unterstreichen, was Herr Pfannkuche eben gesagt hat. Wir haben in allen unseren Studien präspezifiziert eben auf die schwerwiegenden tumorassozierten Symptome geschaut. Das ist die Atemnot, das ist der Husten, das sind die Schmerzen. Wir haben in allen Dimensionen, die wir uns angeschaut haben, das heißt die Zeit bis zur Verschlechterung der Symptome, Verbesserung der Symptome und auch die longitudinale Beobachtung über den gesamten Therapieablauf. Wir sehen bei beiden Studien – LUX-Lung 6 und LUX-Lung 3 – bei beiden Mutationstypen – Deletion 19 und auch L858R – diese Verbesserung bei den Patienten, und wir sehen die verlängerte Zeit bis zur Verschlechterung. Ich glaube, das sind wirklich sehr wichtige Parameter für die Patienten, da diese Symptome nicht nur den Patienten, sondern auch das Umfeld stark einschränken und oft auch den Unterschied zwischen Arbeitsfähigkeit und Nichtarbeitsfähigkeit ausmachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu noch einmal Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler: Meine Frage ist: Wie vergleichen sich die jetzt immer wieder zitierten Studien in Bezug auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten und auf die Inzidenz der UAWs?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Märten.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Wir sehen beim Vergleich der Daten der LUX-Lung-3- und LUX-Lung-6-Studie qualitativ keinen Unterschied. Wir haben die typischen Nebenwirkungen aufseiten Afatinib, eines typischen EGFR-TKIs. Wir sehen Diarrhö, wir sehen Hautsymptome, Rash und Akne, wir sehen Stomatitis. Aufseiten der Chemotherapie sehen wir natürlich sehr große Unterschiede. Cisplatin plus Pemetrexed, die Vergleichstherapie aus der LUX-Lung-3-Studie, wurde auch deswegen gewählt, weil sie deutlich besser verträglich ist als die Kombination Cisplatin plus Gemcitabin, die wir in LUX-Lung 6 wählen mussten, weil Pemetrexed in China nicht zugelassen ist. Dort sehen wir eindeutig stärkere Nebenwirkungen, typisch für die Chemotherapie: Schädigung des Knochenmarks, Übelkeit, Erbrechen, Haarausfall etc.

Was die Quantität der Nebenwirkungen angeht, sehen wir einen Effekt, dass alle Nebenwirkungen im Afatinib-Arm weniger stark ausgeprägt sind in der LUX-Lung-6-Studie, ein Effekt, der auch von den Prüfarzten damit erklärt wird, dass die Vertrautheit im Umgang mit den EGFR-TKI-spezifischen Nebenwirkungen im asiatischen Raum einfach größer ist, da die Inzidenz von EGFR-Mutationen in diesem Bereich vier- bis fünfmal höher ist. Das heißt, die Ärzte haben schon eine längere Lernkurve im Umgang mit Diarrhö und Hautnebenwirkungen, die managbar sind, die man durch präemptive Maßnahmen vermeiden oder leicht händeln kann. Wir hatten auch in der LUX-Lung-6-Studie mit 25 Zentren weitaus weniger Zentren und sehr erfahrene Zentren als die 133 Zentren in der LUX-Lung-3-Studie. Das heißt, wir sehen ganz klar, dass wir eine Lernkurve haben. Je vertrauter die Ärzte im Umgang mit EGFR-TKIs sind, umso geringer werden auch die Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler: Warum gibt Ihr Haus bei der bekannten Inzidenz von Haut- und Schleimhautnebenwirkungen an Tumorzentren Sets mit dem Boehringer-Eindruck, also Dermatika, ab, die die abgebenen Apotheken, die das verordnet abgeben, nicht erhalten, auch auf Anfrage in Ihrem Hause nicht?

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich muss gestehen, dadurch, dass ich im globalen Team und nicht im deutschen Team bin, kann ich diese Frage nicht beantworten. Ich weiß auch nicht, ob einer meiner Kollegen dazu Stellung nehmen kann. Tut mir leid. Da bin ich leider überfragt. Ich nehme an, dass es rechtliche Hintergründe hat, aber – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Herr Dr. Köhler: Könnten wir darauf eine Antwort erhalten, aus Deutschland, meine ich?

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich werde das deutsche Team um eine Antwort bitten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sofern es für diese Nutzenbewertung von Belang ist, werden wir die Antwort einfordern. Wenn wir zu der Auffassung gelangen, dass es für die Nutzenbewertung weniger relevant ist, sondern für die Patientenversorgung insgesamt, dann wäre es schön, wenn Sie uns etwas sagen würden. Aber dann könnten wir Sie zu einer Antwort wahrscheinlich auch nicht zwingen, wobei wir ohnehin nicht zwingen. – Herr Pfannkuche, noch dazu.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Eine ganz kurze Antwort dazu, Herr Köhler. Wir werden Ihnen die Antwort im Laufe der Woche nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Dr. Hübner, bitte.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Ich glaube, die Diskussion ist im Moment wichtig, nämlich noch einmal Patient Reported Outcomes und Lebensqualität und die Frage, in welchen ethnischen Gruppen wir uns das angeschaut haben, zusammenzubringen. Das ist, glaube ich, klar. Beim Überleben sehen wir bei den Mutationen keinen Unterschied. Das ist einfach genetisch getrieben. Bei der Lebensqualität kann es natürlich einen erheblichen Unterschied machen, ob ich jetzt in einem deutschen Setting, in einem westlichen Setting oder in einem asiatischen Setting unterwegs bin. Wir wissen aus anderen Kontexten, dass zum Beispiel Schmerztherapien dort völlig anders gefahren werden, dass aber auch das Empfinden für bestimmte Nebenwirkungen völlig anders ist, vor allem die Patient Reported Outcomes, also die Bewertung, wenn ich das nicht objektiv messen kann. Außerdem gibt es im Supplemental Material einiger der Studien gewisse Hinweise, dass durchaus zwischen den Studienarmen die supportive Therapie unterschiedlich gewesen ist. Das kann dann in den Patient Reported Outcomes natürlich erhebliche Unterschiede ausmachen. Von daher, glaube ich, müssen wir diese Daten noch einmal mit einem großen Fragezeichen ansehen. Hinzu kommt, dass wir zum Beispiel bei der Fatigue keinen Unterschied sehen, sodass eigentlich noch einmal eine detaillierte Datenauswertung notwendig ist, um wirklich zu sagen, ob da ein Nutzen ist – oder sogar ein Schaden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Märten, zur Antwort.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Ich möchte noch einmal betonen, dass auch bei der Analyse der Patient Reported Outcomes zwischen den Ethnien kein Unterschied da ist. Natürlich unterscheiden sich die numerischen Werte, aber der Gesamteindruck ist identisch, ist unabhängig von der Ethnie. Wir haben den gleichen Einsatz von Schmerzmitteln, Antitussiva wurden auch in ähnlicher Größenordnung abgegeben. Von daher kann ich die von Frau Hübner eben aufgeworfene Hypothese nicht nachvollziehen. Bezüglich der Fatigue möchte ich einfach auf die Zahlen hinweisen. Im Chemotherapiearm von beiden Studien, LUX-Lung 3 und LUX-Lung 6, sprechen wir von einer Fatigue bei den Patienten, die eine Chemotherapie erhalten haben, von 47 Prozent bzw. 36 Prozent jeglichen Grades im Vergleich zu 17 Prozent bzw. 10 Prozent im Afatinib-Arm. Bei den schwereren Graden, Grad 3, haben wir bei Afatinib 1,3 bzw. 0,4 Prozent der Patienten, die eine schwere Fatigue berichtet haben, im Vergleich zu 13 Prozent und 1 Prozent. Ich muss gestehen, es fällt mir jetzt schwer, daraus abzuleiten, dass Afatinib mehr Fatigue induziert als die Chemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Märten. – Ich habe noch fünf Wortmeldungen zu diesem Komplex. Dann würde ich versuchen, einen Cut zu machen. Dann machen wir noch kurz die Patientenzahlen. Sonst sind wir nämlich noch um 15 Uhr bei diesem Thema, was sicher spannend wäre, aber letztlich den Rahmen sprengen würde. Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf den Schweregrad der Symptome eingehen. Sie hatten gesagt, dass für Sie die Lungenkrebs-assoziierten Symptome wie Dyspnoe, Husten etc. von Grund auf schwerwiegend sind. Es ist sicherlich eine häufige Symptomatik bei den Patienten, das gebe ich zu, trotzdem ist nicht jede Dyspnoe und nicht jeder Husten per se schwerwiegend. Wir haben für schwerwiegende Ereignisse gewisse Kriterien, an denen wir uns orientieren können, etwa die SUE-Kriterien. Wenn eine Dyspnoe zur Hospitalisierung führt, dann ist das sicherlich eindeutig als schwerwiegend zu beurteilen. Gegebenenfalls kann man die CTCAE-Kriterien heranziehen. Dabei muss

man beachten, dass, wenn ein Patient nicht ohne Pause eine Treppe hochgehen kann, das noch als nicht schwerwiegend zu beurteilen ist. Von daher muss man das etwas relativieren. Für die Studie LUX-Lung 3 haben wir im Endeffekt gar keine Informationen, wie schwer das Symptom ist. Das muss man halt betrachten: Wie schwer ist die Dyspnoe bei den Patienten, die in die Studie eingeschlossen worden sind? Wir haben hier Patienten, die alle einen sehr guten oder einen guten Allgemeinzustand haben, in ECOG 0 oder 1. Eigentlich haben wir so richtig keine Informationen zum Schweregrad der Dyspnoe. Das Beste, was man heranziehen kann, sind zum Beispiel Baseline-Daten des EORTC. Gerade beim Beispiel Dyspnoe sind die Patienten zu Baseline auf einer Skala von 0 bis 100 bei 22 bzw. 24, sie bewegen sich also im unteren Viertel. Davon auszugehen, dass es sich per se um ein schwerwichtiges Ereignis handelt, auch wenn man jetzt noch die MID von 10 dazurechnet – dann wären wir bei 32 bzw. 34 –, halte ich für fraglich.

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

Frau Dr. Aßmann (Boehringer): Ich würde etwas zu den Patientenzahlen sagen wollen, wenn es an dieser Stelle passt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Machen Sie es jetzt, damit wir es im Protokoll haben.

Frau Dr. Aßmann (Boehringer): Okay. – Ich denke, wir sind uns im Raum hier einig, dass in der Onkologie die Herleitung der Patientenzahlen zum Beispiel aufgrund des Fehlens eines nationalen Krebsregisters extrem schwierig ist. In unserem vorliegenden Dossier haben wir uns exakt an den Rechenweg vom alten Dossier gehalten. Der ist komplett reproduzierbar und wurde in der Vergangenheit auch schon so anerkannt. Alles, was wir gemacht haben und woraus sich auch Änderungen bei den Patientenzahlen ergeben, ist, dass wir die Hinweise des IQWiG hinsichtlich der Validität bestimmter Datenquellen berücksichtigt haben, indem wir diese Quellen ausgeschlossen haben. In einem weiteren Schritt haben wir unsere Quellen noch einmal auf Aktualität geprüft und haben dann natürlich die jeweils aktuellste Variante genutzt. Das spielt insbesondere bei den RKI-Daten zur Prävalenz und Inzidenz eine wirklich besondere Rolle, weil sich diese signifikant erhöht haben.

Ich möchte betonen, dass die Darstellung der Patientenzahlen für uns ein sehr ernstes Thema war. Wir haben die bestverfügbare Evidenz transparent und nachvollziehbar dargestellt und auch die Ergebnisse letztendlich unter Berücksichtigung von Unsicherheiten, nämlich durch Darstellung von Spannen, dargestellt. Wir sind der Meinung, dass unseren Patientenzahlen hier guten Gewissens Folge zu leisten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Anmerkung zu den Patientenzahlen? – Nein. Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte zu dem, was Herr Vervölgyi gesagt hat, bezüglich der Schwere des Patientensymptoms Dyspnoe oder auch anderer nachfragen. Ich sehe das hier als sehr schwierig, weil wir ja, wie Herr Vervölgyi gesagt hat, 40 Prozent mit ECOG 0 hatten, das heißt, sie sind noch voll arbeitsfähig, und 60 Prozent, also die anderen Patienten, waren mit ECOG 1, das heißt, sie sind definitionsgemäß noch büroarbeitsfähig. Ich sehe da einfach das Ausgangsniveau als schwierig an, um wirklich eine Beeinträchtigung oder Beeinflussung von Symptomen, die dann schwer sein sollen, zu Beginn darstellen zu können. Es ist – die AkdÄ hat es, glaube ich, gesagt – eher nicht repräsentativ, dass hier überhaupt keine ECOG-2-Patienten bei dem metastasierten und lokal rezidiven Patientengut drin sind. Es fällt mir jetzt schwer, nachzuvollziehen. Ich glaube, es ist ein Patient von allen. Sind die nicht findbar gewesen, oder was war der Grund? Ein Ausschlusskriterium war ja ECOG 2 nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Märten.

Frau Prof. Dr. Märten (Boehringer): Sie haben zwei Sachverhalte angesprochen, einmal die Frage, wie schwerwiegend die tumorassoziierten Symptome sind. Da kann vielleicht einer der praktizierenden Kliniker aus seinem Erfahrungsschatz näher darauf eingehen. Ich möchte von unserer Seite einfach betonen: Ja, die Patienten mit EGFR-Mutation sind tendenziell von der Baseline besser als zum Beispiel der Patient mit Plattenepithelkarzinom und fortgeschrittenem NSCLC. Wir haben Baseline-Scores zwischen 20 und 35. Das mag sich auf einer Leiter von 0 bis 100 jetzt nicht so enorm anhören, ist aber trotzdem so hoch gewesen, dass wir nach den bekannten Kriterien bei über 50 Prozent der Patienten eine klinisch signifikante Verbesserung feststellen konnten. Wenn die Symptome davor nicht schwerwiegend waren, frage ich mich, wie dann 50 Prozent eine klinisch signifikante Verbesserung uns widerspiegeln konnten. Das ist für mich ein Hinweis darauf, dass diese Symptome doch von Relevanz für die Patienten sind. Aber, wie gesagt, ich glaube, dass die ärztlichen Vertreter darauf kompetenter eingehen können.

Zur Frage ECOG 2. Die Einschlusskriterien für beide Studien, LUX-Lung 3 wie auch LUX-Lung 6, war ECOG 0 bis 1, einfach unter dem Gedanken, dass die Chemotherapie, speziell die Kombination aus Cisplatin und Gemcitabin, die wir, wie gesagt, aus regulatorischen Gründen in der asiatischen Studie wählen mussten, sehr toxisch ist. Wir wollten vermeiden, dass Patienten früher aus dem Chemotherapiearm herausfallen, weil sie diese Chemotherapie nicht vertragen und wir damit eine Verzerrung zugunsten Afatinib haben. Das war der Grund für den Ausschluss der ECOG-2-Patienten. Grundsätzlich muss man nach Datenlage aber feststellen, dass die ECOG-2-Patienten nicht so häufig sind, also therapienaiv zu diesem Zeitpunkt und auch, wenn sie eine Therapie vertragen – das ist bei den TKIs der Fall, da sie eben deutlich weniger toxisch sind als die Chemotherapie –, ein gleiches Ansprechen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Zu den Symptomen. Es ist sicherlich unstrittig, dass Dyspnoe und Schmerzen vorne stehen, gefolgt von Fatigue, dann kommen einige andere Symptome, Diarrhö und Stomatitis werden auch zum Teil unangenehm erlebt, als jetzt auf der anderen Seite stehend.

Zur Fatigue wollte ich etwas anmerken. Sie hatten angedeutet, dass ein positiver Effekt auf die Fatigue da ist. Das ist zu sehen in Ihrem Modul 4, Seite 242: Ja, und zwar hochsignifikant und ausgeprägt für die Deletion 19, 2,62. Aber für L858R nicht, 0,91, und sogar, wenn auch nicht signifikant, am schlechtesten für die seltenen Mutationen. Das sieht also so aus, dass die Fatigue bei Deletion 19 sehr gut beeinflusst wird, gar nicht bei L858R und vielleicht sogar schlecht bei den seltenen Mutationen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zu der Frage, warum keine ECOG-2-Patienten eingeschlossen wurden. Das waren Zeiten, als das Tarceva und Iressa zugelassen waren. Das heißt, man hat sich überlegt, ob man Patienten in eine solche Studie einbringt, wo dann noch einmal randomisiert wurde, eine Cisplatin/Pemetrexed-haltige Studie, mit ECOG 2. Es war eine randomisierte Studie. Ich bin nicht ganz der Meinung von Frau Hübner, dass das dasselbe ist. Eine Cisplatin-haltige Therapie ist schon ein deutlicher Unterschied für Patienten, was Toxizität angeht. Es könnte sein, dass neben dem normalen Studieneffekt von Selektion für insbesondere jüngere Patienten man sich hier auch entschieden hat, einen ECOG-2-Patienten nicht in diese Randomisierung hineinzubringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hübner, direkt dazu.

Frau Dr. Hübner (AkdÄ): Ja, akzeptiere ich. Ich glaube, wir müssen schauen, dass wir tatsächlich den Vergleich mit einem anderen TKI denken müssen.

Zweiter Punkt zur Antwort eben: Wir sehen bei den asiatischen Patienten in den Lebensqualitätsfragebögen die gleiche Verbesserung, aber wir wissen nicht, ob sie dort valide sind. Die sind in der sprachlichen Übersetzung validiert, aber nicht im soziokulturellen Kontext.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi. Ich habe da noch zwei weitere Wortmeldungen. Meine herzliche Bitte wäre, das dann zusammenzubringen, denn ich sehe auch als Jurist, dass wir uns mittlerweile ein bisschen im Kreise drehen. Ich glaube nicht, dass unser Erlebnis- und Erkenntnishorizont jetzt noch wesentlich größer werden kann. – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich fasse mich kurz. – Zu dem Wording „klinisch signifikante Verbesserungen“. Was mit den Änderungen von 10 gemessen worden ist, ist eine Minimal Important Difference, was man eigentlich mit einer sogenannten Spürbarkeitsgrenze übersetzen kann. Es ist nicht so, dass die Patienten keine Symptomatik zu Baseline hatten, das habe ich nicht gesagt, sondern die Frage ist, ob sie zu Baseline eine schwerwiegende Symptomatik hatten. Auch wenn man eine leichte Symptomatik hat, kann man natürlich spürbar eine Verbesserung messen. Ich glaube, das eine schließt das andere nicht aus.

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

Herr Dr. Rasch (vfa): Eine Anmerkung hinsichtlich des Schweregrads der Symptomatik. Ich kann Herrn Vervölgyi ein Stück weit folgen, aber nicht in Gänze. Ich stimme zu, dass die vorliegenden Symptome nicht per se schwerwiegend sein müssen, dass das durchaus fraglich ist. Wir haben uns allerdings auch gefragt, inwiefern hier alle Symptome per se nicht schwerwiegend sein können. Da hätten wir uns seitens des IQWiG vielleicht eine ausgiebigere Begründung erhofft, weswegen alle Symptome per se unkommentiert nicht schwerwiegenden Symptomen zugeordnet werden.

Wir haben auch viel über Subgruppen gesprochen. Zu der Teilpopulation L858R würde ich nur gern anmerken: Wir haben heute viel über Trends gesprochen. Worüber wir gar nicht oder sehr wenig gesprochen haben, sind die statistisch signifikanten oder klinischen Vorteile bei den PROs, also bei der Symptomatik und bei der Lebensqualität. Diese Ergebnisse haben auch bei der ersten Bewertung zum Zusatznutzen geführt. Ich bin etwas verwundert, dass jetzt die Anmerkung kommt, dass diese Daten gar nicht aussagekräftig sein sollen, weil sie teilweise andere soziokulturelle Hintergründe aufweisen oder andere Ethnien. Ich frage mich an dieser Stelle einfach, inwiefern Daten zur Lebensqualität oder Symptomatik, die nicht aus Deutschland oder aus Europa kommen, überhaupt im AMNOG einzubringen wären.

Noch einmal zu dem Thema Subgruppen. Wir haben es in unserer Stellungnahme adressiert. In aller Kürze: Das IQWiG hat hier noch sehr viel detailliertere Vorgaben oder Empfehlungen zur Ethnie oder zum Alter innerhalb der Mutationsausprägungen abgegeben. Dazu haben wir uns geäußert, dass wir das nicht für zielführend halten, weil diese überkreuzte Darstellung der Subgruppen einfach nicht den vorliegenden Ergebnissen entspricht. Wir halten diese Empfehlungen entsprechend für nicht richtig.

Letzte Anmerkung. Ich fand es auch bedauerlich, dass wir heute eigentlich nicht über die Abänderung der ZVT gesprochen haben. Auch da hätten wir uns verbandsseitig etwas mehr Erklärung erhofft, weswegen in allen Teilpopulationen die Vergleichstherapie innerhalb eines Jahres abgeändert wurde. Worauf ist das zurückzuführen? War die zuerst festgelegte ZVT nicht korrekt, oder waren es neue

wissenschaftliche Erkenntnisse, die dazu geführt haben, dass diese Änderung stattfinden musste? Diese neuen Erkenntnisse haben zumindest wir aus der Recherche so nicht entnehmen können. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Weitere Fragen? – Keine. Herr Pfannkuche, bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar abschließende Worte zu sagen. Wie immer war es eine offene Diskussion, in der viele Aspekte diskutiert worden sind, leider nicht alle. Auf ein paar Punkte möchte ich vielleicht noch kurz eingehen. Mir ist wichtig, hier zu erwähnen, dass Afatinib einen deutlichen Stellenwert in den Leitlinien gewonnen hat, was uns auch aus der Versorgung widerspiegelt wird. Wir sehen auch aus anderen Ländern, die sich mit HTA-Verfahren beschäftigen, beispielsweise England, Frankreich, Schweden, dass wir überall dort positive Bewertungen erhalten, die für die komplette Zulassungspopulation auch gelten.

Für uns das wichtigste Thema heute war – darauf möchte ich explizit hinweisen –, dass Afatinib das Überleben bei den Del-19-Patienten über ein Jahr verlängert, aber eben auch die Lebensqualität und die Symptomatik der Patienten mit Deletion 19 und der L858R-Mutation verbessert. Das waren letztendlich beides Sachen, die auch in die erste Entscheidung eingeflossen sind.

Aus unserer Sicht ergibt sich hierdurch ein erheblicher und beträchtlicher Zusatznutzen. Was die Schweregrade der Symptomatik anbelangt, sei auf unser Dossier und auf die Patientenpräferenzstudie hingewiesen, die wir durchgeführt haben, wo wir die Patienten selber gefragt haben, wie sie einzelne Symptome bewerten.

Was die seltenen Mutationen anbelangt, so war es eine sehr ausführliche Diskussion, was auch der heterogenen Datenlage gerecht wird. Das ist eine schwierige Frage. Wir haben hier einfach eine sehr geringe Fallzahl und sehr verschiedene Patienten, die in diese Gruppe hineinfallen. Wir halten den Ansatz über die zusammenfassende Analyse über die LUX-Lung-2-, LUX-Lung-3- und LUX-Lung-6-Studien an dieser Stelle noch für sachgerecht und sehen hier, dass mindestens in der Gruppe 1 der Yang-Publikation auch Ansprechraten erreicht werden, die vergleichbar zu den häufigen Mutationen sind. Die LUX-Lung-6-Studie ist aus unserer Sicht nach wie vor supportiv im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Hier sei auch noch einmal auf die EMA hingewiesen. Auf Anfrage von der EMA wurde im EPAR die LUX-Lung-6-Studie aufgenommen. Das heißt, die EMA hat der Studie einen hohen Stellenwert beigemessen und auch eine Vergleichbarkeit unter anderem bei den PROs gesehen.

Bei den Patienten mit dem therapeutischen Zusatznutzen – das hat Frau Aßmann dargelegt – haben wir ein kongruentes Vorgehen zum ersten Verfahren. Wir haben es insoweit noch verbessert, dass wir auf die Anmerkungen, die gemacht worden sind, eingegangen sind.

Die ZVT haben wir jetzt leider nicht ausführlicher diskutieren können, es sei aber auf unsere Kommentierung zur Niederschrift verwiesen, auf unser Dossier und auf unsere Stellungnahme, wo wir jeweils unsere Position noch einmal dargelegt haben und unter anderem auch darauf hingewiesen haben, dass die Kombinationstherapie mit Carboplatin beispielsweise nicht in Betracht kommt, weil dort eben das Zulassungs- und Anwendungsgebiet fehlt.

Dies vielleicht als kurzer Durchritt durch die heutige anderthalbstündige Anhörung. – Dann verbleibt mir nur noch, vielen Dank für die Aufmerksamkeit zu sagen und Ihnen einen erfolgreichen Tag zu wünschen, bis bald.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Erfolg ist immer relativ, das gilt für jeden. Herr Pfannkuche, zu den Patientenzahlen: Wir haben das zur Kenntnis genommen. Wir werden uns das einfach noch einmal anschauen, ob das so stringent und auf der Basis der letzten Nutzenbewertung gelaufen ist mit den aktualisierten RKI-Zahlen. Insofern ist die Tatsache, dass keine Frage gestellt wurde, kein Ausweis dafür, dass uns das nicht interessiert hat. Wenn das so ist, werden wir das entsprechend antizipieren. Zur ZVT, Herr Pfannkuche – auch Herr Rasch hat sie angesprochen –, ist 24-mal schriftlich vorgetragen worden. Im Beratungsgespräch hat es entsprechende Erörterungen gegeben. Wir werden das dann im Beschluss entsprechend begründen, sodass es müßig gewesen wäre, jetzt die Diskussion an dieser Stelle zum 25. Mal zu führen.

Herzlichen Dank für die aus meiner Sicht spannende Diskussion. Wir werden jetzt auf der Basis dieser Anhörung, des Stellungnahmeverfahrens und der Dossierbewertung und Ihres Dossiers eine Entscheidung zu treffen haben. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.36 Uhr