

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Ramucirumab (Lungenkarzinom)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Juli 2016  
von 14.10 Uhr bis 15.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Borchardt-Wagner  
Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Dr. Sashegyi  
Frau Dr. Wunderle

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Fetscher  
Frau Dr. Köberle

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co KG aA**

Herr Dr. Ebner  
Herr Dr. Pfeil

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

Herr Dr. Kaiser  
Herr Dr. Ley

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Ehrnsperger  
Herr Dr. Stengel

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e V. (DGP):**

Herr Prof. Dr. Grohé

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 14.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, Cyramza die Zweite, herzlich willkommen mit teilweise gewechselter Besetzung hier im 35a-Verfahren! Jetzt geht es um das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom mit Tumorprogress nach platinhaltiger Chemotherapie. Basis unserer heutigen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 30. Mai 2016, in der für die Patientengruppe der unter 65-Jährigen vom IQWiG ein Beleg für einen geringen Zusatznutzen und für die Gruppe der über 65-Jährigen ein Beleg für einen geringeren Nutzen gesehen wird.

Stellung genommen haben Lilly Deutschland als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, dann Novartis Pharma, dann Boehringer Ingelheim, dann Bristol-Myers Squibb und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße zu dieser Anhörung – das muss ich für das Protokoll festhalten – für Lilly Deutschland Frau Professor Dr. Kretschmer, die bereits in der Anhörung zuvor hier gewesen ist, Herrn Borchardt-Wagner, Herrn Dr. Sashegyi und Frau Dr. Wunderle, dann wieder Herrn Professor Dr. Wörmann für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, ebenfalls wieder Herrn Dr. Fetscher und Frau Dr. Köberle von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann Herrn Ebner und Herrn Dr. Pfeil von Bristol-Myers Squibb, dann von Boehringer Ingelheim Herrn Dr. Kaiser, dann Herrn Dr. Ehrnsperger und Herrn Stengel von Novartis Pharma, dann Herrn Professor Dr. Grohé von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin sowie Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner vom Verband forschender Arzneimittelhersteller. Ist jemand noch nicht aufgerufen worden? – Das ist nicht der Fall.

Ich gebe meinen üblichen geschäftsleitenden Hinweis: Es wird ein Wortprotokoll geführt, deshalb nennen Sie bitte Ihren Namen und die entsendende Institution bzw. das Unternehmen.

Wir werden uns heute unter anderem mit der Fragestellung beschäftigen müssen, ob die Aufteilung der Patienten nach starren Altersgruppen unter 65 Jahren und über oder gleich 65 Jahre sinnvoll ist. Dann wäre die Frage bedeutsam, ob die Ergebnisse der japanischen Studie JVCG auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Sodann wird es um eine Frage gehen, die wir vorhin auch schon erörtert haben: Sind die Zulassungsstudie und die hier untersuchte Studienpopulation repräsentativ für die Patienten im Anwendungsgebiet, zumal hier eben Patienten mit einem bestimmten Risiko für Blutungen nicht eingeschlossen worden sind? Daraus könnte ja möglicherweise eine Unterschätzung möglicher Schadensrisiken folgen. Dann sind in der Zulassungsstudie auch Patienten mit schlechtem Allgemeinzustand nicht untersucht worden. Auch das haben wir vorhin schon erörtert; das ist die übliche Diskussion, die immer wieder geführt wird. Schließlich wäre auch noch die Fragestellung von Belang, ob der Fragebogen LCSS auch zur Erfassung der Lebensqualität verwendet werden kann, daneben natürlich auch alle anderen Dinge, die Sie vortragen und einführen möchten. Wer möchte mit einem kurzen einleitenden Statement beginnen? - Frau Professor Kretschmer, Sie haben das Wort.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Zur Indikation, wie gerade schon angekündigt: Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, die zweite Indikation, fortgeschrittenes oder metastasiertes Kolonkarzinom, auch dabei handelt es sich natürlich um eine schwerwiegende Erkrankung im Palliativzustand.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir sind jetzt bei der Lunge.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Sehen Sie, es passiert wieder.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich passe aber auf, ich bewahre Sie vor Schlimmerem.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Danke, zwei Anhörungen pro Tag sind einfach zu viel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da sehen Sie einmal, was wir leiden müssen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Es geht um das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom selbstverständlich.

Für die Diskussion habe ich wieder drei Experten aus unserem Hause mitgebracht: Frau Wunderle, unsere Vertreterin aus der Medizin, Herrn Borchardt-Wagner, verantwortlich für die Dossiererstellung, und Herrn Sashegyi für die Statistik. Wie bereits erwähnt, handelt es sich um ein fortgeschrittenes oder metastasiertes nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, eine schwerwiegende Erkrankung. Behandelt wird sie heute auch mit Chemotherapeutika in Kombination bzw. allein oder in Kombination mit den neueren Therapieoptionen, die in den letzten Jahren glücklicherweise auf dem deutschen Markt zur Verfügung gestellt werden konnten. Da haben wir drei Gruppen: einmal die, die über mutations-spezifische Ansatzpunkte, Signalwege wirken, zum anderen haben wir die Immuntherapeutika, und wir haben einen Angiogenese-Inhibitor. Wie bereits erwähnt, ist der VEGF2-Rezeptor für die Tumor-Angiogenese von entscheidender Bedeutung. Eine Überexpression dieses Rezeptors korreliert auch beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom mit einer schlechten Prognose, mit einem Risiko für eine Metastasierung, und ist damit eigentlich ein guter Angriffspunkt, um ein Therapeutikum wirken zu lassen.

Ramucirumab ist, wie schon erwähnt, der erste Antikörper, der über den Rezeptor wirkt. Er bietet damit in der Therapiekaskade eine weitere Option; denn obwohl wir glücklicherweise in den letzten Jahren eine Vielzahl von neuen targetspezifischen, also auf die Zielpopulation abzielenden strukturspezifischen Therapeutika hatten, gibt es immer noch Patienten, die davon nicht profitieren können. Darüber hinaus ist Ramucirumab unabhängig zur Histologie und auch Mutationsstatus-unabhängig zugelassen.

Die Wirkung, die wir sehen, ist eine Steigerung des Gesamtüberlebens um 1,4 Monate bei einer insgesamt vergleichbaren Lebensqualität. Das heißt, wir bieten den Patienten eine Option mit einem längeren Überleben bei zur Kontrollgruppe vergleichbarer Lebensqualität.

Für unsere Anhörungen wichtig – Sie haben es schon angesprochen, Herr Hecken – sind insbesondere die Effekte, die sich im Hinblick auf die Altersspezifität aus unserem Dossier ableiten lassen. Aber auch hier sehen wir wie schon in der Anhörung vorhin keine Rationale, dass es aus dem Wirkmechanismus oder der Tumorbiologie einen Hinweis auf eine Altersabhängigkeit gibt. Auch aus den klinischen Studien, die wir für Ramucirumab sonst noch zur Verfügung haben und die wir vorhin schon diskutiert haben, gibt es keinen Hinweis auf eine Altersspezifität.

Die EMA hatte uns angeregt, eine Quintilanalyse durchzuführen, um diesem Alterseffekt auf die Spur zu kommen. Sie hatte sie intensiv angeschaut und kam zu dem Schluss, dass für sie dort kein solches Signal zu sehen ist, dass es eine altersabhängige Zulassung gibt. Die Zulassung ist also auf Basis der Quintilanalyse altersunabhängig erfolgt, die die EMA selbst angeregt hatte, weil Interesse daran bestand.

Der zweite Punkt, der für uns wichtig ist – auch er wurde schon angesprochen – ist die japanische Studie. Auch dort war thematisiert worden, ob sie für den deutschen Versorgungskontext eine Rolle spielt. Dazu möchte ich nur anmerken, dass in der Vergangenheit japanische Studien hier im Hause nicht anerkannt, sondern ausgeschlossen worden sind, weil sie nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Nicht umsonst verlangen die japanischen Zulassungsbehörden extra eine neue Studie, um die Zulassung in Japan überhaupt erteilen zu können.

Die REVEL-Studie, die zur Verfügung steht, ist eine sehr umfassende Studie, die den Versorgungskontext in Deutschland sehr gut abbildet. IQWiG hat geurteilt, dass die Studie für Deutschland repräsentativ ist, weil sie eben so wenige Asiaten eingeschlossen hatte. Zusätzlich ist die japanische Studie, die JVCG-Studie, in der Studienpopulation recht klein; sie entspricht nur 15 Prozent der Studienpopulation, die wir in der großen REVEL-Studie hier vorgelegt haben. Insgesamt steht also eine weitere Therapieoption bei der Behandlung des fortgeschrittenen metastasierten Lungenkarzinoms für die Patienten zur Verfügung, und zwar mit einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben bei einer vergleichbaren Lebensqualität, wie wir anhand der Kontrollgruppe zeigen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Vielleicht noch eine Sache an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben ja kritisiert, dass das IQWiG für die Herleitung eines geringeren oder größeren Schadens zum Teil selbst berechnete RRs herangezogen habe, bei denen die unterschiedlichen Therapiedauern in den jeweiligen Studienarmen nicht in die Bewertung der UEs eingeflossen sind. Sie haben mit Ihrer Stellungnahme Time-to-Event-Analysen für die vom IQWiG selektierten UEs vorgelegt, die im Dossier nicht enthalten waren. Können Sie dazu vielleicht noch zwei, drei Takte sagen, damit wir das eben auch hier offiziell eingeführt haben? Wer macht das? - Herr Dr. Sashegyi bitte.

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Herr Hecken, wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, wollen Sie wissen, welche zusätzlichen Analysen es außer denen gibt, die jetzt in der Stellungnahme vorgelegt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Sie mit der Stellungnahme eingereicht haben. Sie haben ja in Ihrer Dossierbewertung gesagt, das IQWiG habe gerechnet, aber nicht berücksichtigt, welche unterschiedlichen Therapieverläufe und Therapiedauern hier stattgefunden haben. Dies haben Sie zu bereinigen und nebeneinanderzustellen versucht. Das würde ich jetzt gern an dieser Stelle hören, damit es auch im Protokoll erscheint.

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich gebe es einmal an meine Kollegin Frau Wunderle weiter, die vielleicht anfängt.

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

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** Bei den zusätzlichen Analysen, die wir in der Stellungnahme noch dargestellt haben, waren Time-to-Event-Analysen, wie Sie schon richtig bemerkt haben, weil in der Nutzenbewertung des IQWiG bei der Bestimmung der unerwünschten Ereignisse nur Relativ Risk zur Verfügung stand. Wir haben für die Nutzenbewertung bzw. in unserem Dossier einerseits deskriptiv die Japan-Studie, die JVCG-Studie, dargestellt, haben uns aber aus verschiedenen Gründen, nämlich aus biologischen, demografischen und auch Studiendesigngründen entschieden, im Dossier die Studie darzustellen und keine Metaanalyse zu machen. Gleichzeitig wollen wir immer transparent sein und alle Studien vorstellen, die es im Indikationsgebiet gibt. Deshalb haben wir in der Stellungnahme auch die Time-to-Event-Analysen dargestellt. Wenn Sie möchten, kann ich gerne noch auf die einzelnen Punkte eingehen. Ansonsten möchte ich mit dem Satz abschließen, dass nach unserer Ansicht für den deutschen Versorgungskontext die REVEL-Studie ausschlaggebend ist. In der REVEL-Studie konnten wir eine signifikante patientenrelevante Gesamtüberlebensverbesserung bei einem akzeptablen Risikoprofil sehen, wie es auch die EMA im EPAR festgelegt hat.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte vielleicht nur kurz Frau Kretschmer korrigieren: Es ist nicht so, dass wir im Bericht beschreiben, dass wir, weil so wenige asiatische Patienten in der REVEL-Studie eingeschlossen sind, sie für auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar halten; vielmehr beschrei-

ben wir, dass, weil so wenige asiatische Patienten eingeschlossen sind, die darüber hinaus außerhalb der für die Asiaten zugelassenen Dosierung behandelt werden, die Relevanz der Studie nicht infrage gestellt wird; das ist ein Unterschied. Da würde ich Sie bitten, unseren Bericht genau zu lesen. Was die Berücksichtigung der JVCG-Studie angeht, ist es richtig, dass wir uns natürlich eine Studie, die ausschließlich mit asiatischen Patienten durchgeführt wird, zunächst anschauen. Das haben wir auch hier gemacht. Wir haben natürlich, wie immer, wenn wir eine Metaanalyse machen, uns angeschaut, ob die Ergebnisse heterogen sind. Mit einer Ausnahme waren die Ergebnisse vollkommen homogen. In einem solchen Fall entschließen wir uns, beide Studien zu betrachten, um die Informationen zu verwerten und ein präziseres Ergebnis zu erhalten. In den Fällen, in denen wir eine Heterogenität gesehen hätten, hätten wir natürlich auf die REVEL-Studie und nicht auf die JVCG-Studie rekurriert.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich habe auch eine Frage, bei der es um die japanische Studie geht, gleichzeitig aber auch um die Subgruppenbildung nach Alter. Es zeigte sich ja in der vom IQWiG durchgeführten Metaanalyse bei Patienten über 65 Jahren ein ganz leichter Trend, ein Hazard Ratio knapp oberhalb von 1 zu einer Effekturnkehr. Es ist ja eine etwas andere Situation, als wir sie vorhin hatten; beim KRK ist es ein bisschen unterschiedlich. Die Effektgröße – ich bin einmal vorsichtig – bedeutet einen Trend oder eine Andeutung einer Effekturnkehr, der sich auf der Einzelstudienoberfläche in der REVEL-Studie zeigte, dort sogar noch etwas stärker, aber nicht in der japanischen Studie, wenn man auf sie einfach einmal deskriptiv guckt; es ist ja keine Analyse. Dort entsteht sogar die Betrachtung – beide haben ein Hazard Ratio -, dass in der japanischen Studie beide Arme deutlich unter 1 liegen.

Jetzt ist die erste Frage, wobei man das natürlich so nicht rechnen kann, ob die japanischen Studienteilnehmer möglicherweise stärker – ich sage es ganz vorsichtig – Nun die erste Frage an die Experten oder vielleicht auch an den Unternehmer: Könnten dabei Tumorbilogie und/oder Unterschiede in Lebensweise und Demografie eine Rolle spielen? Bei der Lebensweise denke ich speziell an die doch deutlich höhere Lebenserwartung in Japan bei der gleichen Grenze von 65 Jahren, die angelegt wird, und vielleicht auch an gesündere Ernährung usw. Ganz pointiert gefragt: Macht diese starre 65-Jahre-Altersgrenze, bei der ja nach den Effektmodifikationen geguckt wurde, in dieser Konstellation Ihrer Einschätzung nach einen Sinn, wenn man beide Studien aus einem so unterschiedlichen Kulturkreis mit den hier beschriebenen bei deskriptiver Betrachtung vorhandenen Unterschieden anguckt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Fangen wir mit Herrn Dr. Sashegyi an, und dann würde ich es an die Experten hinten weitergeben.

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Vielen Dank für die Fragen. Wir finden, dass diese Einteilung nach Alter und unterschiedlichen Behandlungseffekten nicht sinnvoll ist. Sie haben es ja schon angesprochen, der Effekt scheint nicht beständig zu sein. Schauen wir uns jetzt die Punktschätzer sowie das an, was mit diesen Punktschätzern in den beiden Altersgruppen passiert. Wenn wir zwei sinnvolle Sachen machen, um dieses Verhältnis zwischen Alter und Behandlungseffekt besser zu verstehen, wenn wir einen einzigen Trennwert nehmen, zum Beispiel 65 Jahre, den wir nur hinzugezogen haben, um den Anforderungen der Zulassungsbehörden gerecht zu werden, dann müssen wir uns eigentlich sagen, dass dieser Trennwert willkürlich ist. Deshalb ist es sinnvoll, verschiedene Trennwerte anzuschauen; das haben wir auf Anregung der EMA auch gemacht. Da sehen wir, dass wir verschiedene Ergebnisse erhalten, und zwar besonders nach – das ist auch wichtig – Adjustierung für wichtige prognostische Faktoren, was wiederum bei Subgruppenvariablen sinnvoll ist, insbesondere denen, die wie Alter nicht zur Stratifizierung hinzugezogen wurden. Da sehen wir zum Beispiel, dass das adjustierte Modell mit Trennwert 65 zeigt, dass der p-Wert der Interaktion um ein Zehnfaches ansteigt. Wenn wir

jetzt bei diesem adjustierten Modell den Trennwert auf 70 verschieben, ist die Interaktion überhaupt nicht mehr vorhanden. Es ist also kein robuster Effekt, kein beständiger Effekt.

Ich würde jetzt zum Thema Tumorbilogie und dann vielleicht auch noch für die Frage zur Metaanalyse an meine Kollegin Frau Wunderle weitergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, vorher noch Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Eine ganz kurze Rückfrage an Sie, Herr Dr. Sashegyi, wenn ich es richtig ausgesprochen habe, wie ich hoffe.

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Das stimmt.

**Frau Dr. Müller:** Wir hatten jetzt zumindest in der REVEL-Studie einen Anteil von ungefähr 30 Prozent oder einem Drittel über 65-Jährigen; in der japanischen Studie ungefähr die Hälfte. Meine Frage ist, weil Sie jetzt sagen, dass man nichts mehr sieht, wenn man 70 Jahre als Trennkriterium nimmt: Wie viele sind denn dann überhaupt noch über 70 Jahre alt?

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Wenn ich mich jetzt richtig erinnere, waren es weniger als ein Drittel. Es waren immer noch mehrere hundert Patienten in der REVEL-Studie; natürlich ist die JVCG-Studie viel kleiner. Sie haben schon recht, wenn die Subgruppen dann so klein werden, dass man überhaupt nichts mehr erkennt, ist es natürlich auch nicht hilfreich. Da würde ich dann sagen, dass wir uns lieber die Quintilanalyse anschauen, die wir später vielleicht noch näher besprechen können, wo wir die Altersverteilung in fünf verschiedene Gruppen vorgenommen haben, sodass wir genau sehen können, was eigentlich dieser Effekt über die gesamte Alters ist, wie es sich dabei verhält. Da sehen wir, dass bei der Quintilanalyse alle Punktschätzer bei der REVEL-Studie unter dem Wert 1,0 liegen. Wir wollen uns nicht nur auf eine einzige kleine Subgruppe verlassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu noch eine Nachfrage von Frau Müller und danach eine Nachfrage von Frau Wieseler.

**Frau Dr. Müller:** Ganz kurz: Wie viel Prozent? Sie haben es noch nicht gesagt, oder ich habe es gerade überhört?

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Ich habe die genaue Prozentzahl der über 70-Jährigen in der REVEL-Studie nicht im Sinn.

**Frau Dr. Müller:** Okay, vielleicht können Sie noch einmal gucken und uns das dann sagen, damit wir eine ungefähre Einschätzung haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mayer hat sie im Sinn.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe sie; entsprechend dem Modul 4A sind 20,2 Prozent im Verumarm und 20,0 im Placeboarm.

**Frau Dr. Müller:** Also statt einem Drittel 20 Prozent, also nicht ganz wenige. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Wieseler dazu, und dann ist Frau Wunderle an der Reihe.

**Frau Dr. Wieseler:** Es ist weniger eine Nachfrage als eine weitere Ergänzung. Sie haben darauf hingewiesen, dass nach der Adjustierung, wenn Sie den Trennwert 65 verwenden und dann mit dem Modell rechnen, bei dem Sie post hoc für eine ganze Reihe von Faktoren adjustieren, der p-Wert für die Interaktion um den Faktor 10 ansteigt. Das ist richtig; aber er ist immer noch bei 0,04. Wir haben also immer noch einen Beleg für eine Interaktion nach Alter; das möchte ich hier noch anmerken.

Der zweite Punkt betrifft Folgendes: Wenn Sie den Trennwert hin zu den älteren Patienten verschieben, wenn Sie eine Interaktion nach Alter haben und die älteren Patienten anders reagieren als die jüngeren Patienten und wenn Sie dann die Altersgrenze nach hinten verschieben, wenn sie also immer mehr der älteren Patienten in die jüngere Subgruppe hineinnehmen, dann ist es natürlich vollkommen klar, dass irgendwann die Interaktion weg ist, einfach weil Sie im Grunde genommen den Trennwert da setzen, wo Sie einen gleichbleibend schlechten Effekt haben. Trotz dieser fehlenden Interaktion sehen wir immer noch, dass auch die Gruppe der Patienten unter 70 Jahren signifikant ist, die der über 70-Jährigen nicht mehr. Von daher glaube ich, dass wir hier einen ganz deutlichen Alterseffekt, den Sie mit all diesen Analysen im Grunde genommen bestätigen, auch mit der Quintilanalyse, die Sie angesprochen haben. Es ist unklar, wo der sinnvolle Trennwert ist; aber ich glaube, wir sehen hier ganz eindeutig Alterseffekte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt Herr Dr. Sashegyi und dann Frau Wunderle.

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Ich werde mich ganz kurzfassen. Auch in der Subgruppenanalyse wird 70 adjustiert, es stimmt, da haben wir natürlich mehr von den älteren Patienten in die jüngere Subgruppe hineingepackt. Das Hazard Ratio liegt aber immer noch bei 0,86 in der Gruppe der über 70-Jährigen; das entspricht fast exakt dem Hazard Ratio in der Gesamtpopulation. Die Tatsache, dass die ältere Subgruppe nicht signifikant ist, liegt dann wohl auch an der kleineren Patientenzahl.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wunderle.

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** Vielleicht noch anzumerken ist, dass Herr Sashegyi sich gerade bezüglich des adjustierten Modells geäußert hat.

Zu den Fragen bezüglich der Japan-Studie würde ich gerne, bevor die Experten vielleicht noch antworten wollen, auf einzelne Punkte zur Biologie, Demografie und zum Studiendesign eingehen, weil das auch Teil Ihrer Frage war, wenn ich Sie richtig verstanden habe. Wenn man die Biologie – wir haben versucht, das auch in unserer Stellungnahme mit Literaturangaben zu versehen – der japanischen Patienten betrachtet, sieht man schon Unterschiede zu den europäischen Patienten bzw. den Patienten aus dem Rest der Welt. So haben zum Beispiel die japanischen Patienten eine höhere Taxan-Empfindlichkeit, was sich in der REVEL-Studie zeigte, in deren Rahmen wir bei den Patienten, die mit Docetaxel, also in der Kombination von Docetaxel und Ramucirumab, aber auch im Placeboarm mit Placebo plus Docetaxel behandelt wurden, eine Dosisreduktion auf 60 mg durchgeführt haben.

Was haben wir weiterhin von demografischer Seite aus? Man sieht zum Beispiel in der JVCG-Studie, der Japan-Studie, einen viel kleineren Anteil an Patienten mit Plattenepithelkarzinom, der sich im deutschen Versorgungskontext ungefähr bei 25 Prozent, manchmal auch bei 30 Prozent bewegt. Dieser Anteil ist in der JVCG-Studie deutlich niedriger; es gibt also einen viel höheren Anteil an Nicht-Plattenepithelkarzinomen. Was sehen wir noch? Die Patienten haben im Median ein viel längeres Überleben, deutlich über dem, was man für den deutschen Versorgungskontext annehmen könnte. Was ist zum Studiendesign noch zu sagen? Im Studiendesign sind wir zwar – da gebe ich Ihnen recht – relativ konsistent mit der REVEL-Studie; trotzdem sind ganz kleine Unterschiede zum Beispiel bei den Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich der vorhergehenden Chemotherapie und dem Abstand zu sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch einmal die Kliniker; Frau Dr. Müller hat eben die Frage, ob 65 ein richtiger Parameter ist, auch allgemein gestellt. Wie ordnen Sie das ein? – Herr Wörmann und dann noch einmal Herr Dr. Fetscher.



**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Erstens frage ich mich die ganze Zeit, warum sich die Firma dagegen wehrt, vom IQWiG upgegradet zu werden. Ich bin ganz beunruhigt, ob ich hier im falschen Film bin. Du hast die japanische Studie so abgelehnt. Bei der japanischen Studie war für uns der kritische Punkt, dass wir die Dosis schon für relevant halten. In der japanischen Studie ist eine niedrigere Dosis gewählt als in der deutschen; es sind immerhin 20 Prozent. Es gibt in Europa eine Studie, die zeigt, dass zwischen 100 und 75 Docetaxel ein Unterschied da ist. Also denken wir, dass es zwischen 60 und 75 auch relevant wäre. Deswegen haben wir gedacht, dass diese japanische Studie schwer einzubeziehen wäre. Wir haben bei anderen ähnlichen Dosisunterschieden von 20 Prozent schon gedacht, dass der Vergleich nicht akzeptabel ist.

Was das Alter angeht, so sagen wir zwar Alter, meinen jedoch Allgemeinzustand und Komorbidität. Damit können wir viel besser umgehen als mit Alter 65. Wir wollen in einer Klinik nie in die Situation kommen, dass wir sagen, der 65-Jährige bekommt das Präparat noch und der knapp über 65-Jährige bekommt es nicht mehr. Deswegen haben wir grundsätzlich Schwierigkeiten mit diesen kontinuierlichen Variablen, die sich auch in den Berechnungen widerspiegeln. Wir empfinden es als schwierig, wenn es nicht prospektiv wirklich als Marker drin war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Dr. Fetscher.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Wir haben das vorher besprochen, nicht abgesprochen. Es ist natürlich klinisch völlig klar, dass diese Altersgrenzen immer schlecht sind. Es gibt von Gotthard Schettler den Ausspruch aus den 80er-Jahren: „Der Mensch ist so alt wie seine Gefäße“. Das ist ein Alter, das nicht numerisch zu bestimmen ist, sondern anders. Hierzu kann man als Lektüre nur den Artikel von Frau Larkins, FDA, empfehlen, im letzten Dezember on colleges, der das Thema Alter, diese Substanz und diese Studie sehr differenziert diskutiert. Die FDA hat sich darüber ja die Köpfe heiß geredet und kommt zu folgendem Schluss: The data on VEGF pathway treatment and additions are inconclusive. „The benefit of adding Ramucirumab to Docetaxel in older patients is unclear.“

Das heißt, die Amerikaner stellen ganz klar fest, dass, je älter der Patient ist – sie meinen nicht das biologische Alter, sie nennen hier keine Zahl – diese Frage desto dringender offen untersucht werden muss, als sie nicht beantwortet ist und eher negativ zu beantworten ist. Das heißt, die FDA stellt sich diesem Thema meiner Meinung nach klinisch ganz intelligent auf Basis der Daten. Sie hat sich auch alles, was an Daten zu diesem Thema außerhalb dieser Studie vorliegt, vorgenommen und kommt zu folgendem Ergebnis: Wir wissen es nicht genau, wir nehmen eher an, dass sich der Effekt abschwächt. Meine Annahme wäre gewesen, dass sich mehr Toxizitäten ergeben. Aber es ist ein doppeltes Thema: Toxizität mit Gefäßalter, aber auch Wirkungsabschwächung. Ältere Menschen haben andere Telomere, andere Immunsysteme, eine ganz andere Biologie; das ist völlig klar. Da spielt sich etwas ab, was wir besser verstehen müssen, um zu wissen, wie wir Kliniker Instrumente bekommen, Algorithmen, die uns helfen, zu differenzieren, welche älteren Patienten geeignet sind, diesen ohnehin ja geringen Effekt in Anspruch zu nehmen, und bei welchen wir es lassen müssen. Die Amerikaner haben ganz klar vorgegeben, dass das auch so erforscht werden muss; das ist unsere Aufgabe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Frau Dr. Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht hat sich meine Frage mit Ihrer letzten Anmerkung, Herr Fetscher, auch schon erledigt. Ich kann nachvollziehen, dass diese Alterstrennwerte im Hinblick auf klinische Entscheidungen schwierig sind. Auf der anderen Seite wollen wir natürlich die differenzielle Wirkung für Patienten beschreiben, um eben auch Therapieentscheidungen zu unterstützen. Dann ist die Frage, was wir stattdessen nehmen, wie wir uns dem nähern. Aber da habe ich Sie jetzt so verstanden, dass Sie das auch primär als offene Forschungsfrage sehen.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Da braucht man einen Score. Das ist die Aufgabe, der sich die Amerikaner selber stellen, weil sie ganz sicher nicht wollen, dass diese Substanz bei 70- oder 75-jährigen Patienten mit all den Risiken, die damit verbunden sind, verwendet wird. Das wird nicht so furchtbar schwer sein, das sind fünf, sechs, sieben Parameter, die man dann mit Punkten bewerten muss, und dann wird man das wissen; das ist meiner Meinung nach eine beantwortbare Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Grell, dann Frau Wunderle.

**Frau Dr. Grell:** Wenn ich mir die Ein- und Ausschlusskriterien angucke und das Alter von Lungenkarzinompatienten in Deutschland dagegen spiegele, wenn da Sämtliches an Antikoagulanzen, Antiplatelet und auch NSAR ausgeschlossen ist, dann frage ich mich, welchen 70-Jährigen es eigentlich noch gibt, den ich in die Studie aufnehmen kann; das müssen ja mit über 70 Jahren gefäßgesunde Menschen sein, sodass ich keine Sekundärprävention zu machen brauche, sie müssen fit wie ein Turnschuh sein, dass sie nie ein NSAR bekommen. Für mich ist das sozusagen auch das Spiegelbild; ich bin ja sonst auch jemand, der mehr auf den ECOG als auf das Alter guckt; aber diese Patienten müssen ja für den deutschen Versorgungskontext außergewöhnlich „fit“ sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Dr. Wunderle.

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** Zunächst würde ich gerne ganz kurz zu dem Allgemeinzustand und zu den prognostischen Faktoren etwas sagen, um vielleicht noch etwas anderes mit hineinzubringen. Von Herrn Wörmann wurden der Allgemeinzustand und die Komorbiditäten genannt. Wir haben zum Beispiel eine Subgruppenuntersuchung mit den Patienten gemacht, die sehr schlechte prognostische Faktoren hatten, weil sie auf die First-Line-Therapie ohne Remission angesprochen haben. Diese haben einen Vorteil, um vielleicht noch einen Grund mehr zu nennen, dass auch Patienten mit einer schlechten Ausgangslage von der Therapie mit Ramucirumab plus Docetaxel profitieren.

Nun zu den Ein- und Ausschlusskriterien und dem Spiegelbild des deutschen Versorgungskontextes: Ich gebe Ihnen recht, Frau Grell, das sind gerade in Bezug auf Blutungen harte Ein- und Ausschlusskriterien gewesen. Hinsichtlich des deutschen Versorgungskontextes und der Patienten, die für die Therapie infrage kommen, haben wir eine ausreichende Literaturanalyse gemacht. Es ist so, dass in den RKI-Daten das Durchschnittsalter für das Lungenkarzinom bei 70 Jahren ist. Wenn man sich aber die Patienten anschaut, die für Ramucirumab plus Docetaxel infrage kommen, dann müssen sie ja eine platinbasierte Vortherapie haben. Das ist die Standardtherapie für das NSCLC in der First Line. Nicht jeder Patient ist fähig, eine platinbasierte Vortherapie zu bekommen, sodass, wenn man das alles mit einrechnet, der Standardpatient doch jünger als 70 Jahre ist.

Zu den Ein- und Ausschlusskriterien ist zusätzlich Folgendes zu sagen: Dass massive Blutungen ausgeschlossen werden, ist allein durch den Wirkmechanismus des Medikaments und auch durch die Historie mit anderen VEGF-Antikörpern bedingt. Man kann in der Studie sagen, dass die Nebenwirkungen, was Blutungen betrifft, akzeptabel waren. In der Studie wurden auch über 70-jährige Patienten eingeschlossen, und die über 65-jährigen machten ungefähr 20 Prozent aus, sodass wir von Lilly doch denken, dass dies den deutschen Versorgungskontext abbildet. Trotzdem muss man sagen, dass auch in der Fachinformation eine Gegenanzeige enthalten ist; das ist extrem wichtig. Patienten mit Tumorkavitation bzw. Blutgefäßinvasionen sollen die Therapie nicht bekommen. Das halten wir aus Sicherheitsgründen von der Firma aus auch für dringend erforderlich. Das heißt nicht, dass es dafür keine Patienten gibt, sondern wir möchten, dass die Patienten sicher behandelt werden und dann auch einen Vorteil von der Therapie haben.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich muss auch noch einmal zu dem Thema Blutungen nachhaken, weil das eben auch im EPAR recht prominent diskutiert wird. Deshalb die Frage an die Fachgesellschaften: Ist beim Lungenkarzinom im Vergleich zu anderen Indikationen wie dem Kolorektalkarzinom ein besonderes Risiko für Blutungen gegeben, und wie wird das Risiko für Blutungen in der klinischen Praxis beim Patienten bewertet, wenn die Entscheidung für oder gegen das Medikament erfolgt? Das Risiko für Blutungen sei jetzt einmal abseits von Komedikation betrachtet; ich denke es ist relativ klar, dass es anders zu bewerten ist, wenn ein Patient Blutgerinnungshemmer nimmt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Grohé.

**Herr Prof. Dr. Grohé (DGP):** Es gibt bei den Patienten mit Lungenkarzinom solche, die sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinomhistologien haben. Es gibt einen substanziellen Anteil von Patienten, die sehr blutungsaffin sind. Das sind diejenigen, die zum Beispiel nicht nur durch nekrotisierende Tumoren auffallen; das ist beim Plattenepithelkarzinom häufig, und es gibt zentrale Adenokarzinompatienten, die per se auch so definiert sind. Das ist ja auch in der Fachinfo so beschrieben, dass sie auch bei Bevacizumab-haltigen Therapien nie in die Entscheidung gekommen sind; das ist schon unabhängig von irgendwelchen Antikoagulanzen relevant.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Ängstlichkeit kommt von der Vorgeschichte, weil in den ersten Bevacizumab-Studien beim Lungenkarzinom diese vermehrte Blutungsneigung aufgetreten war. Das führte dazu, dass man am Anfang die Plattenepithelkarzinome bei Bevacizumab ausgeschlossen hatte. Mit mehr Daten hat sich das dann nicht bestätigt; aber ich glaube, diese Ängstlichkeit hat sich fortgesetzt.

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

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** Wenn ich darf, würde ich noch kurz etwas zu den Blutungen in der Studie sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar, gerne.

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** Wir haben ja eine erhöhte Blutungsrate in der Studie festgestellt, und wir haben uns diese Blutungen noch einmal genauer angeguckt. Dabei haben wir festgestellt, dass die Blutungen im Rahmen der Studie vor allem Nasenbluten waren, und dass es niedriggradige Nasenblutungsereignisse waren, nämlich CTC-Grad 1 oder 2. Die Blutungsraten der Patienten im Rahmen der Studie, die höhergradig waren, haben sich in den beiden Vergleichsarmen nicht unterschieden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann zum Nasenbluten?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eigentlich nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann zu etwas anderem bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch einmal kurz zum Alterseffekt: Wir haben vier randomisierte Studien zu Ramucirumab. In dreien gibt es keinen Alterseffekt, hier gibt es jetzt einen Alterseffekt. Das heißt, da müsste man vermuten, dass die Biologie des Lungenkarzinoms anders angiogenetisch anspricht als die des Mammakarzinoms, des Kolorektal- oder des Magenkarzinoms. Ich muss immer noch vorsichtig sein, ich kämpfe noch mit der Rationale für das Alter.

Das Zweite ist, Frau Grell, ich bin unbedingt auf Ihrer Seite. Wir reden hier über eine Population von Patienten, die nicht die prognostisch günstigen sind, die die Apparition EGFR oder ALK haben, also nicht die Nichtraucherinnen. Wir haben hier die rauchende Population, Patienten, die gefäßkrank

sind, was Herr Fetscher eben korrekterweise schon erwähnt hat. Das ist eine Selektion von denen, die überhaupt für Ramucirumab infrage kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wunderle? – Ja, okay. Weitere Fragen? Dann noch einmal Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Noch eine Frage an die Fachgesellschaften zur zweckmäßigen Vergleichstherapie: Wie relevant sind zielgerichtete Therapien, also TKIs nach Platin, in der Situation, in der sich die Studienpopulation hier befindet?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das dürfen wir Ihnen noch nicht sagen, weil Afatinib gerade auf Ihrer Liste steht. Die Konkurrenztherapie ist jetzt ja Afatinib oder Nivolumab. Nivolumab würden wir im Moment sehr hoch ansetzen, weil die Verträglichkeit hoch und die Wirksamkeit extrem gut zu sein scheint, mit deutlich guten, vielleicht besseren Überlebensdaten. Konkurrenz ist dann Afatinib, was, glaube ich, im August aufgerufen wird, wenn ich die Liste richtig sehe. Das ist ein sehr indirekter Vergleich. Wir hoffen immer noch, dass wir für Afatinib gute Biomarker bekommen, um die Gruppe zu identifizieren. Aber es gibt schon Daten, dass Afatinib besser als Erlotinib zu sein scheint. Deswegen ist ja Afatinib dafür auch zugelassen und bei uns in den Algorithmus hineingekommen. Aber es ist komplett „Indirektologie“, das miteinander zu vergleichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das alles durften Sie uns nicht sagen. Aber wir nehmen es ins Wortprotokoll, Herr Wörmann, und werden es entsprechend auswerten, danke. – Frau Dr. Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Entschuldigung, ich habe da eben geschlafen, Sie hatten die Unterschiede bezüglich der beiden Studien REVEL und JVCG deutlich gemacht. Ich bin noch an einem hängengeblieben: Ist es richtig, dass in der japanischen Studie ein TKI als einzige Therapie erlaubt war, oder nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wunderle.

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** In der JVCG-Studie musste wie in der REVEL-Studie bei allen Patienten eine platinbasierte Vortherapie durchgeführt werden. Es war aber in der JVCG-Studie möglich, dass die Patienten, die zum Beispiel eine EGFR-Mutation hatten, im Vorfeld eine EGFR-Therapie in Verbindung mit der platinbasierten Therapie bekommen durften. Aber eine alleinige TKI-Monotherapie war nicht erlaubt, sondern der Patient musste auf jeden Fall ein Platin bekommen haben.

**Frau Dr. Grell:** Aber das ist ja auch der Unterschied zur REVEL-Studie. Können Sie – das ist jetzt vielleicht überraschend – sagen, wie viele Patienten das betroffen hat? Wenn ich richtig liege, ist die Mutation ja in Japan eher höher als bei uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das, Frau Wunderle oder Herr Sashegyi?

**Frau Dr. Wunderle (Lilly):** Ich würde anfangen und dann an Herrn Sashegyi weitergeben.

Zunächst muss ich noch etwas ergänzen: Bei der REVEL-Studie war es zwar auch mandatory, dass die Patienten eine platinbasierte Vortherapie bekommen haben konnten, aber zum Beispiel als Maintenance auch einen EGFR-TKI bekommen haben. Wir haben eine Auswertung gemacht, die aber nur ganz wenige Patienten betraf, die auch in der REVEL-Studie als Vortherapie zum Beispiel zuerst oder nach dem Platin einige TKI bekommen haben. Das waren in der REVEL-Studie insgesamt maximal 24, oder sogar noch weniger, zwölf, zwölf bis 24. Darum sind wir auf diese Patienten gar nicht weiter eingegangen; das war ja auch nicht präspezifiziert.

Zu der Anzahl der Patienten in der Japan-Studie, die EGFR-mutiert waren, würde Herr Sashegyi etwas sagen.

**Herr Dr. Sashegyi (Lilly):** Es waren insgesamt ungefähr 30 Patienten in der JVCG-Studie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Noch einmal? – Bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Darauf zielte auch meine Frage zur zVT ab: Wie viele Patienten in der Situation, die für Docetaxel/Pemetrexed infrage kommen, haben aktivierende Mutationen und sind noch nicht mit diesen zielgerichteten Medikamenten behandelt worden?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Entschuldigung, dann habe ich das falsch verstanden. Der Punkt war: Afatinib so, wie Sie es hier auch als neue Zulassung aufrufen, ist bei EGFR-nicht mutierten Lungenkarzinom aufgerufen; auf die habe ich mich bezogen. Die EGFR-mutierten würden wir heute hoffentlich ganz am Anfang diagnostizieren. Wir versuchen, es durchzusetzen, dass alle Patienten heute, bevor sie in einer metastasierten Situation sind, die erste Therapie bekommen und eine molekularbiologische Analyse haben. Wir hoffen zunehmend, dass uns niemand mehr durchrutscht und dass wir nicht in der dritten oder vierten Therapie anfangen, die Mutationen zu analysieren. Die Indikationen, die Sie jetzt noch aufrufen, sind einfach bei denen, die nachweislich keine Mutationen haben. Dann wäre von uns aus in dieser Situation potenziell für den Kliniker die Entscheidung, Docetaxel plus Ramucirumab versus Afatinib, aber in dieser Indikation der nicht EGFR-mutierten Lungenkarzinome sind es die Plattenepithelkarzinome. Wenn jetzt noch eine signifikante Gruppe von Patienten herauskommt, die eine hochsensitive EGFR-Mutation haben, dann wären das histologisch typischerweise eben Adenokarzinome bei der Nichtraucherin. Wir hoffen, dass sie heute nicht mehr durch das molekularbiologische Screening durchrutschen.

Die Daten, die wir aus den Registern haben – das kann ich Ihnen in Köln zeigen –, werden zunehmend so gut, dass ich das so behaupten kann.

**Herr Dr. Jantschak:** Danke, das meinte ich. Für ALK gilt dasselbe?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Identisch. Wenn das Muster, das heute drin ist, EGFR-Mutation und nicht mehr nur die ... (akustisch unverständlich), dann ALK und ROS1.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Weitere Bemerkungen? – Sehe ich nicht. – Frau Professor Kretschmer, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Meine Damen und Herren, das war auch wieder eine spannende Diskussion, eine intensive Diskussion um den Alterseffekt. Wie auch aus der Diskussion hervorgegangen ist, ist dieser präspezifizierte Wert von Zulassungsbehörden angesetzt worden. Wie wir von den klinischen Experten hören, geht es in der Tat mehr darum, in welchem Allgemeinzustand und in welchem Komorbiditätszustand sich der Patient befindet. Natürlich muss der behandelnde Arzt auf Basis dieser Informationen entscheiden, ob Ramucirumab eingesetzt wird oder nicht. Insgesamt ist zu dem Alterseffekt anzumerken, dass weder die FDA noch die EMA auf Basis der zusätzlich vorgelegten Daten zu einer Altersdifferenzierung kommt bzw. einen entsprechenden Hinweis gibt. Aber ich glaube, es ist gute medizinische Praxis, dass man Patienten nach dem Gesundheitsstatus behandelt und nicht nach einem Alters-Cut-off.

Das Zweite, was wir sehr intensiv diskutiert haben, war die Japan-Studie. Ich glaube, da ist hinsichtlich sehr vieler Aspekte auch sehr eindrücklich erläutert worden, dass nicht nur die Patienten in Japan einer unterschiedlichen ethnischen Gruppe zugehörig sind, sondern dass auch viele Behandlungseffekte bei Japanern anders gehandhabt werden als im deutschen Versorgungskontext, womit die JVCG-Studie unseres Erachtens für den deutschen Versorgungskontext nicht als relevant anerkannt werden kann. Dann haben wir noch über die Blutungen gesprochen; auch dazu hat Frau Wunderle

sehr eindrücklich berichtet, dass es hauptsächlich um Nasenbluten geht, unangenehm, aber, wie ich denke, behandelbar.

Lassen Sie mich schnell gucken, welche Dinge wir sonst noch hatten: Wir zeigen also insgesamt, dass wir Patienten, die heute noch nicht in einer Therapie mit der Vielzahl von neuen Therapeutika behandelt werden können, eine Alternative mit einem signifikanten Gesamtüberleben bei vergleichbarer Lebensqualität bieten. Wahrscheinlich wird in Zukunft die Gruppe nicht sehr groß sein, weil die Forschung fortschreitet, aber unter Berücksichtigung der Histologieunabhängigkeit der Zulassung und des unabhängigen Mutationsstatus werden eben sicherlich Patienten profitieren können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, herzlichen Dank an alle, die an der Anhörung mitgewirkt haben. Wir werden das zu wägen haben, was hier erörtert worden ist. Ich schliesse damit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 15.00 Uhr