

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Necitumumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. August 2016
von 13.00 Uhr bis 13.44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Eberhardt

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

Frau Dr. Cseh

Frau Ebert

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

Herr Dr. Hartrampf

Frau Dr. Markhauser

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Brück

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Langer

Herr Lieb

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

Herr Nehls

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Verfahren der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für Portraza. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die IQWiG-Dossierbewertung, die Sie alle kennen, die zu dem Ergebnis kommt, dass es einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen geben kann. Stellung zu dieser IQWiG-Dossierbewertung haben genommen Lilly Deutschland als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO, die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der AG Internistische Onkologie, also der AIO, in der Deutschen Krebsgesellschaft, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Ich begrüße Frau Professor Dr. Kretschmer, Herrn Dr. Langer, Herrn Lieb und Herrn Dr. Brück von Lilly Deutschland, Herrn Dr. Eberhardt von der AIO, Frau Dr. Cseh und Frau Ebert von Boehringer Ingelheim, Herrn Dr. Hartrampf und Frau Dr. Markhauser von Bristol-Myers, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO sowie Herrn Nehls und Herrn Dr. Werner vom vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Nein, das ist nicht der Fall.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb jeweils Mikrofon benutzen und entsprechend das entsendende Unternehmen oder die Fachgesellschaft nennen, die Sie vertreten.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zu einer einleitenden Bewertung der Dossierbewertung des IQWiG gebe, möchte ich einige Punkte adressieren, die für uns von besonderem Interesse sind. Das wäre zum einen die Frage, ob die geringen Vorteile im Endpunkt Überleben auf die Versorgung übertragbar sind, insbesondere vor dem Hintergrund, dass im EPAR beschrieben wird, dass der Überlebensvorteil in der SQUIRE-Studie für Patienten über 70 Jahre bei null liegt. Hier haben wir eine Hazard Ratio von 1,03. Deshalb die Frage: Wie viele Patienten über 70 Jahre waren in der Studie und in der Population im Dossier eingeschlossen? Dies wäre spannend zu erfahren. Zweite Frage: Wie sind in der Versorgungspraxis die zum Teil sehr schweren thromboembolischen Ereignisse auch mit schnellem und tödlichem Verlauf einzuschätzen? Dritte Frage: Warum zeigen sowohl der Symptomatik-Score LCSS als auch der Lebensqualitäts-Score EQ-5D keine Vorteile? Letzte Frage: Gibt es Hinweise auf differenzierte Therapieergebnisse nach weiteren Tumormarkern? Dies sind drei, vier Dinge, über die wir auf alle Fälle sprechen sollten. Das soll Sie aber nicht hindern, auch alles andere, was aus Ihrer Sicht bedeutsam ist, anzusprechen und mit uns zu diskutieren.

Ich würde jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben. Ich nehme an, Frau Professor Kretschmer, Sie führen ein. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Guten Tag! Wieder da, vor vier Wochen waren wir schon einmal da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie sind eigentlich immer da.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nächsten Monat kommen wir schon wieder, aber dann haben Sie vor uns erst einmal Ruhe. Heute sind wir mit Necitumumab da, auch zum Lungenkarzinom. Lassen Sie mich zuvor die Experten, die dabei sind, vorstellen, die heute Ihre Fragen gerne beantworten. Das sind Matthias Lieb, verantwortlich für das Dossier, Frank Langer für die Statistik bei uns im Haus sowie Patrick Brück, der Mediziner bei uns im Haus.

Wie Sie schon gesagt haben, Necitumumab ist ein Produkt, das für die Erstlinientherapie des plattenepithelialen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms zugelassen ist, und zwar bei Tumoren, die EGF-Rezeptoren exprimieren. Das Besondere daran ist, dass es bei dieser Erkrankung seit 20 Jahren außerhalb der Chemotherapie keine Neuerungen und keine neuen Therapieansätze gab. Da es sich um eine sehr schwerwiegende Erkrankung im palliativen Behandlungsansatz mit einer schlechten Prognose handelt, ist es für die Patienten sicherlich gut, eine weitere Option zu haben. Denn Necitumumab ist einer der ersten monoklonalen humanen Antikörper, der die Bindungsstelle des EGF-Rezeptors blockiert und darüber die Signalkaskade, die über den EGF-Rezeptor vermittelt wird, unterdrückt. Die Wirkungen, die wir über Necitumumab zeigen, sind robust, und zwar zeigt sich in der Gesamtpopulation eine solide, robuste Verlängerung des Überlebens bei einem vorhersagbaren Sicherheitsprofil, das gut beherrschbar ist, weil es bekannt ist. Die Lebensqualität – Sie hatten es angesprochen, Herr Hecken – ist im Vergleich zum Kontrollarm unverändert, und das bei einer Erkrankung, die doch sehr schwerwiegend ist, so sehen wir es, und für den Patienten mit einem Vorteil belegt.

Die deutsche Population, die einen erheblichen Anteil in der SQUIRE-Studie aufgewiesen hat, bestätigt diese robusten Effekte, denn auch dort sind die Überlebenseffekte deutlich. Die Lebensqualität ist im Vergleich zum Kontrollarm unverändert, und auch das Sicherheitsprofil zeichnet sich durch Dinge aus, die wir im deutschen Versorgungskontext gut beherrschen können.

Insgesamt also zeigt Necitumumab robuste und damit beträchtliche Vorteile für den Patienten, was sich in dem Gesamtüberleben, der Lebensqualität und auch in einem vertretbaren Sicherheitsprofil äußert. – Jetzt beantworten wir gerne Ihre Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer. – Ich schaue in die Runde. Wer möchte beginnen? – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich habe eine Reihe von Fragen. Ich beginne mit der einfachsten. Auf Deutsch ist das Anwendungsgebiet vielleicht missverständlich formuliert. Aber ich gehe davon aus, dass es auch für diese Indikation nur bei EGFR-Positiven zugelassen ist. Das steht da etwas unglücklich.

Ich habe Fragen – das hatte Herr Professor Hecken schon angesprochen – auch zu den TEs. Es gibt die INSPIRE-Studie, in der die TEs so häufig waren, dass es eine Übersterblichkeit gegeben hat bzw. die Studie abgebrochen wurde. Gibt es eine Rationale zu dieser Häufung von TEs, und warum soll das beim Plattenepithelkarzinom anders sein als beim Nicht-Plattenepithelkarzinom?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Brück, bitte.

Herr Dr. Brück (Lilly): Zu Ihrer ersten Frage. Es ist korrekt, es ist für plattenepitheliale NSCLC, die den EGFR exprimieren, immunhistochemisch nachgewiesen.

Zur zweiten Frage. Es gab die INSPIRE-Studie, die hat mit einem anderen Chemotherapie-Backbone, mit Cisplatin und Permetrexed, bei Patienten mit einem nicht-plattenepithelialen NSCLC, also hauptsächlich Adenokarzinom oder großzelligem Karzinom, untersucht, ob die Hinzunahme von Necitumumab Nutzen zeigt oder nicht. Die Studie wurde vom gleichen unabhängigen Datensicherheitskomitee, IDMC, gemonitort wie die SQUIRE-Studie auch. Die SQUIRE-Studie durfte immer ohne irgendwelche Einschränkungen oder Änderungen weitergeführt werden, während die INSPIRE-Studie abgebrochen wurde, kurz bevor alle Patienten rekrutiert waren, weil in einem sehr konservativen, sehr sicherheitsorientierten Ansatz gefunden wurde, dass es eine leichte Steigerung der ungeklärten Todesfälle gab. Die waren meist unbeobachtet. Die könnten im Maximalfall durch thromboembolische

Ereignisse ausgelöst worden sein. Aus diesem Grund wurde empfohlen, die Studie so nicht weiterzuführen. Alle Patienten, die noch nicht mit zwei Zyklen Necitumumab behandelt wurden, hatten die Therapie mit Necitumumab abgebrochen, alle weiteren Patienten durften sie fortsetzen. Aber, wie gesagt, das ist eine andere Indikation, das ist eine andere Chemotherapie, sodass die Ergebnisse der INSPIRE-Studie nicht direkt auf die SQUIRE-Studie, also das plattenepitheliale NSCLC, übertragbar sind. Warum es zu dieser leichten Steigerung kam, ist spekulativ. Das kann ich Ihnen nicht sicher beantworten. Es scheint wohl so zu sein, dass die anderen Unterarten des NSCLC anders auf die andersartige Kombination der Chemotherapie reagieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): War das hinreichend beantwortet, Frau Dr. Grell?

Frau Dr. Grell: Ja. Wir wissen es leider nicht. – Darf ich noch eine andere Frage stellen?

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

Frau Dr. Grell: Die Frühmortalität, 30 Tage, habe ich im Modul nicht gefunden. Die ist ja zuungunsten von Necitumumab. Das hat sich, soweit ich weiß, auch bei der INSPIRE-Studie gezeigt. Insgesamt ist das Overall Survival gut, aber die Frühmortalität innerhalb von 30 Tagen ist doch erschreckend. Könnten Sie das noch einmal kommentieren?

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

Herr Dr. Brück (Lilly): Ich weiß nicht, was Sie mit Frühmortalität meinen.

(Frau Dr. Grell: Morbidität, Entschuldigung, AEs!)

Sie meinen, dass in den ersten 30 Tagen der Studientherapie viele AEs aufgetreten sind? Die waren, wie wir im Modul 4 dargelegt hatten, zwischen beiden Studienarmen praktisch nicht unterschiedlich. Das war ein knapp signifikantes Ergebnis zuungunsten von Necitumumab plus Cisplatin und Gemcitabin, nichtsdestotrotz war der Unterschied gering. Bei zeitlicher Betrachtung waren das wenige Tage. Noch dazu muss man sagen: Wir hatten, wie Sie sicherlich wissen, von der FDA die Auflage bekommen, dass während des ersten Zyklus im Necitumumab-Arm keine präventive Therapie der zu erwartenden Hautausschläge eingesetzt werden konnte, sodass davon auszugehen ist, dass sehr rasch Hautausschläge auftreten würden, was sicherlich das Ergebnis bei der Morbidität beeinflusst hat.

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

Frau Dr. Grell: Ich glaube, wir reden aneinander vorbei. Ich beziehe mich auf den Satz im EPAR:

However, deaths within 30 days of last dose were more frequently observed in the necitumumab arm (12,2% vs 5,5%, with an excess of deaths due to AE in the necitumumab vs the control arm (8,5% vs 5,5%)

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

Herr Dr. Brück (Lilly): Entschuldigung, dann habe ich Sie falsch verstanden. Ich dachte, wir reden über die ersten 30 Tage der Studientherapie. Es geht jetzt darum, dass es in den 30 Tagen nach Ende der Kombinationschemotherapiephase einzelne wenige Todesfälle im Necitumumab-Arm mehr gab, als es im Kontrollarm war. Es gab insgesamt in der Therapiezeit deutlich weniger Todesfälle, wenn man die gesamte Therapiephase anschaut, unter Necitumumab, Cisplatin und Gemcitabin im Vergleich zum Kontrollarm. Es gab, wie Sie korrekt sagen, nach Ende der Kombinationstherapiephase einzelne mehr. Allerdings waren die meisten von denen nicht beobachtet zuhause, und es konnte

bei den meisten keine Todesursache definitiv festgestellt werden. Wir reden von einem Patientenkollektiv, das schwerkrank ist, das sehr viele Komorbiditäten hat, das eine Chemotherapie hinter sich hat und ein metastasiertes Grundleiden hat. In dieser Situation kommen leider plötzlich Todesfälle vor. Die waren ein bisschen gehäuft, aber nicht so, dass es zu einer Einschränkung geführt hätte. – Ich weiß nicht, ob unser Statistiker dem noch etwas hinzufügen will.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Langer.

Herr Dr. Langer (Lilly): Ich kann nur hinzufügen – die Zahlen haben Sie schon zitiert –, es waren 0,6 Prozent gegen 2,8 Prozent. Die sind natürlich ins Overall Survival eingegangen, also wir haben in der Gesamtpopulation beim Overall Survival eine signifikante Verlängerung. Das ist das Einzige, was ich hinzufügen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich hätte eine Frage an die DGHO. Herr Wörmann, Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass wir es bei den Nebenwirkungen, auch bei den schweren thromboembolischen Ereignissen, mit einem Substanzklasseneffekt zu tun haben, und sagen, dass hierdurch der aus Ihrer Sicht signifikante Überlebenszeitvorteil und die Zeit des progressionsfreien Lebens nicht in irgendeiner Form nach unten saldiert werden können, weil hier ein entsprechendes Nebenwirkungsmanagement vorgenommen werden könnte. Bezüglich der Hautreaktion, bezüglich der venösen Thromboembolien sagen Sie: rasche Diagnostik. Bei der Therapie bei klinischer Verdachtsdiagnose wurden doch Fälle beobachtet, wo es rapide schnell ging, dass der Tod eintrat. Deshalb meine Frage, die ich eingangs schon gestellt hatte, ganz konkret: Wie bewerten Sie das im klinischen Versorgungsalltag mit Blick auf diese für uns doch sehr erstaunlich schnellen tödlichen Verläufe, die eintreten, als wäre nicht allzu viel Zeit gewesen? Die zweite Frage, die ich auch eingangs gestellt hatte: Wir haben im EPAR den Hinweis darauf, dass eine signifikante Überlebenszeitverlängerung bei über 70-Jährigen nicht zu verzeichnen ist. Ich hatte die Frage gestellt: Können Sie quantifizieren, wie viele über 70-Jährige hier möglicherweise in dieser Studie eingeschlossen waren? Wir haben bei dem in Rede stehenden Patientenkollektiv eine Reihe von Patientinnen und Patienten, die in der Altersklasse der über 70-Jährigen sind. Insofern stellt sich die Frage: Wie war hier der Mix? Das ist nur relativ interessant für die Frage, wie Sie die Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 1,7 Monate am Ende zustande gebracht haben. Diese Frage hätte ich gerne auch noch beantwortet. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Frage. Der erste Punkt: Bei neuen Substanzen ist die Frage: Ist das ein Zufallsbefund, oder ist da etwas dran? Deswegen haben wir die ältere Studie mit Cetuximab zitiert. Wir haben viel mehr Erfahrungen mit den EGFR-Antikörpern bei kolorektalem Karzinom. Dort sind Cetuximab, Erbitux, Panitumumab und Vectibix seit vielen Jahren zugelassen. Deswegen haben wir uns erlaubt, das als Substanzklasseneffekt zu klassifizieren. Das Typische ist, dass diese Patienten die typischen Hautausschläge haben. Der pharmazeutische Unternehmer hat darauf hingewiesen. Die sind am Anfang, glaube ich, ziemlich dramatisch. Es gibt randomisierte Studien, wie man verbessern oder verhindern kann, dass es diese massive Akne wird. Ich nenne hier das Minocyclin. Das war hier nicht zugelassen. Deswegen sehen die schweren Hautveränderungen am Anfang vielleicht schlimmer aus, als wir das in der Klinik heute sehen würden.

Ganz kritisch ist die Hypomagnesiämie. Es ist am Anfang völlig unterschätzt worden, dass der Magnesiummangel durchaus schwere klinische Nebenwirkungen machen kann. Das passiert uns inzwischen, glaube ich, nicht mehr, weil diejenigen, die mit Patienten mit kolorektalem Karzinom Erfahrungen haben, das Magnesium heute engmaschig monitoren. Da ist am Anfang, glaube ich, sicher einiges passiert, was nicht wahrgenommen worden ist.

2009 ist publiziert worden, dass Cetuximab einen Überlebensvorteil bei Patienten mit Lungenkarzinom macht. Er ist aber nur grenzwertig signifikant gewesen. Man hat drei Jahre später publiziert, dass es die EGFR-Positiven waren, die reagiert haben. Das hat aber nicht zur Zulassung geführt. Das heißt, wenn wir jetzt einen sehr ähnlichen Antikörper haben, der genau das macht, dann halte ich es für plausibel, dass das wirklich den Unterschied ausmacht und dass der Überlebensvorteil jetzt nicht zufällig ist, sondern stattfindet, weil die EGFR-Blockade zu diesem Überlebensvorteil führt. Es macht keine Steigerung der Remissionsrate, und auch beim progressionsfreien Überleben ist dies nicht so deutlich.

Zu den kritischen Fragen zu den Nebenwirkungen. Zunächst zu den thromboembolischen Ereignissen. Ich bin nicht sicher, wie viel hier wirklich an Befund vorhanden ist. Natürlich müssen wir die Befunde so nehmen, wie sie sind. Bei den anderen EGFR-Antikörpern sehen wir diese kritischen Komplikationen nicht. Wir wissen, dass Lungenkarzinome mehr zu paraneoplastischen Syndromen führen. Zu diesen paraneoplastischen Syndromen gehören thromboembolische Ereignisse. Üblicherweise sehen wir dies aber bei den Substanzen, die am Anfang einen hohen Tumorzerfall machen. Zum Beispiel werden beim Pankreaskarzinom und beim Ovarialkarzinom dabei Stoffe aus den Tumorzellen freigesetzt, die Thrombosen machen. Da wird heute, auch in den Leitlinien, obligat gesagt, diese Patienten müssen prophylaktisch Heparin bekommen, um solche thromboembolischen Komplikationen zu verhindern. So weit ist es bisher nicht gegangen. Herr Eberhardt, Sie haben davon einige Patienten selbst behandelt. Ich weiß nicht, ob das ein klinisches Problem ist. Wir nehmen die Werte so, wie sie sind, aber an sich erscheint es uns nicht ein wirkliches Phänomen dieser Substanzklasse zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ich will nur eine kurze Ergänzung machen. Die thromboembolischen paraneoplastischen Komplikationen sieht man normalerweise tatsächlich bei den Adenokarzinomen. Das ist bei den Plattenepithelkarzinomen relativ selten. Es gibt aber – das ist, denke ich, ein wichtiger Sicherheitsaspekt – eine kleine Gruppe von Patienten, die Mischtumore haben, die haben sozusagen einzelne squamöse und plattenepitheliale Anteile sowie Adenokarzinomanteile. Diese Subgruppe – eine kleine Subgruppe, vielleicht 5 bis 10 Prozent – müsste man meiner Ansicht nach – so haben wir es in unserer Stellungnahme auch formuliert – langfristig identifizieren; die Pathologen können das mit ihren Möglichkeiten. Bei dieser Gruppe müsste man sicherheitsmäßig in Zukunft vielleicht genauer nachschauen, wenn das Medikament weiter eingesetzt werden würde. Ich denke, das wäre ein Sicherheitsaspekt, der Sinn machen würde.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte kurz ergänzen. Wir machen bei Nectinumab bisher nicht automatisch Prophylaxe. Ist das bei Ihnen üblich?

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Bisher auch noch nicht. Aber, wie gesagt, bei diesen Daten müsste man überlegen, ob man adenosquamöse Patienten mit einer solchen Prophylaxe behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bevor Herr Brück die Frage nach den über 70-Jährigen beantwortet, hat Frau Grell eine Nachfrage.

Frau Dr. Grell: Es war auch meine Frage, wie Sie das im Moment handhaben. Es ist ein dreifach erhöhtes VTE-Risiko. Thromboseprophylaxe ist in der Fachinformation hinreichend unklar formuliert.

Wen heparinisiere ich jetzt? Ausgeschlossen waren Patienten mit Blutungen. Sie machen im Moment diesbezüglich gar nichts? – Okay, danke.

Herr Dr. Brück (Lilly): Ich möchte zuerst kurz auf die venösen thromboembolischen Ereignisse eingehen. Das Risiko war gesteigert – wir haben es im Modul 4 und in unserer Antwort auf die Nutzenbewertung dargestellt – für die Patienten, die eine nicht symptomatische, nicht medikamentös therapiewürdige venöse Thrombose aufwiesen, die also in den allermeisten Fällen einen radiologischen Zufallsbefund aufwiesen, eben die thromboembolischen Ereignisse Grad 1 und vor allem Grad 2. Für die thromboembolischen Ereignisse Grad 3 und 4 war das Risiko nicht gesteigert, also auch nicht dreifach gesteigert, sondern nicht gesteigert. Zu beachten ist noch: Die wirklichen Todesfälle durch thromboembolische Ereignisse sind sehr gering, unter 1 Prozent. Das absolute Risiko für die Patienten ist also sehr gering.

Der zweite Fragekomplex dreht sich um die Hypomagnesiämie. Herr Professor Wörmann hat aufgebracht, dass es ein Klasseneffekt der EGFR-Antikörper ist. Das ist korrekt, das ist so identifiziert. Ich denke, die gesteigerte Sensibilität dafür wird sicherlich bewirken, dass die Auswirkungen insgesamt geringer werden, weil die frühzeitigere Supplementierung mit einfach oral zu verabreichendem Magnesium dem entgegensteht. Weiterhin ist zu beachten: Wie Sie aus dem EPAR wissen, gab es umfangreiche weitere Untersuchungen, ob die Hypomagnesiämie vielleicht mit plötzlichen oder kardialen Todesfällen oder mit Erregungsstörungen am Herzleitungssystem im Zusammenhang stehen könnte. Dies wurde nicht festgestellt. Das heißt, die Hypomagnesiämie ist zunächst einmal ein Laboreffekt, der aber gut behandelbar ist.

Der dritte Punkt sind die Patienten über 70. Es steht sowohl im EPAR als auch im Clinical Study Report, dass die Patienten, die über 70 Jahre alt sind, in der ITT-Population eine Hazard Ratio haben, die knapp über 1 liegt. Wir reden hier aber – durch die Indikation bedingt – über die EGFR-positive Population, und in der EGFR-positiven Population ist die Hazard Ratio für die Patienten über 70 bei knapp über 0,9. Natürlich ist das eine Subgruppe, und es ist somit nicht signifikant, wie es viele Subgruppen nicht sind, aber es ergab sich dazu auch kein Interaktionspotenzial. Das heißt, auch die Patienten über 70 Jahre können von Nectinumab in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin profitieren, wenn sie hauptsächlich Cisplatin-fähig sind.

Der vierte Punkt war: Wie viele Patienten sind es? Es war ungefähr ein Sechstel der Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich möchte kurz zu den venösen thromboembolischen Ereignissen zurückkommen. In der Auswertung des IQWiG hat sich eine Effektmodifikation durch den Allgemeinzustand gezeigt, wenn ich das richtig sehe. Korrigieren Sie mich. Können Sie dazu etwas sagen? Der höhere Schaden ist bei den Patienten mit ECOG von 0 und 1, also mit dem besseren Allgemeinzustand, aber nicht bei den Patienten mit ECOG von 2.

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

Herr Dr. Brück (Lilly): Das IQWiG hatte dies festgestellt. Es hat dazu eine Post-hoc-Auswertung gemacht, indem es Patienten mit ECOG 0 und 1 zusammengefasst hat. Wir hatten es getrennt dargestellt, da hat sich keine Interaktion gezeigt. Zusätzlich hatte das IQWiG nur verkürzt auf die Kombinationstherapie geschaut und relative Risiken betrachtet und keine zeitgewichtete Analyse durchgeführt. In den zeitgewichteten Analysen findet sich das so nicht. Weiterhin ist es nicht wirklich erklärlich, warum die Patienten mit einem besseren Allgemeinzustand ein gesteigertes Risiko haben soll-

ten, während die Patienten mit einem ECOG 2, denen es somit potenziell schlechter geht, dieses Risiko nicht aufweisen sollten. Vielleicht kann einer der anwesenden Experten dazu noch seine Meinung äußern. Darüber hinaus kann ich das nicht beurteilen.

Frau Dr. Chr. Müller: Es war – dies muss man einmal sagen – in diesem Fall sogar eine Effektumkehr. Das ist auffällig.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Es macht klinisch überhaupt keinen Sinn, dass die Patienten, die ein höheres Risiko haben, dann auf einmal eine niedrigere Rate solcher Komplikationen haben. Das zeigt, wie schwierig es ist, Subgruppen von Subgruppenanalysen zu machen.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Weil Sie es gerade angesprochen hatten, Herr Dr. Brück, meine Frage: Können Sie noch etwas zu den unerwünschten Ereignissen und relativen Risiken versus Time to Event sagen? Da zeigte sich bei den Überlebenszeitanalysen kein Nachteil mehr. Können Sie etwas in Bezug auf die Behandlungsdauer und mögliche Unterschiede sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das macht Herr Dr. Langer.

Herr Dr. Langer (Lilly): Vielleicht kann ich generell etwas zu unserem Ansatz sagen. Das IQWiG hat einen anderen Ansatz gewählt. Wir hatten versucht, möglichst alle unerwünschten Ereignisse einzu beziehen, und haben deshalb beide Phasen, die Kombinations- und die Monotherapiephase, einbezogen. Da wir in den beiden Armen natürlich unterschiedliche Expositionszeiten haben, haben wir dann die Auswertung hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse mit Time to Event gemacht. Generell müsste man sagen: Die qualitativen Ergebnisse des IQWiG und unsere sind eigentlich relativ stabil und konsistent. Mein Kollege hat selber gesagt, unsere Analyse ist eher eine Worst-Case-Analyse, da wir länger beobachten. Es gab, glaube ich, bei einigen wenigen unerwünschten Ereignissen wirklich Unterschiede, die sich dann in Nachkommastellen des p-Werts ausdrücken. Generell könnte man sagen, dass die Sicherheitsanalysen relativ robust waren und wir uns da in unserem Ansatz bestätigt gefühlt haben.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte etwas zu den UE-Auswertungen und auch dazu etwas sagen, warum wir so vorgegangen sind. Wünschenswert wäre eigentlich eine Nachbeobachtung auch der Patienten im Kontrollarm gewesen, sodass man auf ähnliche Beobachtungszeiten kommt. Hier ist der Fall, dass alle Patienten ihre sechs Zyklen Chemotherapie bekommen haben und dann im Kontrollarm die Beobachtung für unerwünschte Ereignisse aufgehört hat. Im Necitumumab-Arm dagegen wurden die Patienten weiter beobachtet. Dadurch kommt es zu ungleichen Beobachtungszeiten. In diesem Fall ist es so, dass die Auswertung über die Hazard Ratio, das Cox-Modell, den Zeitraum, in dem die Patienten im Kontrollarm nicht mehr beobachtet worden sind, nicht berücksichtigt. Das heißt, dass sich die Ergebnisse zwischen Gesamttherapiephase, wie der Hersteller sie vorgelegt hat, und der Kombinationstherapiephase gar nicht groß unterscheiden können. Hier ist es so – anders als in anderen Fällen, wo Patienten bis zur Progression weiter beobachtet werden –, dass bei allen Patienten zu einem fixen Zeitpunkt aufgehört wird, sie zu beobachten. Wenn es zu einem gewissen Zeitpunkt keine Kontrollpatienten gibt, dann kann auch die Hazard Ratio an dieser Stelle nicht geschätzt werden. Dies erklärt schon, warum es zwischen der Kombinations- und der Gesamttherapiephase so konsistent ist.

Nun komme ich dazu, warum wir auf das relative Risiko gegangen sind. Die Frage: Was möchte man wissen? Möchte man wissen, ob ein Patient jetzt drei Tage früher sein unerwünschtes Ereignis gehabt hat, oder möchte man wissen, ob ein Patient überhaupt ein unerwünschtes Ereignis gehabt hat? In dem Fall der Kombinationstherapiephase, die wir aus dem Grund maßgeblich herangezogen haben, weil es die ergebnissichersten Daten sind, auch wenn sie nicht hundertprozentig unsere Fragestellung abbilden, waren die Beobachtungszeiten sehr gleich. In diesem Fall ist es aus unserer Sicht gerechtfertigt, weiter das relative Risiko zu verwenden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Erläuterungen. – Fragen? – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Es ist jetzt modern geworden, dass die Zulassungsbehörden immer „lokal fortgeschrittene oder metastasierte“ schreiben. Mir geht es noch einmal um das Staging, weil auch da Patientenzahlen dahinterhängen. Verstehen Sie unter „lokal fortgeschrittenen“ alle Tumorstadien, Tumorstadium III, IIIA und IIIB, oder verstehen Sie die nicht darunter?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ich bin insofern Experte, als ich auch Mitglied des Staging-Komitees der IASLC bin, also für das Staging indirekt fast mitverantwortlich bin. Es geht hier vielleicht etwas durcheinander. Bis 2007 waren die Patienten, die einen Pleuraerguss – eine intrathorakale Erkrankung – hatten, Stadium IIIB. Das wurde früher immer als „lokal weit fortgeschrittenes Stadium III“ interpretiert und wurde natürlich palliativ behandelt, weil man diese Patienten nicht bestrahlen konnte. Heute – dies muss man ganz klar sagen – reden wir nur noch über die Patienten, die im Stadium IV sind, denn im Staging ist es seit 2007 das IV-Stadium. M1a und M1b sind die mit den Fernmetastasen. Wir reden nur noch über dieses Stadium. Wir reden nicht über lokal fortgeschrittene Tumoren, in keiner Weise. Das muss man so sagen. Das wird am 01.01. wieder komplizierter, da wird es M1a, M1b und M1c geben. Aber letztlich ist es so, dass die Patienten, die metastasiert sind oder im Thorax so metastasiert sind, dass sie nicht bestrahlt werden können, die mit fortgeschrittenen, nicht lokal behandelbaren Tumoren sind, und über die reden wir hier eigentlich.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht sollten wir das kurz einordnen. Vielleicht haben Sie den Eindruck, dass wir nur immer mehr Medikamente geben, weil Sie jetzt, glaube ich, zum zehnten Mal hier eine Sitzung über Lungenkarzinom und neue Arzneimittel, die immer teurer werden, haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine Hoffnung hält sich noch in Grenzen, Herr Wörmann, das füge ich jetzt einmal ein.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Danke. – Es geht darum, dass wir diejenigen mit Stadium III auch aggressiver behandeln, diejenigen, bei denen noch ein kurativer Anspruch da ist oder es lokal therapierbar mit langer Überlebenszeit ist. Auch das wird intensiviert, zum Beispiel durch eine Kombination von Chemo- und Radiotherapie. Es gibt nicht nur einen Fortschritt im Stadium IV, sondern auch vorher schon. Wir werden jetzt sicher nicht auf die Idee kommen, die Arzneimittel, weil sie so hübsch sind, in viel früheren Stadien einzusetzen. Wir trennen Stadium IV und das, was davor stattfindet, extrem genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eberhardt. Das verbietet sich schon insofern, als dass man dann eine Kombination mit Radiotherapie hat, die dann ganz neue Toxizitäten bedingt. Wir wissen, dass Cetuximab mit Radiotherapie Kombinationseffekte bedingt. Das heißt, wenn, dann reden wir wirklich nur über die fortgeschrittene Erkrankung, und das sind die metastasierten, die alten IIIB, die aber seit 2007 Stadium IV sind.

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

Frau Dr. Grell: Dann wäre das Wording der Zulassungsbehörde jetzt übersetzt – da ist meine Frage, ob es auch Lillys Lesart wäre –: eigentlich heute Stadium IV?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Brück.

Herr Dr. Brück (Lilly): Wir sind ganz klar der Meinung, auch wie es Herr Professor Wörmann gerade gesagt hat, dass man nur Patienten, die nicht mehr lokal kurativ therapierbar sind, damit behandeln sollte. Es sind im Prinzip nach heutiger Lesart praktisch nur Patienten im Stadium IV.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, wie muss ich Ihre Gemütsäußerung werten? Gar nicht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die schärfste Empfehlung für Empfehlungen ist „soll“ und nicht „sollte“. „sollte“ kommt für uns dabei nicht in Frage. Es ist ein „soll“. Man „soll“ nur Stadium IV behandeln. In der Publikation zu der Studie ist Stadium IV übrigens ausdrücklich als Einschlusskriterium alleine aufgeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Weitere Fragen? – Anmerkungen? – Bitte schön, Herr Dr. Brück.

Herr Dr. Brück (Lilly): Zu den Einschlussfaktoren. Es war im ursprünglichen Protokoll so, dass quasi die Patienten im Stadium IIIB mit einem Pleuraerguss eingeschlossen werden sollten; die waren nach damaliger Lesart IIIB. Das Staging hat sich, wie Professor Eberhardt es ausgeführt hat, geändert. Von daher entschuldige ich mich, ich wollte mit „soll“ und „sollte“ nicht Leitliniensprech durcheinanderbringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir sind uns, Leitliniensprech hin oder her, einig: statt „sollten nicht“ „sollen nicht“. Okay. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Eine Frage an Herrn Wörmann oder auch Herrn Eberhardt. Wie sehen Sie denn den Stellenwert dieser Therapie im Rahmen der jetzigen Therapien, die es gibt? Welchen Zusatznutzen sehen Sie bei diesem Medikament?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht antworte ich zuerst. Es muss direkt mit dem Patienten besprochen werden. Man muss dem Patienten sagen, er hat eine Chance, etwas länger zu leben, die mediane Überlebenszeit ist signifikant verlängert, aber dafür hat er am Anfang mehr Nebenwirkungen, wir müssen etwas mehr kontrollieren, weil das Magnesium zu kontrollieren ist. Bei den Thromboembolien bin ich nicht ganz sicher, ob es ein Zufallseffekt ist. Der Patient muss mitentscheiden, ob es ihm das wert ist. Viele sagen eindeutig, dass es ihnen das wert ist, mit dem Risiko, mehr Nebenwirkungen zu haben. Wir müssen Ihnen sagen, die Lebensqualität wird nicht besser, aber auch nicht

schlechter. Das progressionsfreie Überleben im Median – das haben Sie gesehen – ist nicht wirklich besser, obwohl mit 0,2 signifikant unterschiedlich. Es hat also wenig Einfluss auf das direkte Krankheitsgefühl, aber damit kann er etwas länger leben. Ich glaube, so muss man heute mit dem Patienten reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ich würde mich dem anschließen und nur ergänzen: Wir haben von der AIO eine Stellungnahme gemacht und haben uns interessanterweise dem IQWiG in der Interpretation sehr angenähert. Ich möchte aber einen Punkt nennen, den man im Gespräch mit dem Patienten wahrscheinlich noch bringen wird. Ich möchte Sie bitten, genauer auf die Überlebenskurven zu schauen. Wir sehen aufgrund der weiteren Möglichkeiten, die wir bei den Patienten haben, dass wir Patienten haben, die zwei, drei Jahre im Stadium IV eines nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms überleben. Bei den Überlebenskurven sehen wir bei den Patienten im Necitumumab-Arm in der Landmark-Survival-Analyse mit zwei und drei Jahren deutlich höhere Werte. Das ist natürlich ein Punkt, den man mit jungen Patienten oder überhaupt Patienten besprechen muss, je nachdem, wie die persönliche Lebensplanung ist. Wenn die Lebensqualität oder auch das längerfristige Überleben wichtig ist, dann sind das Aspekte, die dort hineinspielen. Insofern wird das einen gewissen Stellenwert haben.

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

Herr Müller: Dazu eine Rückfrage: Wie lange reichen in dieser Studie die Daten, und wie hoch ist der Anteil, den Sie hier mit zwei oder drei Jahren Überlebenszeit nennen? Gibt es dazu Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Brück.

Herr Dr. Brück (Lilly): Die müssen wir nachliefern, ich habe sie jetzt nicht im Kopf. Ich weiß – das sieht man an den Kurven –, dass die Kurven die gesamte Zeit separiert bleiben, dass die Necitumumab-Kurve immer oberhalb der Kurve von Gemcitabin und Cisplatin alleine liegt und immer ein deutlicher Unterschied in den Prozentzahlen besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Die Überlebenskurve ist im Bericht des IQWiG hinten abgebildet. Man kann sehr schön sehen, dass es fast eine Verdopplung des Dreijahresüberlebens gibt. Natürlich dünnen die Daten hinten aus, das muss man ganz realistisch sagen. Aber auch beim Zweijahresüberleben ist ein deutlicher Effekt zu sehen. Das ist etwas, was wir in der Praxis als Therapeuten sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Auch ich würde gern ein Wort zur Kaplan-Meier-Kurve verlieren. Tatsächlich – da haben Sie recht, Herr Eberhardt – ist das sehr weit hinten in der Kurve. Leider hat diese Kurve keine Daten zum Anteil der Patienten unter Risiko zu den einzelnen Zeitpunkten. Das heißt, man weiß überhaupt nicht, wie unsicher die Daten zu diesem Zeitpunkt sind. Ich wäre da sehr vorsichtig, die Zwei- und Dreijahresüberlebensraten auf Basis der Daten, die wir im Bericht haben, so für bare Münze zu nehmen. Bei zwei Jahren sind wir bei ungefähr 21 und 15 Prozent Überlebensrate. Aber, wie gesagt, da wir keine Daten haben, wie viele Patienten zu dem Zeitpunkt noch unter Risiko sind, würde ich das mit Vorsicht genießen.

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das können wir selbstverständlich nachliefern. Wir tun das in den nächsten 48 Stunden auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Sehe ich keine mehr. Möchte von den Stellungnehmern jemand etwas sagen, bevor ich dem pU das Wort gebe? – Auch nicht. – Dann bitte schön, Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Danke für die interessanten Fragen und die Diskussion dazu. Wichtig ist, zu betonen, dass wir mit Necitumumab einen ersten monoklonalen Antikörper haben und damit den ersten zugelassenen außerhalb der Chemotherapie, der für das plattenepitheliale NSCLC bei Tumoren mit EGFR-Expression zugelassen ist. Das heißt, wir haben für die Patienten eine weitere Möglichkeit, sie zu behandeln. Wir sehen einen robusten Effekt über viele Parameter, die wir ausgewertet haben, so beim Gesamtüberleben, wir sehen den robusten Effekt auch bei der Lebensqualität, die tatsächlich bei diesen Patienten, die schwer erkrankt sind, die multimorbid sind, keine Verschlechterung zeigen, und das bei einer Grundchemotherapie mit Gem-Cis, die bekanntermaßen schon eine Belastung darstellt. Das heißt, es gibt Vorteile für den Patienten. Es ist, wie es auch von den Anwendern kam, im Gespräch mit dem Patienten zu klären, ob es für ihn infrage kommt.

Das Sicherheitsprofil ist bekannt. Es gibt vielleicht noch ein paar Fragen. Es liegt eine Studie vor. Das muss der Alltag zeigen. Sowohl die thrombolischen Ereignisse als auch die Hypomagnesiämie sind behandelbar, sicherlich speziell im deutschen Versorgungskontext. Es sind Parameter, die zu kontrollieren sind.

Bei den Daten aus der deutschen Population, die wir in der Studie ausgiebig ausgewertet haben, zeigt sich mehr als eine Bestätigung der Effekte im Gesamtüberleben. Auch die anderen Effekte, also Sicherheitsprofil und Lebensqualität, bestätigen vollumfänglich die Gesamtauswertung für die EGFR-positiven Patienten mit der Indikation.

Das heißt, es steht etwas zur Verfügung. Es ist das Erste seit 20 Jahren. Wir sehen schon, dass wir mit diesen deutlichen und robusten Effekten einen beträchtlichen Vorteil für den Patienten nachgewiesen haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer. Herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, für die Teilnahme an dieser Anhörung. Wir werden das jetzt zu gewichten und zu werten haben. Sie reichen die Daten, die Sie zugesagt haben, noch nach, damit wir die in unsere Beurteilung einbeziehen können. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 13.44 Uhr