

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Osimertinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 26. Juli 2016  
von 10.00 Uhr bis 11.17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Andersohn  
Frau Dr. Glowik  
Herr Lützelberger  
Frau Zimmermann

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

Frau Dr. Aßmann  
Herr Dr. Henschel

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

Frau Männlein

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

Herr Grävinghoff  
Herr Schneider-Fresenius

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

Herr Dr. Künzel  
Frau Dr. Ziegler

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

Frau Prof. Dr. Lüftner  
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Griesinger

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss, hier namentlich im Unterausschuss Arzneimittel. Es geht um ein frühes Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V für Tagrisso, ein sehr frühes Nutzenbewertungsverfahren, weil wir ja hier auch eine sehr frühe Zulassung haben. Basis der heutigen Anhörung im mündlichen Stellungnahmeverfahren ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Juni 2016, die Sie kennen.

Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben zum einen AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen, dann die DGHO, dann die AIO, dann Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Lilly und Roche sowie der vfa. Die Stellungnahmen werden wir heute, soweit das notwendig ist, diskutieren.

Einer der wesentlichen Punkte, die vom pharmazeutischen Unternehmer zunächst gegen die Dossierbewertung des IQWiG ins Feld geführt werden, ist, dass das IQWiG generell die indirekten Vergleiche ohne Brückenkomparator abgelehnt hat. Hier wird vorgetragen, dies sei nicht nachvollziehbar, da damit die bestverfügbare Evidenz ignoriert werde und das Vorgehen im Widerspruch zu dem der Zulassungsbehörden stehe. Dann wird das Nichtheranziehen der nicht-adjustierten historischen Vergleiche kritisiert. Diese nicht-adjustierten Vergleiche stellen nach Auffassung des pharmazeutischen Unternehmers die bestmögliche Annäherung an das Anwendungsgebiet dar. Des Weiteren wird kritisiert, dass das IQWiG die zVT als nicht adäquat umgesetzt angesehen hat. Dann wird des Weiteren noch – ich bringe jetzt wirklich nur die wesentlichen Punkte – bei den Endpunkten die Nichtberücksichtigung von PFS und ORR kritisiert, weil beide vom pharmazeutischen Unternehmer als patientenrelevante Endpunkte zum Tumorprogress angesehen werden. Wir müssten uns mit diesen Fragestellungen befassen; das werden Sie sicherlich tun.

Des Weiteren sollten wir erörtern, welche Therapiemöglichkeiten für die betroffene Patientengruppe generell bestehen. Dann ist für uns auch mit Blick auf eine mögliche Befristung Folgendes sehr wichtig: Wann ist mit kontrollierten Daten aus der Phase-III-Studie zu rechnen? Interessant ist auch die Frage: Wie verlässlich ist die objektive Ansprechrate hinsichtlich des Gesamtüberlebens der Patienten? Das sind nur zwei, drei Fragestellungen, über die wir hier sprechen sollten.

Ich muss aber zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für AstraZeneca sind Herr Dr. Andersohn, dann Frau Dr. Glowik, dann Herr Lützelberger und Frau Zimmermann gemeldet. Für Boehringer sind Frau Dr. Aßmann und Herr Dr. Henschel gemeldet. Für BMS ist Frau Männlein gemeldet. Für die AIO ist Herr Professor Dr. Griesinger gemeldet, dann für die DGHO Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann. Für Lilly Deutschland sind Herr Gravinghoff und Herr Schneider-Fresenius gemeldet, dann für Roche Pharma AG Herr Dr. Künzel und Frau Dr. Ziegler. Für den vfa sind wieder Herr Rasch und Herr Werner anwesend. Ist noch jemand da, den ich nicht aufgerufen habe? – Das ist nicht der Fall. Dann haben wir das für das Protokoll festgestellt.

Wie üblich gebe ich den Hinweis zum Verfahren; Sie alle kennen es schon: Wir führen wieder stenografisches Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bitte bei jeder Wortmeldung das Mikrofon und nennen Sie das entsendende Unternehmen oder die Institution bzw. die Fachgesellschaft, bevor Sie das Wort ergreifen.

Ich würde jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht noch einmal die wesentlichen Punkte darzustellen, bezogen auf die Dossierbewertung. Wer macht das? – Herr Lützelberger. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Lützelberger (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Prof. Hecken, für die Begrüßung. – Verstehen Sie mich gut?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir verstehen Sie, ja.

**Herr Lützelberger (AstraZeneca):** Gerne würde ich ein paar einleitende Ausführungen machen, aber zunächst noch ganz kurz etwas zu unserem Team sagen, wer hier mit uns gekommen ist. An meiner rechten Seite haben wir Frau Dr. Glowik aus der Medical Benefit Assessment-Abteilung und Frau Zimmermann von Market Access, die sich beide sehr gut in unserem Dossier auskennen. Zu meiner Linken haben wir Herrn Andersohn, der uns in Fragen der Statistik unterstützt. Ich selber bin im Bereich Pricing & Market Access tätig.

Meine Damen und Herren, die moderne Onkologie wird zunehmend von neuartigen molekulargenetischen Erkenntnissen und Methoden geprägt. Das Arzneimittel, das heute hier Gegenstand der Diskussion sein wird, Osimertinib, das sehr spezifisch wirkt, ist meines Erachtens ein sehr schönes Beispiel für diese Forschungsbemühungen. Wir sprechen heute über sehr schwer kranke Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligen Lungenkrebs. Hier konnten dank der Einführung von Tyrosinkinasehemmern in den letzten Jahren sicherlich bedeutsame Fortschritte bei einigen Genotypen von Patienten erzielt werden. Allerdings sehen wir auch hier nur ein medianes progressionsfreies Überleben zwischen neun und 14 Monaten. Das mediane Gesamtüberleben beträgt zwischen eineinhalb und zweieinhalb Jahre. Das heißt, hier besteht immer noch ein hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten und auch an ergänzenden Therapien.

Ein wesentlicher Grund für das Fortschreiten der Erkrankung ist die Entwicklung von Tumorresistenzen, die sich unter der Behandlung mit Tyrosinkinasehemmern ausbilden und deshalb zum Progress führen. Wir wissen für die aktivierenden EGFR-Mutationen, um die es hier heute auch geht, dass in circa 50 bis 60 Prozent der Fälle diese Resistenzen auf eine ganz bestimmte Mutation zurückzuführen sind, nämlich die T790M-Mutation. In deren Folge können herkömmliche Tyrosinkinasehemmer nicht mehr an den Rezeptor binden und verlieren ihre Wirksamkeit.

Hier kommt jetzt Osimertinib ins Spiel, ist ein neuartiger, irreversibel bindender Tyrosinkinasehemmer, der erstmals ganz spezifisch gegen Tumorzellen wirkt, die aufgrund einer solchen T790M-Mutation verändert sind. Damit wird es jetzt also möglich, Patienten, welche unter einer Tyrosinkinasehemmer-Behandlung einen Progress entwickelt haben, eine erstmals hochwirksame und verträgliche Anschlussbehandlung anzubieten, die sowohl Hoffnung auf ein längeres Leben macht als auch die Krankheitssymptome mildert, ganz abgesehen davon, dass auch die ungeliebte Chemotherapie nach hinten verschoben werden kann.

Dies soll anhand einiger Zahlen noch einmal ganz konkret dargelegt werden: Wir sprechen hier zunächst über eine sehr hohe Ansprechrate von 66 Prozent. Das heißt, bei zwei Drittel der Patienten schrumpft der Tumor. Das ist durchaus eine besondere Zahl, wenn man weiß, dass in dieser Zielpopulation unter der platinhaltigen Chemotherapie bislang Ansprechraten von lediglich 10 bis 35 Prozent zu erwarten waren. Rechnet man zudem bei Osimertinib diejenigen Patienten hinzu, bei denen sich die Krankheit stabilisiert hat bzw. stabil geblieben ist, dann sprechen wir hier von einer Krankheitskontrollrate von 91 Prozent sowie davon, dass nach einem Jahr noch immer knapp die Hälfte der Patien-

ten progressionsfrei und am Leben ist, und wir reden vor allem davon, dass auch nach einem Jahr noch 80 Prozent der Patienten am Leben sind.

Wichtig ist Folgendes, und darauf kommen wir später vielleicht auch noch einmal zurück: Wir haben mit unseren jüngsten Datenschnitten, die wir zusammen mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben, erstmals jetzt auch einen signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur Chemotherapie gesehen. Außerdem sprechen wir über eine Symptomlinderung. Bei 80 Prozent der Patienten werden bereits nach sechs Wochen eintretende Symptomverbesserungen berichtet, bezogen auf Atemnot, Schmerzen in der Brust und Husten. Dies schlägt auch auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität durch, die sich ebenfalls verbessert oder zumindest stabil geblieben ist, und dies kontinuierlich über einen langen Zeitraum, über mehr als ein Jahr. Dabei hat sich Osimertinib als eine vergleichsweise gut verträgliche Behandlung erwiesen.

Die Zulassungsbehörden haben den potenziellen Nutzen dieser neuen Therapie frühzeitig gewürdigt, indem beispielsweise die amerikanische Zulassungsbehörde, die FDA, einen Breakthrough-Status erteilt hat. Die EMA hat eine beschleunigte Zulassung auf den Weg gebracht. Mittlerweile haben wir Zulassungen praktisch auf der ganzen Welt, in Europa, den USA, in Japan, Kanada, der Schweiz, Israel, Mexiko usw.

Wichtig ist, dass die EMA hier – das ist sicherlich das Besondere an diesem Verfahren heute – eine Zulassung bereits auf Basis einarmiger Phase-I- und Phase-II-Studien erteilt hat. Sie begründete dies in erster Linie mit drei Aspekten: erstens mit der schlechten Prognose dieser Patienten, zweitens mit dem erheblich besseren und länger andauernden Tumoransprechen unter Osimertinib, was bisher bei diesen Patienten so nicht gesehen wurde, und drittens mit der Konsistenz der Ergebnisse über die verschiedenen Studien hinweg. Wir haben es hier mit einer bedingten Zulassung mit der Auflage zu tun, dass bis zum 30. Juni 2017 die Ergebnisse der AURA3-Studie vorzulegen sind. Dies ist eine randomisierte, kontrollierte Studie der Phase III, in der Osimertinib mit einer platinhaltigen Chemotherapie bei Patienten nach Progress unter Tyrosinkinasehemmer-Behandlung verglichen wird. Das ist diejenige Studie, hinsichtlich derer Sie vielleicht in den letzten Tagen aus der Presse selbst entnommen haben, dass der primäre Studienendpunkt erreicht wurde, das heißt, ein klinisch bedeutsames verlängertes progressionsfreies Überleben. Diese Daten liegen uns allerdings noch nicht vor; das volle Datenpaket wird noch ausgewertet, sodass die jetzige Nutzenbewertung auf Basis der Ihnen vorliegenden Daten aus den einarmigen Studien erfolgen muss.

Wir haben uns bemüht, im Nutzendossier und auch in der schriftlichen Stellungnahme, die wir jetzt noch eingereicht haben, diese uns zur Verfügung stehenden Daten einerseits möglichst aktuell, ausführlich und transparent aufzuarbeiten und sie andererseits auch mittels zusätzlicher Analysen besser einordnen zu helfen. Dazu zählen insbesondere die von Ihnen angesprochenen historischen Vergleiche; dazu kommen wir sicherlich später auch noch. Einer dieser Vergleiche ist ein adjustierter Vergleich auf Basis patientenindividueller Daten in exakt der richtigen Zulassungspopulation. Dazu zählen aber auch weitere Analysen, beispielsweise eine Assoziationsanalyse im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen progressionsfreiem Überleben und Gesamtüberleben auf Basis der AURA-Daten. Hier sehen wir bei progredienten Patienten ein zwölfmal höheres Risiko zu versterben. Das hilft sicherlich auch noch einmal, die Relevanz der Aussagekraft der progressions-assoziierten Endpunkte in den AURA-Studien zu interpretieren.

Meine Damen und Herren, wir sind davon überzeugt, dass wir die bestverfügbare Evidenz vorgelegt haben. Sie zeigt über sämtliche Studien und die zusätzlichen Analysen hinweg aus unserer Sicht ein konsistentes Bild eines starken und robusten Effektes von Osimertinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Unsere historischen Vergleiche bestätigen letztlich auch das, was bereits die

Zulassungsbehörde im EPAR qualitativ und semiquantitativ diskutiert; denn auch sie hat ja implizit einen Vergleich mit den bisher vorhandenen Therapiemöglichkeiten vorgenommen. So haben wir also hier mit Osimertinib eine hochwirksame, im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bessere, progressionsverzögernde, symptomlindernde und lebensverlängernde Therapie. Das Verträglichkeitsprofil ist, wie ich schon sagte, akzeptabel und unauffällig. Insbesondere zeigen die Daten auch, dass Osimertinib besser verträglich als eine Chemotherapie ist, insbesondere mit Bezug auf schwere Nebenwirkungen. Deshalb plädieren wir insgesamt für einen deutlichen Zusatznutzen.

Vielleicht zum Abschluss noch ein paar Worte zu unserer schriftlichen Stellungnahme, die wir in erster Linie dazu genutzt haben, neue Daten, aktualisierte Daten einzubringen. Wir haben jetzt längere Beobachtungszeiten, sodass wir alles noch einmal aktualisiert haben, insbesondere natürlich auch die historischen Vergleiche. Wie ich es vorhin schon andeutete, sehen wir jetzt zum ersten Mal – das ist neu im Vergleich zu dem Dossier – einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil im Vergleich zur Chemotherapie.

Wir haben natürlich auch zu verschiedenen Punkten des IQWiG-Berichtes Stellung genommen. Insbesondere haben wir noch einmal zusätzliche Sensitivitätsanalysen eingereicht, um die Aussagekraft und die Robustheit unserer historischen Vergleiche zu belegen. Deshalb widersprechen wir auch entschieden der These des IQWiG, wonach die gezeigten Effekte – Zitat IQWiG – „allein auf systematischer Verzerrung beruhen“ könnten. Das sehen wir nicht so. Die hier vorgelegten historischen Vergleiche stellen vielmehr die bestmögliche Evidenz dar; sie liefern konsistente und auch medizinisch und pharmakologisch plausible Ergebnisse.

Schließlich noch ein paar Worte zu den *de-novo*-Mutationen. Hierbei sprechen wir über eine ganz kleine Patientengruppe, die auch Bestandteil des zugelassenen Anwendungsgebietes ist. Das sind Patienten, bei denen die besagte T790M-Mutation auch ohne vorherige Behandlung mit einem Tyrosinkinasehemmer nachgewiesen ist. Hier darf Osimertinib dann eingesetzt werden, zumal bisherige Tyrosinkinasehemmer nicht oder nicht nennenswert wirken können.

Hierzu sei aus unserer Sicht angemerkt: Das ist eine Zulassung, die auf Initiative der Zulassungsbehörde selbst erfolgte. Die Behörde hat das zum einen – das kann man auch sehr gut im EPAR nachlesen – damit begründet, dass weder Chemotherapie noch andere Tyrosinkinasehemmer bei diesen Patienten eine halbwegs optimale Therapie darstellen. Die EMA hat zusätzlich mit dem sehr plausiblen Wirkmechanismus von Osimertinib argumentiert, der ja sehr spezifisch ist; sie spricht von einer Übertragbarkeit der vorliegenden Daten auch auf diese *de-novo*-Patienten. Sie hat auch berücksichtigt, dass dies sehr selten vorkommende Patienten seien, sodass es sicherlich nicht leicht werden werde, hierzu innerhalb kurzer Zeit systematische Daten zu generieren. Wir haben im Dossier die wenigen Daten, die wir zu diesen Patienten haben, minutiös aufbereitet und dies jetzt mit der schriftlichen Stellungnahme auch noch einmal aktualisiert. Ansonsten verweisen wir hier auf die Argumentation der Zulassungsbehörde EMA. Wie gesagt, wir sprechen da über eine sehr kleine Gruppe von Patienten, 1 bis 2 Prozent der Zulassungspopulation.

Das soll es jetzt als Einleitung erst einmal gewesen sein. Ich hoffe, dass wir hinreichend vorbereitet sind, um Ihnen auf Ihre Fragen Rede und Antwort stehen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ob die Vorbereitung hinreichend war, können wir in einer Stunde sagen.

Meine erste Frage geht an die DGHO und an die AIO. Sie haben sich sehr differenziert geäußert, haben in der Teilpopulation 1, bei den EGFR-TKI-vorbehandelten Patienten, zwar gesagt, dass in zwei einarmigen Studien hohe Remissionsraten von 66 Prozent und eine mediane progressionsfreie Über-

lebenszeit von 9,7 Monaten gezeigt wurden, die deutlich länger als die der historischen Vergleichskohorten unter Chemotherapie seien. Aber Sie sehen beide, dass eine belastbare Quantifizierung des Zusatznutzens von Tagrisso erst auf der Basis der Studie AURA3 möglich sei, und weisen dann darauf hin, dass Rekrutierung, beendete Auswertung etc. pp. eben derzeit im Fluss seien.

Da würde mich interessieren, welche Konsequenzen dies aus Ihrer Sicht für die jetzt anstehende Nutzenbewertung bedeutet. Bei den Teilpopulationen 2 und 3, also bei den *de-novo*-Patienten – das sehen Sie ja auch; das hat der pharmazeutische Unternehmer ja auch angedeutet –, sehen Sie eben keine ausreichende Datenlage für eine Nutzenbewertung, verweisen aber eben dann auch auf die niedrige Inzidenz, die sich aus den Patientenzahlen ergibt. Für mich und für uns ist die spannende Frage: Wie ordnen Sie in der Teilpopulation 1 die bestehende Datenlage, die ersten Ergebnisse aus diesen indirekten Vergleichen und aus den einarmigen Studien, ein? Was wäre aus Ihrer Sicht ein möglicherweise zu ziehendes Fazit? – Wer möchte? – Herr Professor Wörmann vielleicht als Erster.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank für die ausführliche Frage. – Wir sehen Osimertinib als Innovation. Ich sage dies auch vor dem Hintergrund der Diskussion beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom über Crizotinib/Ceritinib, bei denen es in chemischer Hinsicht im Grunde genommen wenig Unterschiede gab.

Osimertinib ist etwas anderes. Eine Remissionsrate von zwei Dritteln bei komplett resistenten oder fast komplett resistenten Patienten mit dieser 790M-Mutation ist viel. Das würde ich erst einmal so stehen lassen. Das ist eine hoch wirksame Substanz, und wir sehen sie wie ähnliche Substanzen, die damals EGFR überhaupt anzielten. Dazu hatten wir hier zuletzt Blinatumomab. Das ist eine deutliche Erweiterung dessen, was wir bisher hatten.

Wir haben von uns aus durchaus hoch geschätzt, dass man den Versuch gemacht hat, eine Population mit Chemotherapie behandelter Patienten zu identifizieren, um überhaupt einmal einen Vergleich zu ziehen und zu schauen: Sind wir im luftleeren Raum, oder sind wir einigermaßen im plausiblen Raum? Die IMPRESS-Studie ist vernünftig im *Lancet Oncology* publiziert; das ist Peer Review. Die Daten halten wir für valide. Immer jedoch haben historische und indirekte Vergleiche einen Nachteil. Deswegen fanden wir es hier in der AURA3-Studie auch wichtig – es haben ja auch deutsche Zentren teilgenommen –, dass man eine randomisierte Studie macht. Wenn das alles so entschieden gewesen wäre, hätte keine Ethikkommission mehr einer Phase-III-Studie zustimmen dürfen. Man hat dieser Phase-III-Studie zugestimmt. Insofern ist das beides für uns nebeneinanderstehend. Wir halten es für valide, aber wir fanden es auch wichtig, die Phase-III-Studie zu machen.

Wie die Zeiten heute so sind, sind die zuvor erwähnten Daten über die AURA3-Studie zuerst im *Wall Street Journal* publiziert worden; so läuft das heute.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist ja auch ein wichtiges Fachorgan. *Wall Street Journal* ist schon gut, nicht? Der Patient steht im Mittelpunkt, die Aktienkurse auch.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Obwohl ich nicht sicher bin, ob der Peer-Review im *Wall Street Journal* schlechter als in manchen anderen Journalen stattfindet. Ich glaube schon, dass dort zumindest Recherchen stattfinden.

In dieser Studie AURA3 war progressionsfreies Überleben der Endpunkt, nicht Overall Survival. Insofern können wir die Daten erst einmal nur wirklich genau so nehmen, wie sie dort publiziert und ins Deutsche übersetzt worden waren – wir haben die Daten nicht vorliegen; ich denke, es wird mindestens ein Jahr dauern –, weil für uns höchst relevant ist, zu schauen: Ist dieser Vorteil hinsichtlich des

progressionsfreien Überlebens wirklich ein klinisch relevanter Vorteil? Hat es einen Einfluss auf die Symptomatik, und hat es potenziellen Einfluss auf das Gesamtüberleben? Wir haben uns also mit der Frage zu befassen: Ist es gut, am Anfang zu behandeln, oder ist es gut, später zu behandeln?

Was uns für Osimertinib einnimmt – deswegen haben wir uns in der Stellungnahme grundsätzlich positiv geäußert –, ist das Faktum, dass es schon in den vernünftig erhobenen Daten zur Symptomatik eindeutig einen Gewinn für die Patienten gibt, was Husten und krankheitsbezogene Symptome angeht. Dazu kommt natürlich auch das, was wir hier schon oft diskutiert haben: Für uns ist eine platinhaltige Therapie für Patienten eine hohe Belastung, und das nicht zu geben, ist für uns in der Regel ein Gewinn, auch wenn das in einer Phase-III-Studie bisher nicht belegt ist. Deshalb waren wir eigentlich zu folgender Einschätzung gekommen, auch im Rahmen dessen, wie wir sonst diese Bewertung machen: Wir halten das für eine Innovation. Wir sehen einen Vorteil. Wir sehen auf jeden Fall einen Grund für eine recht kurzfristige Befristung. Wir sehen aber hier einen positiven Effekt der Substanz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Sieht das AIO ähnlich? – Herr Professor Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Ich würde vielleicht von meiner Seite aus folgendes Statement abgeben: Ich glaube, wir haben hier eine wirkliche Innovation im Sinne einer intelligent designten Substanz, die ganz spezifisch einen molekularen Resistenzmechanismus, und zwar den überwiegenden molekularen Resistenzmechanismus nach Erst- oder Zweitgenerations-TKI, angreift. Das ist ein fundamentaler Unterschied zu Ceritinib, und damit ist dieses Verfahren nach unserer Einschätzung auch von dem Ceritinib-Verfahren abzuheben, weil wir eine klare molekulare Strategie haben.

Es gibt klare Daten – Herr Wörmann und auch der Vertreter von AstraZeneca haben es gerade gesagt – in den Phase-I- und Phase-II-Studien mit über 400 Patienten mit einem medianen PFS von elf Monaten. Wir glauben, dass die IMPRESS-Studie eine gute Vergleichsstudie ist. Dort sind die Patienten mit der T790M nicht aufgrund einer Tissue Biopsy, sondern aufgrund einer Liquid Biopsy identifiziert worden, und das mediane Überleben betrug hier 5,4 Monate. Liquid Biopsy ist noch ein bisschen innovativ; ich kann Ihnen aber sagen: Sowohl in den neuen DGHO-Empfehlungen als auch in der S3-Leitlinie ist die Liquid Biopsy der Tissue Biopsy vergleichbar angesiedelt. Es gibt eine große Studie, die kürzlich im *Lancet* von Herrn Barlesi, F. (?) publiziert worden ist. Das waren knapp 20.000 Patienten, die molekular untersucht worden sind, und hier lag das mediane PFS in der Zweitlinientherapie nach dem Versagen einer Erstlinientherapie exakt wie auch in der IMPRESS-Studie bei 5,4 Monaten.

Ich glaube, wir haben hier ein exemplarisches Verfahren, bei dem wir aufgrund von Phase I/II-Daten von einem großen Patientenkollektiv mit einer molekular klar definierten Substanz durchaus der Meinung sind, dass ein Zusatznutzen, vielleicht ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen, ausgesprochen werden sollte.

Zu dem Statement, das Herr Wörmann gerade zu der AURA3 vorgetragen hat: Die AURA3-Phase-III-Studie ist von den deutschen Ethikkommissionen nur deswegen in Deutschland zugelassen worden, weil ein Crossover zu Osimertinib vorgesehen war. Wäre dieses Crossover nicht vorgesehen gewesen, hätten die deutsche Ethikkommission und übrigens auch die deutschen Studienzentren an dieser Studie nicht teilgenommen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön, Herr Professor Griesinger. – Frau Dr. Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte, weil das ja hier gerade diskutiert wurde, noch einmal ganz kurz zu der Frage nachhaken, zu welchen Zeitpunkten wir aus der AURA3-Studie zum Anwendungsgebiet vorbehandelter Patienten und auch aus der FLAURA-Studie, die ja das Anwendungsgebiet nicht vorbehandelter Patienten mit *de-novo*-Mutation umfasst, welche Ergebnisse erwarten dürfen. Da wurde ja jetzt Verschiedenes genannt. Also, nach meiner Kenntnis wird, natürlich eventgetrieben, für Herbst 2016, je nach Anzahl der Todesfälle, die erste geplante Zwischenanalyse mit Ergebnissen zum Gesamtüberleben vorgelegt. Vielleicht könnten Sie dazu etwas mehr sagen, zum einen: Wie lange brauchen Sie, um das sozusagen valide auszuwerten, und welche weiteren Endpunkte werden zu diesem Zeitpunkt erhoben? Also, wann kann man mit Ergebnissen rechnen, auch vor dem Hintergrund, dass ja die EMA erst für Juni 2017 Daten nachgefordert hat?

Dann die Frage zum Anwendungsgebiet *de-novo*-Mutation/ therapienaive Patienten, die FLAURA-Studie: Sie haben den EGFR/ TKI-Vergleich, was ja auch interessant ist. Da ist auch die Frage, wann erste Ergebnisse erwartet werden – laut Studienregister ja erst später, erst Ende 2018 –, und ganz wichtig ist folgende Frage: Wie viele Patienten mit einer *de-novo*-Mutation sind hier eingeschlossen? Das ist ja für uns dann auch wichtig, um abzuschätzen, ob man das heranziehen könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Lützelberger, dann Herr Wörmann ergänzend. – Bitte schön, Herr Lützelberger.

**Herr Lützelberger (AstraZeneca):** Die Primäranalyse dieser AURA3-Studie hat ja bereits begonnen. Das ist ja das, wozu wir jetzt aus der Presse bereits die Information über die High-Level-Ergebnisse entnommen haben, Verlängerung des PFS. Das trifft auch für andere Endpunkte zu, die mit Progression zusammenhängen, also objektive Ansprechrates, Dauer der Tumor Response und auch Krankheitskontrollrate. Wie gesagt, hier ist die Auswertung des vollen Datenpakets noch im Gange.

Das Gesamtüberleben ist da allerdings jetzt noch nicht dabei. Hier soll ein Datenschnitt erfolgen, wenn circa 10 Prozent der Patienten verstorben sein werden. Der nächste Datenschnitt soll dann erfolgen, wenn circa 50 Prozent der Patienten verstorben sein werden. Das heißt, dann werden wir auch Ergebnisse zum medianen Gesamtüberleben vorliegen haben. Schließlich ist dann gegebenenfalls noch ein Datenschnitt angedacht, wenn 70 Prozent der Patienten verstorben sind.

Sie hatten die Frage gestellt, wann dies geschehen werde. Die Daten aus dem Datenschnitt mit 10 Prozent Gesamtüberleben erwarten wir etwa im Januar nächsten Jahres. Das heißt, diese Daten können dann rein theoretisch Anfang des zweiten Quartals 2017 entsprechend aufbereitet sein. Entsprechend könnten dann die Daten für den 50-Prozent-Datenschnitt, also diese 50-Prozent-OS-Datenreife, voraussichtlich im dritten Quartal 2017 vorliegen. Das steht jetzt natürlich, wie Sie sagten, ein bisschen unter dem Vorbehalt, wann jetzt genau diese Datenschnitte erfolgen können, da die Studie ja ereignisgetrieben ist. – Dies zunächst einmal zu AURA3.

Zu der FLAURA haben wir auch nur die Information, zweites Quartal 2018. – Oder wollen Sie, Frau Glowik, noch etwas dazu sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Glowik spricht jetzt.

**Frau Dr. Glowik (AstraZeneca):** Zu Ihrer Frage bezüglich der FLAURA-Studie: Sie haben es gesagt, wie es in ClinicalTrials.gov steht; es ist für 2018 antizipiert. Die Studie rekrutiert gegenwärtig noch. Das heißt, erst einmal muss die Studie voll rekrutiert sein. Es ist zudem eine eventgetriebene Analyse. Insofern ist das sehr schwierig vorherzusagen. In der Regel werden die Auswertungszeitpunkte zumeist noch einmal angepasst.

Ihre Frage, wie viele Patienten in dieser Studie eine T790M-Mutation, eine *de-novo*-Mutation haben, können wir natürlich nicht beantworten, da die Studie noch rekrutiert und natürlich während einer laufenden Studie keine Analysen durchgeführt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Glowik. – Frau Müller, Nachfrage; dann Herr Wörmann.

**Frau Dr. Müller:** Zur FLAURA-Studie hatte ich gehört, es seien wahrscheinlich nicht so viele; aber gut, vielleicht muss man da warten, bis wirklich Ergebnisse vorliegen. Noch einmal ganz kurz zur AURA3-Studie, vielleicht, um das noch einmal zu konkretisieren: Mich hatte Overall Survival interessiert. Dazu hatten Sie sich jetzt geäußert, wobei ich bisher einen früheren Zeitpunkt gehört hatte. Aber Sie sagen, vermutlich im Januar 2017 haben wir die ausreichende Anzahl Events erreicht. Das ist das, was Sie im Moment so ungefähr als Zeitrahmen abschätzen. Oder sind dann schon die ersten Daten da?

Das andere, was ich gerne wissen wollte, bezieht sich auf die Endpunkte. Sie hatten ja jetzt die Endpunkte zu derzeit gerade stattgefundenen Auswertungen genannt, wann bei PFS die Events erreicht waren. Uns würde interessieren, wenn die Analyse zum Overall Survival, die geplante Analyse nach 10 Prozent Todesfällen, durchgeführt werden sein wird. Haben wir dann auch Ergebnisse ganz konkret zur Lebensqualität, zur Morbidität und zur Safety – das sind Sachen, die für uns wichtig sind –, und wann können wir dazu mit wirklich validen, sauberen Ergebnissen rechnen, die auch ausgewertet sind? Data Cleaning usw. muss ja dann auch noch folgen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Lützelberger? – Bitte.

**Herr Lützelberger (AstraZeneca):** Diese Frage kann ich mit Ja beantworten. Die von Ihnen genannten Endpunkte werden dann auch Bestandteil dieser Auswertungen sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt dann, zweites Quartal nächsten Jahres?

**Herr Lützelberger (AstraZeneca):** Das sind die Daten, die uns dann im Januar vorliegen werden, die wir dann noch entsprechend aufbereiten müssten und die wir dann eben Anfang des zweiten Quartals 2017 hier vorlegen könnten.

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

**Herr Lützelberger (AstraZeneca):** Das wären die Daten mit den 10 Prozent Datenreife.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich eben noch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es geht noch einmal um die *de-novo*-Erkrankungen. Diejenigen, die bisher kein TKI dazu hatten, sind ja in der Regel heute Patienten, die im Rahmen der initialen Biopsie diese Diagnostik bekommen und bei denen dann gleich diese Mutation festgestellt wird, sodass die Gruppe derjenigen, die schon platin-vorbehandelt worden sind, immer kleiner wird. Wir gehen davon aus, dass es eine extrem seltene Entität bleiben wird. So gut wir das in Deutschland mit den vorliegenden Registerdaten zum Beispiel aus Köln sehen können, sagen alle, unter 2 Prozent der Patienten. Das passt dazu, dass im Dossier vier Patienten dokumentiert werden konnten. Wir gehen davon aus, dass dies in absehbarer Zeit eine individuelle Patientenentscheidung bleiben wird, die wir nicht aufgrund von Phase-III-Studien mit Leitlinien empfehlen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Frau Müller, dann Herr Professor Griesinger, dann Herr Kaiser.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank für die Auskunft. Wir gehen auch davon aus, dass da wahrscheinlich nicht so viele Daten vorhanden sein werden. Die FLAURA-Studie ist trotzdem interessant, aber – –

Ich habe noch eine Frage zur Häufigkeit der *de-novo*-Mutation. Dazu haben Sie sich da ja gerade positioniert, 1 bis 2 Prozent; im Gespräch waren auch Zahlen bis 3 Prozent. Nun hängt das, wie eben auch schon kurz angesprochen, von der Detektionsmethode ab. Wenn man ein direct sequencing macht, kommt man ungefähr auf diese Zahlen. Es gibt einige geringfügige Unterschiede; das ist klar bei so kleinen Zahlen.

Nun wird ja auch diskutiert, dass es sensitivere Methoden gibt. Es gibt Methoden – ich kenne mich mit dieser Methode nicht so gut aus; eine Art Laser-Massenspektrometrie ist das, glaube ich –, die teilweise bis zu 25 Prozent *de-novo*-Mutationen finden, was deutlich höher ist. Das wäre auch plausibel, dass sie, wenn einzelne vorliegen und wenn man eine sensitive Methode nimmt, dann unter der EGFR/TKI-Therapie selektiert werden. Vielleicht könnten Sie noch einmal etwas dazu sagen, welche klinische Bedeutung diese Methode hat – in der Fachinformation wird dazu ja nichts Spezielles gesagt, außer, dass Liquid Biopsy möglich wäre –, aber vielleicht auch im Hinblick auf eine Therapiesequenz; denn wenn es sozusagen viele *de-novo*-Mutationen gäbe, die dann selektiert würden, wäre das ja unter Umständen für die Frage wichtig, wann der optimale Einsatzpunkt für Osimertinib ist, also eher in der Second oder eher in der First Line.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann freut sich über diese Frage.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, nur halb. – Zum methodischen Aspekt sollte vielleicht zuerst Herr Griesinger sprechen, weil das mit den Registern sein Gebiet ist. Dann würde ich zur Sequenz überleiten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gut. – Dann Herr Professor Dr. Griesinger. Sie waren ja ohnehin auf der Rednerliste. Dann können wir beides machen.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Mit den derzeit in Deutschland angewendeten Methoden – das ist die Sanger-Sequenzierung, das sind feinere Verfahren wie das COBAS oder jetzt in der letzten Zeit oder seit 1. Juli auch NGS-Verfahren, die eine sehr hohe Sensitivität haben – ist damit zu rechnen, dass wir bei irgendeinem Wert um ein Prozent liegen, zwischen 0,2 und vielleicht auch 2 Prozent. Die gerade von mir genannte INCa-Analyse hat genau 1 Prozent erbracht, andere Analysen liegen darunter. Wir haben in unserem Netzwerk 1.700 Patienten untersucht, und wir haben bei 148 EGF-Rezeptor-Mutationen gerade einmal zwei primäre T790M gefunden.

Es gibt ein Labor, das Labor von Herrn Professor Rosell in Barcelona, das eine Inzidenz bis zu 35 Prozent schafft. Das ist aber in anderen Labors weltweit nicht reproduzierbar und hat ausweislich der Studie, die Herr Stahel beim letzten ESMO Asia vorgestellt hat, wohl offensichtlich auch klinisch überhaupt keine Relevanz, weil auch First- und Second-Generation-TKIs hier genauso wirksam sind wie bei fehlendem Nachweis einer T790M. Diese Substanzen können aber eigentlich molekular gar nicht binden, weil die T790M eigentlich das Bindeverhalten entsprechend stört. Insofern ist das, was dort gemessen wird, vermutlich entweder ein Artefakt – das will ich aber jetzt gar nicht unterstellen –, oder aber es ist einfach eine so sensitive Methode, dass diese T790M keine biologische Relevanz hat. Das ist meines Erachtens die wahrscheinlichste Analyse.

Aber ich kann nur noch einmal bestätigen: Mit den in Deutschland verfügbaren, in den großen Netzwerken angewendeten Verfahren liegt die Inzidenz zwischen 0,2 und maximal 1 Prozent.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Bezüglich der Therapiesequenz werden wir in unseren aktuellen Empfehlungen im August ein „oder“ für die *de-novo*-Patienten empfehlen; die Patienten entscheiden also zusammen mit dem Arzt. Das wird an erster Stelle Osimertinib und an zweiter Stelle die Chemotherapie sein. Der Grund ist: Wenn wir, wie es jetzt aussieht, eine Remissionsrate von zwei Drittel unter Osimertinib haben und die meisten dieser Patienten zu dem Zeitpunkt, da wir sie behandeln, symptomatisch sind, ist das die schneller wirksame Substanz. Das ist diejenige, mit der wir die Patienten schnell symptomarm kriegen werden, besser als mit einer Chemotherapie, bei der wir weniger als die Hälfte Remissionen erreichen.

Bezüglich des Gesamtüberlebens wissen wir es eben nicht. Das heißt, wir haben den Eindruck, dass potenziell eher Leute Osimertinib einsetzen. Andererseits wird es, da unklar ist, welche Nebenwirkungen wir auf die Dauer haben werden, sicherlich auch Kollegen geben, die die platinhaltige Therapie vorziehen. Das muss man mit dem Patienten diskutieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zur Ergänzung noch einmal Herr Lützelberger, dann Herr Kaiser. – Jetzt sind Sie an der Reihe.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz noch im Nachgang: Nicht nur in der DGHO-Empfehlung wird das stehen, sondern auch in der S3-Leitlinie, die gerade konsentiert worden ist.

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

**Frau Dr. Müller:** Danke, auf meine Nachfrage war das sehr umfassend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist erledigt.

**Frau Dr. Müller:** Das ist dann erst einmal erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die 30, 35 Prozent vergessen wir.

**Frau Dr. Müller:** Genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Im Labor nicht reproduzierbar, und wir sparen uns jede Erklärung. – Herr Kaiser, bitte.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich habe zwei, drei Nachfragen zu Ihrer schriftlichen Stellungnahme, würde aber gerne noch einmal auf das Thema zu der AURA3-Studie eingehen, weil ich da auf etwas aufmerksam geworden bin. Sie haben, wenn ich das richtig verstanden habe, gesagt, dass Sie abschätzen, dass etwa im Januar 2017 10 Prozent der Patienten in der Studie verstorben sein werden und dies der Auslöser für die Durchführung der Interimsanalyse ist. Oder? – Vielleicht erläutern Sie mir dann noch einmal, was der Auslöser dann konkret ist.

**Herr Lützelberger (AstraZeneca):** Uns werden im Januar wahrscheinlich diese Daten vorliegen. Aber der Datenschnitt erfolgt etwas früher. Also, wir rechnen damit, dass etwa im Herbst, im September, etwa 10 Prozent der Patienten verstorben sein werden. Dann muss das natürlich erst einmal aufgearbeitet werden. Deswegen liegen uns die Daten dann erst im Januar vor.

**Herr Dr. Kaiser:** Ergänzend dazu: Basierend worauf rechnen Sie im Herbst damit? Machen Sie eine kontinuierliche Beobachtung der Todesfälle – das ist ja wahrscheinlich üblich –, und dann sehen Sie irgendwie Verläufe in den Todesfällen, und deswegen prognostizieren Sie jetzt, dass etwa 10 Prozent der Fälle etwa im September/Oktober aufgetreten sein werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Oh, da ist aber großes Gedränge bei der Beantwortung. – Herr Andersohn.

**Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca):** Das, was Sie beschrieben haben, fasst das hervorragend zusammen. Genauso wird es üblicherweise gemacht.

**Herr Dr. Kaiser:** Dann wäre meine Folgefrage dazu: Sie haben den Rekrutierungszeitraum beendet; die Rekrutierung ist also beendet. Wann genau, und welche mediane Beobachtungsdauer erwarten Sie denn dann zu diesem Zeitpunkt, September/Oktober?

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

**Herr Lützelberger (AstraZeneca):** Diese Frage können wir Ihnen nicht beantworten, Herr Kaiser. Das müssten wir gegebenenfalls noch einmal intern nachfragen. Darauf haben wir jetzt keine befriedigende Antwort.

**Herr Dr. Kaiser:** Das kann ich nachvollziehen. Vielleicht kann man sich dem nähern. Wissen Sie, wann die Rekrutierung begonnen hat – davon gehe ich aus – und wann die Rekrutierung zu Ende war? Dann kann man ja ungefähr eine mediane Beobachtungsdauer ableiten. Das ist nicht ganz unwichtig, weil es auch zur Einschätzung dessen dient, wie stark die Mortalität in dieser Studie im Vergleich zu dem ist, was man bislang aus den einarmigen Studien kennt.

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

**Herr Lützelberger (AstraZeneca):** Das können wir gerne nachliefern. Das finden wir jetzt nicht spontan; aber das haben wir in den Unterlagen. Das können wir Ihnen gerne nachliefern.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Gut, dann nur, um sicherzugehen: Die 10 Prozent – anders geht es ja nicht, weil Sie das ja verblindet machen – beziehen sich auf alle Studienarme. Sie machen ja eine Zwei-zu-eins-Randomisierung. Das heißt, diese 10 Prozent setzen sich dann – – Nein, sie setzen sich nicht zu zwei Dritteln aus einem Arm zusammen, weil es dann ja keinen Unterschied gäbe. Aber jedenfalls setzen sich diese 10 Prozent aus beiden Studienarmen zusammen; das ist also absolut bezogen auf die gesamte Studienpopulation. Richtig?

(Herr Lützelberger nickt)

– Okay. – Gut, das wäre es jetzt von meiner Seite zu dem Punkt, den wir jetzt nicht ganz auflösen können.

Ich habe, wie gesagt, zwei, drei Nachfragen zu Ihrer schriftlichen Stellungnahme. Der erste Punkt bezieht sich auf die Analysen, bei denen Sie auf Basis einzelner Publikationen – also nicht die Analyse im Vergleich zur IMPRESS-Studie, sondern auf Basis einzelner Publikationen – Aussagen zum PFS und zum Gesamtüberleben getroffen haben. Da hatten wir ja erwähnt, dass die Recherche potenziell unvollständig ist, weil Ihre Recherche nicht ausreichend sensitiv war. Sie haben jetzt eine Nachrecherche gemacht und haben auch neue Publikationen vorgelegt, und Sie haben gesagt, Sie könn-

ten das mit der Recherche nicht nachvollziehen. Aber eine dieser Studien in Ihren nachgelegten Unterlagen zeigt, dass unsere Analyse völlig richtig war; denn Sie haben jetzt erst eine Studie identifiziert, die Sie mit einer ausreichend sensitiven Recherche, nämlich Lee et al., schon im Jahr 2015 hätten identifizieren können. Sie ist nämlich publiziert worden, bevor Sie Ihre Recherche durchgeführt haben, und sie stand in der Datenbank Medline auch zur Verfügung. Warum hat Sie das trotzdem nicht veranlasst, Ihre Recherche dahin gehend zu ändern, sodass sie ausreichend sensitiv ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Lützelberger muss. Er möchte nicht, aber er muss.

(Vereinzelt Heiterkeit)

**Herr Lützelberger (AstraZeneca):** Wir haben ja hier eine Literaturrecherche vorgenommen, bei der wir insgesamt 3.800, 3.900 Treffer hatten. Davon haben wir knapp 60 Volltextpublikationen gesichtet, und am Ende sind jetzt elf Publikationen übrig geblieben, die für den Vergleich relevant sind. Wir glauben deshalb, dass diese Literaturrecherche durchaus recht relevant ist bzw. hinreichend sensitiv ist, zumal wir ja nicht nur in der einen Medline-Datenbank nachgeschaut haben, sondern auch noch in zwei weiteren Datenbanken, die sich ja alle ein bisschen unterscheiden. Wir hatten im IQWiG-Bericht auch keinen konkreten Hinweis auf Arbeiten gesehen, die wir offensichtlich übersehen hätten. Wir sind deshalb davon überzeugt gewesen und sind nach wie vor davon überzeugt, dass die Literaturrecherche hinreichend sensitiv ist, und die Ergebnisse sind ja auch plausibel.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde dennoch nachfragen.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Das muss man an dieser Stelle so zur Kenntnis nehmen. Sie haben im Grunde genommen mit Ihrer Stellungnahme aber den Gegenbeweis angetreten, weil Sie ... (akustisch unverständlich) identifiziert haben.

(Herr Dr. Andersohn: Ich würde gern noch einmal etwas dazu sagen!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Andersohn.

**Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca):** Meines Wissens haben wir bei dem Update der Literatursuche die Suchstrategie nicht verändert. Das heißt, die Studie – – Ich kann das nicht nachvollziehen, ich habe die Suche nicht durchgeführt. Aber die Studie ist ja unter Anwendung der gleichen Suchstrategie trotzdem identifiziert worden, nur etwas später. Also kann das ja nicht daran liegen, dass sich Suchbegriffe verändert haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, nur etwas später.

**Herr Dr. Kaiser:** Das ist genau der richtige Punkt: nur etwas später. Das heißt, Ihre Recherche ist eben nicht sensitiv genug, um aktuell alle Arbeiten zu identifizieren. Diesen Beweis haben Sie mit Ihrer Stellungnahme auf jeden Fall angetreten. Man muss jetzt einfach so zur Kenntnis nehmen, dass dies für Sie kein Anlass war, das zu überarbeiten.

Zu einem zweiten Punkt würde ich gerne kommen. Sie haben bei der Auswertung in dem Vergleich der AURA-Studien mit der IMPRESS-Studie zu den schweren unerwünschten Ereignissen auf einen Umstand in den AURA-Studien hingewiesen, dass eine bestimmte Beschreibung der Erfassung der schweren unerwünschten Ereignisse, was wir in unserer Dossierbewertung auch angemerkt haben,

zwar in dem Studienbericht enthalten sei, aber nicht im Studienprotokoll. Konkret geht es darum, dass bestimmte schwere unerwünschte Ereignisse gemäß Studienbericht nicht in die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse aufgenommen werden sollten; so steht das in dem Studienbericht. Sie weisen darauf hin, dass es so nicht im Studienprotokoll steht. Das ist völlig richtig: Es steht im Studienbericht, aber nicht im Studienprotokoll.

Allerdings finden Sie im Studienbericht auch – darauf weisen Sie in Ihrer Stellungnahme aber nicht hin – Tabellen, in denen für diese Laborwerte und für Ergebnisse von Untersuchungen dargelegt ist, dass es hier durchaus in größerem Umfang Ereignisse gab, zum Beispiel Neutrophilie bei zwölf Patienten, dass in bedeutendem Umfang Ereignisse mit einem Schweregrad von 3 oder höher aufgetreten sind, die sich so aber in der Gesamtrate nicht wiederfinden. Diese Tabellen sind im Anhang Ihres Studienberichts enthalten. Warum hat Sie das trotzdem veranlasst, diese Ereignisse nicht jetzt in eine aktualisierte Analyse, die dann derjenigen der IMPRESS-Studie gleichen würde, aufzunehmen und damit den Vergleich durchzuführen?

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

**Frau Dr. Glowik (AstraZeneca):** Wir haben diesen Punkt geprüft. Die bindenden Dokumente für die Durchführung der Studie, wie unerwünschte Ereignisse und Laborwerte erfasst werden, werden in den Protokollen definiert. Wir erfassen Folgendes: Wenn ein Laborwert zu einer Intervention führt, muss der Laborwert auch als ein unerwünschtes Ereignis gemeldet werden. Das heißt, das wird darüber erfasst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich kann erst einmal Ihren Punkt verstehen, dass das Studienprotokoll bindend ist – jetzt würde ich sagen, in Klammern, sein sollte –; denn wir haben hier eine Diskrepanz in den AURA-Studien, und für die Definition für die Einstufung nach CTCAE gibt es ja einen allgemeinen Katalog. Das ist ja keine Erfindung von einzelnen Firmen oder wem auch immer, sondern das ist ein gemeinsamer Katalog, der zur Anwendung kommt und der auch zugänglich ist. Da gibt es eben bestimmte Kriterien, nach denen auch bestimmte Veränderungen von Laborwerten in einen Grad 3 oder 4 eingeordnet werden. Man kann darüber streiten, ob das im Einzelfall jeweils ein relevantes Ereignis ist.

Mir geht es hier darum, dass Sie das in der IMPRESS-Studie als CTCAE-Grad 3 in die Gesamtrate eingestuft haben, aber in den AURA-Studien nicht. Nun noch einmal der Hinweis: Sie haben in Ihrem eigenen Studienbericht Tabellen, in denen zu den Laborwerten im Detail Aussagen zur Rate der Einstufung als CTCAE-Grad 3 oder höher vorhanden sind, Neutrophile zum Beispiel bei zwölf Patienten, die sich so – dem folgend, was im Studienbericht steht – nicht in der Rate der CTCAE Grad 3 oder höher finden. Damit beruht die Auswertung des Vergleichs der AURA-Studie mit der IMPRESS-Studie auf einer völlig unterschiedlichen Methodik der Erfassung von unerwünschten Ereignissen. Noch einmal die Frage: Wie erklären Sie diese Diskrepanz der Tabellen, die Sie im Studienbericht haben, zu den Gesamtraten, die Sie jetzt angegeben haben? Der Hinweis auf das Studienprotokoll löst das Problem nicht, weil Sie hier im Studienbericht konkrete Daten haben, die das Gegenteil zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Dr. Glowik? – Herr Dr. Andersohn.

**Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca):** Ich denke, wir können das zurzeit nicht adressieren. Das liegt aber auch daran, dass Sie uns bisher keine konkreten Informationen gegeben haben, auf welche Ta-

bellens Sie sich beziehen. Wenn Sie das machen können, dann können wir auch versuchen, das rasch zu prüfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das macht Herr Kaiser sicherlich gerne.

**Herr Dr. Kaiser:** Das mache ich sicher gerne, wobei ich natürlich davon ausgehe, dass Sie Ihre Studienberichte besser kennen als ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, aber man kann doch gleichwohl hilfreich zur Seite stehen, Herr Kaiser. Wir sind doch großzügig.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich kann das trotzdem sagen; das ist kein Problem. Das sind die Tabelle 11.3.7.2 und umliegende.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann lassen wir das einmal so stehen. – Hatten Sie weitere Fragen, Herr Kaiser? – Frau Müller, ich habe Sie notiert.

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, ich habe noch einige Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so, dazu? – Dann Frau Müller dazu. – Frau Dr. Müller und dann wieder Herr Dr. Kaiser, dann Herr Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte auch eine Frage zu der UE-Erfassung, weil sie sich mir auch noch nicht so ganz erschließt; Herr Kaiser ist da sicherlich mehr drin. Wenn Sie das einfach noch einmal kurz erklären könnten? Ich habe Sie jetzt so verstanden, Frau Dr. Glowik, dass Sie in den AURA-Studien Laborwerte, die keine diagnostischen oder therapeutischen Konsequenzen haben, sozusagen für die Auswertung nicht mit erfasst haben. Oder ist das eine falsche Information? Korrigieren Sie mich!

**Frau Dr. Glowik (AstraZeneca):** Das ist ein Missverständnis.

**Frau Dr. Müller:** Aha.

**Frau Dr. Glowik (AstraZeneca):** Wenn bei einer Visite die Untersuchung von Blutbild oder klinischer Chemie gefordert ist, werden diese Werte selbstverständlich erfasst, in Masken, im CRF. Sobald ein Laborwert eine klinische Bedeutung hat und der Arzt etwas unternehmen muss bzw. möchte, wird das als ein AE, also als ein unerwünschtes Ereignis, dokumentiert. Das müssen Sie dann vollständig dokumentieren, mit Anfangsdatum, Enddatum, mit jeglichen Interventionen, die durchgeführt worden sind.

Dazu möchte ich noch anmerken: Ich habe in der Zwischenzeit unsere Liste mit den unerwünschten Ereignissen mit Grad 3 geöffnet. Da sind durchaus auch Laborwerte als Nebenwirkungen berichtet.

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

**Frau Dr. Müller:** Also, das war ja das, was ich meinte, genau das, therapeutische Konsequenzen, und so sind Sie in der AURA-Studie vorgegangen.

Jetzt meine zweite Frage, weil ich das in dem Hin und Her immer noch nicht ganz verstanden habe: War das im Prüfplan so präspezifiziert? Ich meine, man kann ja darüber diskutieren; es ist ja ein Vorgehen, das angewendet wird, und wenn es im Prüfplan steht, genehmigen das ja auch die Behörden. – Die dritte Frage: Wie sind Sie in der AURA3-Studie diesbezüglich vorgegangen? Ist es da ge-

nauso? Ich frage dies deswegen, weil es in der IMPRESS-Studie, die ja auch von Ihnen ist, scheinbar anders war. Da haben Sie dieses Verfahren ja wohl nicht angewendet, wenn ich das richtig verstanden habe.

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

**Frau Dr. Glowik (AstraZeneca):** Das Verfahren ist einheitlich bei AstraZeneca. Das ist auch ein Missverständnis bezüglich der IMPRESS-Studie. Auch wenn dort ein Laborwert sich so verschlechtert hat, dass eine medizinische Intervention notwendig ist, wird das als AE dokumentiert, und wenn es ein Kriterium für ein SAE erfüllt, wenn es zum Beispiel zur Hospitalisierung führt, dann ist es auch meldepflichtig, und dies ist einheitlich in allen klinischen Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kaiser weiter.

**Herr Dr. Kaiser:** Weil jetzt gerade ein paar Missverständnisse aufkommen: Natürlich sind bestimmte Ereignisse meldepflichtig, und meine Aussage ist nicht, Sie hätten meldepflichtige Ereignisse in den AURA-Studien nicht gemeldet. Davon kann ich überhaupt nicht ausgehen; selbstverständlich haben Sie sie gemeldet. Mein Punkt ist, dass Sie in bestimmten Fällen Laborwerte, die das Kriterium CTCAE Grad 3 oder höher erfüllt haben, nicht als ein solches Ereignis registriert haben. Einige haben bestimmte zusätzliche Dinge erfüllt, und deswegen haben Sie sie registriert; deswegen tauchen auch wenige Ereignisse, zum Beispiel Neutrophile, in den Gesamtraten auf, aber nicht die Gesamtheit der neutrophilen CTCAE-Grad-3-Ereignisse. Das können Sie an den Tabellen abgleichen, die ich Ihnen eben genannt habe.

Das Problem liegt nicht in dieser Art und Weise der Erfassung grundsätzlich, sondern darin, dass Sie einen Unterschied in der Erfassung zwischen den AURA-Studien und der IMPRESS-Studie haben und Sie dadurch bei dem Vergleich dieser beiden Studien einen systematischen Fehler machen. Das ist der Punkt. Es geht weder darum, zu sagen, das, was in der AURA-Studie gemacht worden ist, ist falsch, noch darum, zu sagen, das, was in der IMPRESS-Studie gemacht worden ist, ist falsch, sondern um die Aussage, dass es unterschiedlich ist und deswegen der Vergleich ein Problem ist.

(Die Teilnehmer seitens des pharmazeutischen Unternehmers beraten sich)

**Herr Lützelberger:** Wir müssen die Tabellen analysieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Sie müssen sich die Tabellen angucken; nehmen wir das mit auf die Liste. Wir haben ja jetzt schon drei Sachen gehabt, die abgearbeitet werden müssen. Dann ist das noch der vierte Punkt. – Dann habe ich Herrn Müller.

**Herr Müller:** Ich habe eine ganz andere Frage, und zwar an die Firma Lilly. Gibt es Daten zu Pemetrexed, dass sich die Ergebnisse zu Pemetrexed in Abhängigkeit vom Mutationsstatus unterscheiden, eventuell auch retrospektiv erhoben?

**Herr Schneider-Fresenius (Lilly):** Meines Wissens gibt es keine prospektiv erhobenen Daten, die einen Unterschied der Wirksamkeit von Pemetrexed nach EGFR-Mutationsstatus nahelegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war Herr Schneider-Fresenius. – Okay? – Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielleicht noch ganz kurz – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so. – Ja, Sie sind dann auch dran.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Vielleicht noch ganz kurz ein Nachtrag: Pemetrexed ist sicherlich eines der Standardmedikamente für Adenokarzinome, und es ist ja die histologische Subentität, wo die EGF-Rezeptormutationen in der Regel nachgewiesen werden. Insofern ist das sicherlich – – Aber es gibt keine Differenz zwischen Exon 19 und Exon 21 der T790M. Das gibt es für die ALK-veränderten Patienten. Es gibt einen gewissen Hinweis, dass Pemetrexed da ein bisschen effektiver ist. Das gibt es aber nicht für EGFR.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Für die Stenografen: Das war Herr Professor Dr. Griesinger. – Frau Dr. Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch einmal, weil das vorhin erwähnt wurde, eine Nachfrage zur Bestimmung von Tumormaterial aus Plasma, sogenannte Liquid Biopsy, und Gewebeproben. Es wurde ja kurz angesprochen, dass in einer Studie – ich habe jetzt nicht genau protokolliert, in welcher – tatsächlich nur Liquid Biopsy gemacht wird, wenn ich es richtig verstanden habe. Meine Frage bezieht sich darauf, dass es da ja Probleme gibt. Also, ich meine, laut Fachinformation ist beides möglich; aber bei Bestimmung von Tumor-DNA aus Plasma hat man ja relativ viele falsch negative Ergebnisse. Also, wenn ich jetzt ein negatives Ergebnis habe, dann wird ja eigentlich empfohlen, dass man trotzdem noch auf eine Gewebeprobe guckt, sodass das dann bestätigt werden müsste. Meine Frage ist: Wie hat das in dieser Studie stattgefunden, und wie sehen Sie das hinsichtlich der Sensitivität dieser Methode der Liquid Biopsy?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Griesinger, Ihr Fachgebiet!

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Ja, gut, ich bin Hämatologe, Onkologe, kein Pathologe. Aber ich bin ein bisschen eingedacht in diese Thematik.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, aber eben hat doch Herr Wörmann gesagt, Sie seien – –

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Vielen Dank. – Das war die IMPRESS-Studie gewesen, und dort ist im Plasma die T790M bestimmt worden. Man muss sagen, die Technik hat sich unglaublich schnell weiterentwickelt, die Sensitivität und die Spezifität sind deutlich nach oben gegangen. Es gibt jetzt eine Analyse, die besagt hat: Wenn ich im Plasma mit zirkulierender, zellfreier Tumor-DNA den positiven Nachweis habe, dann habe ich exakt dasselbe Ergebnis, wenn ich mit Osimertinib oder auch mit anderen T790M-spezifischen Substanzen behandle, wie wenn ich es im Tissue nachgewiesen habe.

Aber wenn T790M im Plasma nicht nachgewiesen ist, dann laufen die Kurven etwas besser als die T790M-negativen im Tissue. Das spricht dafür, dass man ein paar Patienten tatsächlich verpasst – das ist korrekt –, die dann auch profitieren würden. Genau deswegen ist es auch der Algorithmus, dass wir vorschlagen, dass man die T790M im Plasma nachweist, und dass dann, wenn sie dort nicht nachgewiesen wird, obligatorisch Tissue gemacht werden muss. Tissue bedeutet ja auch immer für den Patienten einen potenziell invasiven Eingriff, der auch mit Komorbiditäten belastet ist.

Das ist momentan die Denke. Sie ist übrigens auch exakt so in Amerika gerade mit der FDA in der Diskussion, dass man erst Tissue macht und dann, wenn Tissue negativ ist – –

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Erst Liquid!)

– Entschuldigung, dass man erst Liquid macht und dann, wenn Liquid negativ ist, Tissue macht.

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

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Sie sagen, wenn ich Sie richtig verstanden habe, das Problem mit vielen falsch Negativen sei jetzt nicht mehr so relevant. Meine Frage zum derzeitigen Stand ist: Bei wie vielen Patienten haben wir negative Ergebnisse – ich würde ja sagen, es müssten mindestens an die 50 Prozent sein, vielleicht auch mehr – nach einer Liquid Biopsy, wie viele muss man dann von allen, die man untersucht, trotzdem noch sozusagen in einem zweiten Schritt per Gewebeprobe bestimmen? Wenn man so nachrechnet, wird ungefähr gut die Hälfte diese Mutation haben. Dann habe ich ja mindestens schon 40 bis 50 Prozent, die sie nicht haben, die negativ sind, und wenn ich bei all denen noch einmal eine Gewebeprobe untersuchen muss, dann sind das schon relativ viele, die das ... (akustisch unverständlich) Vorgehen hätten.

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

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Wir haben noch keine ganz systematischen Daten. Von dem, was ich aus der Literatur entnehmen kann, würde ich grosso modo sagen, dass 70 Prozent im Plasma detektierbar sind, vielleicht auch 80 Prozent, und dass bei 20 Prozent dann noch ein Tissue gemacht werden muss. Das ist aber wirklich ein bisschen spekulativ, und meines Erachtens brauchen wir da einfach auch noch Daten. Wir sind momentan dabei, in den Netzwerken Tissue und Plasma eben parallel zu untersuchen, und ich denke, Ende des Jahres werden wir da die ersten Daten haben. Aber es ist momentan wohl ein bisschen schwierig, diese Frage ganz konkret zu beantworten.

Vielleicht noch im Nachgang: Es hängt natürlich auch mit der Tumormasse zusammen. Wenn Sie ganz viel Tumor haben, dann haben Sie mehr zirkulierende Tumor-DNA im Plasma; wenn Sie nur ein, zwei Manifestationen haben, ist die Wahrscheinlichkeit, dass Sie es im Plasma nicht nachweisen, einfach höher. Unter Umständen spielt auch die Lokalisation eine gewisse Rolle – das ist noch nicht so ganz klar –, vielleicht spielt Pleuraerguss eine gewisse Rolle, dass das im Plasma schwieriger als andere Tumormanifestationen nachweisbar ist. Aber diese Daten sind momentan noch im Fluss und müssen eben noch weiter generiert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Direkt dazu, Herr Dr. Mayer? – Herr Dr. Mayer und dann Herr Professor Wörmann.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe noch einmal eine Nachfrage, weil ich glaube, dass Frau Müller etwas anderes gemeint hat. Wenn wir von 50 bis 60 Prozent ausgehen, die diese T790M-Mutation nach TKI-Vorbehandlung entwickeln, so wie die Daten sind, dann bleiben ja immer noch vielleicht 40 Prozent der Patienten übrig, die sie nicht entwickeln. Das heißt, das wären dann die Negativen, die in jedem Fall statistisch herauskommen müssten, bei denen man aber nicht wüsste, ob sie wirklich negativ waren oder ob man sie nur nicht detektieren konnte. Dann würden aber auch diese 70 bis 80 Prozent, von denen Sie gesagt haben, dass man sie findet, trotzdem diejenigen sein, die es haben. Das heißt, man müsste trotzdem eigentlich alle 40 Prozent potenziell per Biopsie screenen, um sicher zu sein, dass sie diese Mutation wirklich nicht haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, dann Herr Professor Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dann sollte ich eben schon die Antwort direkt geben. Die Reihenfolge ist: Der Patient ist resistent unter dem EGFR-TKI und ist progredient. Dann kann er T790M-positiv sein, und dann machen wir eine Liquid Biopsy, weil es weniger belastend ist. Wenn er positiv ist, kann er Osimertinib bekommen. Wenn er negativ ist, muss Gewebe biopsiert werden; sonst kann

er kein Osimertinib bekommen. Das ist auch nicht vertretbar. Wenn er dann nach dem Ergebnis in der Biopsie die Mutation hat, dann kann er auch Osimertinib bekommen; wenn nicht, dann ist er negativ.

Jetzt kann man noch spekulieren: Vielleicht ist es an der Stelle, wo wir ihn biopsiert haben, nicht repräsentativ – denkbar wäre das –, es sieht im Moment nicht so wirklich kritisch aus. Aber es muss schon völlig klar sein: Ohne Nachweis dieser Mutation kann nicht mit Osimertinib behandelt werden. Es wird eine kleine Gruppe geben, die uns vielleicht durchrutscht; aber das ist dann eben so. Ohne positiven Nachweis in diesem Stufenvorgehen gibt es keine Behandlung.

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

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Das ist genau richtig. Vielleicht einen Punkt noch dazu: Es gibt natürlich noch andere Resistenzmechanismen. Sie sind im Liquid auch nachweisbar, zum Beispiel CAB 2-Mutationen, CAB 2-Amplifikationen und c-MET. Sie machen noch einmal etwa 10 Prozent aus. Wenn man hier die aktivierende Mutation im Plasma nachweist – keine T790M, aber zum Beispiel eine CAB 2-Mutation oder Amplifikation der MET –, dann würden wir auch sagen: Da gibt es einen Resistenzmechanismus, er ist vorhanden, ihn können wir gut nachweisen. Dann würden wir aber natürlich nicht mit Osimertinib behandeln, sondern unter Umständen eine andere Behandlungsstrategie wählen, sodass es nicht ganz – – Wenn man sagt, 60 Prozent haben T790M, vermutlich 70, 80 Prozent von ihnen detektiere ich mit Plasma, dann habe ich auch noch ein paar Patienten, die ich mit dem Plasma detektiere, die keine T790M haben, aber einen anderen Resistenzmechanismus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Herr Dr. Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Das heißt aber dann faktisch, dass ich bei 40 Prozent der Patienten im Schnitt eine Tissue-Probe mache, obwohl sie negativ sind? Wenn man jetzt einmal die Zahlen so nimmt, wie sie sind, bedeutet das: Bei 40 Prozent der Patienten, die keine solche Mutation haben, wird auch in der Liquid Biopsy keine detektiert; sie bekommen dann in der Tissue ebenfalls keine diagnostiziert, weil sie keine haben. Das heißt aber, 40 Prozent werde ich eigentlich, statistisch gesehen, biopsieren müssen, obwohl sie keine Mutation haben, wenn ich den Algorithmus, weil ich Osimertinib anwenden will, so durchgehen muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Lüftner, dann Herr Wörmann.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Wenn ich Sie recht verstehe, heißt Ihre Frage: 40 Prozent dieser armen Menschen werden umsonst biopsiert? Das ist das, was bei mir gerade von klinischer Seite ankommt. Andererseits muss man sagen. Erstens profitieren aus der klinischen Perspektive diese 60 Prozent erheblich, und zweitens ist die Biopsie an sich natürlich nicht umsonst, weil wir alle in der Situation sind, dass wir sehr wohl PD-L1 und andere Marker gleich noch mit bestimmen. Die Biopsie an sich hat also auch eine Wertigkeit, nicht nur in Bezug auf Selektion für eine, sondern auch für andere Therapien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Aber das wird doch in der Routine nicht gemacht werden. Das machen Sie jetzt. Oder macht das jeder? Wenn ich sozusagen nur die T790M suche und sie liquidmäßig nicht finde, sie dann noch im Tissue suche, würde ich dann – sozusagen, damit ich noch Nebenprodukte erhebe – auch noch viele andere Untersuchungen machen, obwohl ich eigentlich nur den T790M suchen würde?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Die Beantwortung ist ganz klar: Ich suche nach dem einen. Aber wenn ich die eine Therapie nicht geben kann, brauche ich ja eine andere möglichst gute Therapie, und es ist Standard, dann auch nach anderen Markern zu suchen, so wie ich das derzeit sehe. So bringen wir das auch unseren Assistenten schon einmal für die moderne Onkologie bei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Griesinger, bringen Sie das Ihren Assistenten auch bei?

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Ich kann das auch nur bestätigen: Man sucht sowohl nach der T790M als auch nach anderen Resistenzmechanismen, und das ist Standard. Das hat sich sehr schnell entwickelt; das muss man wirklich sagen. Das ist vielleicht noch vor zwei Jahren ganz anders gewesen. Aber zumindest in den Zentren, die auf die Behandlung von Lungenkrebspatienten spezialisiert sind, ist die Rebiopsie ein akzeptierter Standard, insbesondere bei den molekular charakterisierten Lungenkarzinomen.

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

**Frau Scholl:** Ich habe einmal eine Frage. Sie zeigten ja aus Daten der Phase-I-Studie Bloom, dass Osimertinib ZNS-gängig ist und auch eine Wirksamkeit entfaltet hat. Sind Ihnen da auch ZNS-assozierte UEs, zu denen Sie Stellung beziehen könnten, bekannt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Dr. Glowik wieder.

**Frau Dr. Glowik (AstraZeneca):** Die Bloom-Studie wurde jetzt kürzlich mit ganz wenigen Daten noch einmal im ASCO vorgestellt, und da wurden hauptsächlich erste Daten zum Ansprechen gezeigt. Aus den ASCO-Unterlagen wurde mitgeteilt, dass das Nebenwirkungsprofil den bisherigen Erfahrungen entspricht. Aber wirklich detaillierte Daten gibt es diesbezüglich noch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht Ihnen das, Frau Scholl?

**Frau Scholl:** Ja.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kenne die Daten ja so weit, dass ich weiß, dass Kopfschmerzen als Nebenwirkungen aufgetreten sind. Aber andere ZNS-Toxizitäten wie ... (akustisch unverständlich) von Blinatumomab und Ähnliches sind bisher nicht aufgetreten.

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

**Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO):** Ich kann das nur bestätigen. Wir haben inzwischen auch schon relativ viel Erfahrung, sowohl in Studien als auch im Rationed Patient Early Access Program als auch jetzt in der Klinik, und neurologische Symptome haben wir nicht gesehen. Es gibt eine andere Substanz bei ALK-positiven Tumoren, die damit assoziiert ist, aber nicht das Osimertinib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen noch einmal die Gelegenheit geben – Möchten andere Stellungnehmer, der vfa oder andere pharmazeutische Unternehmen, noch etwas vortragen? – Das sehe ich auch nicht. – Dann würde ich Herrn Lützelberger noch einmal die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die Debatte der letzten Stunde und zehn Minuten zusammenzufassen. – Bitte schön.

**Herr Lützelberger (AstraZeneca):** Vielen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, für die vielen interessanten Fragen. Ich denke, wir haben heute wichtige Punkte diskutieren können. Einerseits haben wir zum Wirkstoff Osimertinib Statements von den klinischen Fachexperten gehört; andererseits haben wir über die Datenauswertung diskutiert. Hierzu haben wir noch zwei Hausaufgaben mitgenommen. Zum einen werden wir noch einmal intern klären, wie es sich mit der Rekrutierung bei der AURA3-Studie verhält; diese Informationen werden wir dann auch umgehend nachreichen. Zum anderen werden wir noch einmal die Erfassung der unerwünschten Ereignisse prüfen. Wir glauben immer noch, dass wir hier über ein Missverständnis reden. Aber wir werden das prüfen und diese Information nachreichen, um ganz sicherzugehen, dass wir heute nichts Falsches sagen. Wir haben auch noch einmal sehr viel über die Tests diskutiert, was sicherlich ein versorgungsrelevanter Aspekt ist.

Im Grunde genommen haben wir jetzt folgende Situation: Im Moment haben wir nur diese einarmigen Studien. Meines Erachtens haben wir mit diesen historischen Vergleichen aber auch ein aussagekräftiges Datenpaket vorgelegt. Die Frage, die Sie sich jetzt wohl stellen müssen, lautet: Wie überzeugend ist dieses Gesamtpaket? Kann all das, was wir hier über verschiedene Quellen, über verschiedene Studien, über verschiedene Methoden hinweg an robustem Effekt sehen, nur durch Verzerrung oder durch Zufall verursacht sein, oder ist da vielleicht doch etwas?

Wir sind davon überzeugt – das haben wir heute auch noch einmal von den klinischen Experten gehört –, dass wir es hier mit einer sehr wirksamen Substanz zu tun haben. Wir glauben an die Robustheit und an die Aussagekraft unserer vorgelegten Daten, und die ersten Ergebnisse der AURA3-Studie, die wir ja nun auch vernommen haben, scheinen komplett das zu bestätigen, was wir bis jetzt sehen. Insofern sind wir auch diesbezüglich optimistisch.

Nun wünsche ich Ihnen eine gute Entscheidung. – Vielen Dank.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, Herr Lützelberger, und Dank an alle, die an dieser Anhörung teilgenommen haben.

In der Tat, ich will es Ihnen wirklich noch einmal ans Herz legen, die Dinge, die Herr Kaiser Ihnen mitgegeben hat, eben möglichst kurzfristig aufzuklären und uns dann schriftsätzlich mitzuteilen. Wichtig ist vor allen Dingen die mögliche Diskrepanz, bezogen auf die unerwünschten Ereignisse, die in den von Herrn Kaiser genannten Tabellen eben anders dargestellt sind als im Dossier.

Herzlichen Dank für die Diskussion, und wir werden jetzt auf der Basis der heutigen Anhörung zu entscheiden haben. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.17 Uhr