

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Afatinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. September 2016
von 10.00 Uhr bis 11.04 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Aßmann

Herr Dr. Kaiser

Frau Dr. Peil

Herr Dr. Pfannkuche

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp &DohmeGmbH:**

Herr Dr. Dreher

Frau Dr. Steck

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

Herr Dr. Eberhardt

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Eberhardt

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

Herr Nehls

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zum heutigen mündlichen Anhörungstermin im frühen Nutzenbewertungsverfahren Afatinib, Erweiterung und neues Anwendungsgebiet, heute zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen und/oder metastasierten NSCLC mit Plattenepithelhistologie. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Juli 2016, die in beiden neuen Anwendungsgebieten einen Zusatznutzen als nicht belegt ansieht. Zu dieser Dossierbewertung hat erstens Boehringer Ingelheim als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen; zweitens haben die DGHO und die AIO, drittens MSD und medac und viertens der vfa Stellung genommen.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Es sollte Frau Dr. Peil von Boehringer da sein. – Sie ist da. Herr Dr. Kaiser von Boehringer ist auch da, Herr Pfannkuche ist auch da, ebenso Frau Dr. Aßmann. Herr Dr. Johannes von medac? – Ja. Herr Dr. Dreher von MSD? – Ja. Frau Dr. Steck, ebenfalls von MSD? – Sie ist auch da. Herr Dr. Eberhardt von der AIO? – Ja. Herr Professor Wörmann hat sich abgemeldet. Herr Dr. Rasch und Herr Nehls vom vfa sind beide da. Damit müssten alle aufgerufen sein; es dürfte keiner mehr hinten sitzen, der nicht benannt wurde.

Ich würde vorschlagen, dass wir zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort zu einer Einführung geben, nachdem ich darauf hingewiesen habe – aber das kennen Sie ja alle -, dass wir Wortprotokoll führen und dass wir deshalb bitte entsprechend das Mikrofon benutzen und jeweils Namen, Institution oder entsendendes Unternehmen nennen.

Meines Erachtens haben wir einen Punkt, den wir diskutieren sollten und diskutieren müssen, nämlich die Frage, inwieweit Erlotinib im Vergleich zur vorliegenden festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Docetaxel nach der verfügbaren Evidenz als eine Standardtherapie bezeichnet werden kann, vor allem vor dem Hintergrund der besonderen Merkmale des vorliegenden Anwendungsgebietes von Afatinib, das insbesondere nicht auf aktivierende EGFR-Mutationen abstellt, eine Fragestellung, die in verschiedenen Stellungnahmen ebenfalls angesprochen worden ist. Das ist allerdings sicherlich nicht der einzige Punkt. Es geht natürlich auch um die Frage, ob und inwieweit die Evidenz, die vorgelegt worden ist, für die Bewertung hier herangezogen werden kann oder nicht.

Ich nehme an, Herr Pfannkuche, Sie machen das. Dann würde ich Ihnen zunächst einmal das Wort zur Einleitung und zur einleitenden Stellungnahme übergeben. – Bitte schön.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, vielen Dank für die freundliche Begrüßung. Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Lassen Sie mich heute einmal mit folgender Frage beginnen: Nach welchen Kriterien entscheidet sich ein Arzt für eine Therapie? Ich denke, es sind die Wirksamkeit, die Sicherheit, die Wirtschaftlichkeit, aber sicherlich sind es auch die positiven Erfahrungen in der Anwendung. Für NSCLC-Patienten mit einer Deletion-19-Mutation erfüllt Afatinib diese Kriterien; denn für diese Patientengruppe wurde in zwei Verfahren der frühen Nutzenbewertung zunächst ein beträchtlicher, später dann ein erheblicher Zusatznutzen vergeben.

Wenn wir uns die Erfahrungen der letzten drei Jahre anschauen, während derer Afatinib im Markt ist, dann sehen wir, dass Afatinib sich als Therapiestandard für Patienten in der Erstlinie des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms mit EGFR-Mutationen etabliert hat. Von den Ärzten bekommen wir zurückgespielt, dass in dieser Zeit viele Patienten erfolgreich mit Afatinib behandelt werden konnten. Dies sind Tatsachen, auf die wir sehr stolz sind. Diese Tatsachen haben uns darin bestärkt, Afatinib beim

fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Lunge nach Versagen einer Erstlinienchemotherapie zu entwickeln; wir sehen es dort auch als wertvolle Therapieoption an. Die histologische Differenzierung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms in Plattenepithel- und Nicht-Plattenepithelkarzinom spreche ich heute auch deshalb hier so explizit an, da dies für die Therapie sehr wichtig ist, weil histologische Subtypen unterschiedlich auf Therapien ansprechen.

Bevor ich jetzt auf die aus unserer Sicht für das heutige Verfahren wichtigsten Punkte eingehe, möchte ich Ihnen noch kurz meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die mich begleiten: Wir haben Frau Dr. Peil dabei, Mathematikerin und von statistischer Seite aus verantwortlich für das Frühbewertungs-dossier. Herr Kaiser ist Pharmakologe bei uns im Haus und Leiter Medical Affairs Onkologie in Deutschland. Frau Aßmann ist Gesundheitswissenschaftlerin und war federführend für das Frühbewertungs-dossier verantwortlich.

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Afatinib in der vorliegenden Indikation wurde in einem direkten Vergleich mit dem EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitor Erlotinib untersucht. Grundlage ist die Phase-III-Studie LUX-Lung 8, die auch Grundlage für die Zulassungserweiterung war. Die LUX-Lung 8-Studie ist die größte bisher durchgeführte Zweitlinienstudie in dieser Indikation, und es ist sicherlich auch eine Besonderheit, dass sie einen Erstgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor mit einem Zweitgenerations-Tyrosinkinase-Inhibitor direkt vergleicht.

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie waren nur Erlotinib und Docetaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassen. Die neueren Therapien Nivolumab, Pembrolizumab oder auch Ramucirumab waren zu diesem Zeitpunkt noch nicht zugelassen. Die in der Studie gewählte Vergleichstherapie Erlotinib stellte zu diesem Zeitpunkt einen allgemein anerkannten Standard im Anwendungsgebiet dar. Dies wurde uns auch von den entsprechenden Länderbehörden bei der Vorlage der Studie zustimmend so bestätigt. Erlotinib erfüllt zudem die in der Verfahrensordnung des G-BA genannten Kriterien hinsichtlich der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sodass aus unserer Sicht die LUX-Lung 8-Studie auch zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden kann. Frau Dr. Aßmann wird hierauf gleich noch detaillierter eingehen.

Mit einer 19-prozentigen Risikoreduktion für Patienten zu versterben wurde in der LUX-Lung 8-Studie auch erstmals ein relevanter Fortschritt im Vergleich zu einer aktiven Substanz derselben Wirkstoffklasse erreicht, und dies zusammen mit einer Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität bei gut kontrollierbaren Nebenwirkungen. Herr Dr. Kaiser wird auf die Ergebnisse der LUX-Lung 8-Studie im Einzelnen gleich noch weiter eingehen.

Neben den in der Studie gezeigten patientenrelevanten Effekten wird aus unserer Sicht heute auch wichtig zu diskutieren sein, wie mit Wirkstoffen umgegangen wird, in deren Indikationsgebiet sich der aktuelle therapeutische Standard sehr schnell wandelt. Im Vergleich zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie hat sich im konkreten Fall einiges verändert. Wir haben eben die neuen Therapieoptionen Nivolumab, Pembrolizumab und Ramucirumab, und dadurch hat sich der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse weiterentwickelt.

Zusammenfassend sind aus unserer Sicht für das Verfahren als Ganzes die folgenden drei Punkte sehr relevant. Der erste Punkt ist, dass sowohl Erlotinib als auch Docetaxel gleichermaßen die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie im neuen Anwendungsgebiet von Afatinib erfüllen. Der zweite Punkt ist: Die Ergebnisse der LUX-Lung 8-Studie zeigen für Afatinib einen patientenrelevanten Zusatznutzen und sind auch für die Versorgung relevant. Der dritte Punkt ist uns ebenfalls sehr wichtig: Die im Dossier dargelegte Berechnung der Patientenzahlen stellt eine valide Abschätzung der Zielpopulation dar.

Wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender, würde ich jetzt gerne kurz an meine beiden Kollegen übergeben, die weitere Details zu der Diskussion beisteuern würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann fangen wir mit Frau Dr. Aßmann an. – Bitte schön.

Frau Dr. Aßmann (Boehringer): Sehr geehrtes Plenum! Lassen Sie mich kurz begründen, warum wir auch Erlotinib für eine zweckmäßige Vergleichstherapie halten.

Die zVT ist regelhaft nach den Maßstäben zu bestimmen, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Operationalisiert wird dies über verschiedene Kriterien in der G-BA-Verfahrensordnung. Zunächst geht um die Zulassung eines Arzneimittels. Erlotinib ist im neuen Indikationsgebiet von Afatinib zugelassen, bestätigt durch den G-BA in der Evidenzrecherche zur zVT zum bereits abgeschlossenen Verfahren der frühen Nutzenbewertung von Nivolumab im gleichen Anwendungsgebiet.

Des Weiteren soll der aktuelle Stand der medizinischen Erkenntnisse, basierend auf klinischen Studien und Leitlinien, berücksichtigt werden. Dabei ist essenziell, auf das neue Anwendungsgebiet von Afatinib zu schauen. Es handelt sich hierbei um Patienten, die mit einer Chemotherapie vorbehandelt wurden und die ein Plattenepithelkarzinom der Lunge haben. Basierend auf den Daten der Studie BR.21 zu eben jenen Patienten wurde Erlotinib in zahlreiche nationale und internationale Leitlinien aufgenommen.

Zusätzlich soll bei der Bestimmung der zVT die Bewertung vorhandener Arzneimittel berücksichtigt werden, ebenso die praktische Anwendung. Erlotinib wurde bereits im Jahr 2005 in Deutschland eingeführt. Demzufolge liegt eine G-BA-Bewertung nicht vor. Jedoch liegen uns Marktdaten vor, die zeigen, dass seit der Zulassung von Erlotinib sich die Therapie mit Erlotinib etabliert hat, was sich wiederum, wie ich erwähnt habe, in den Leitlinien widerspiegelt.

Zusammenfassend erfüllt Erlotinib aus unserer Sicht die gesetzlich definierten Kriterien als zVT. Aus diesem Grund können auch die Daten aus der LUX-Lung 8-Studie in diesem Verfahren bewertet werden. Bezüglich weiterer Details dieser Studie würde ich jetzt gern, wenn Sie erlauben, Herr Vorsitzender, an meinen Kollegen Dr. Rolf Kaiser weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Frau Dr. Aßmann. – Herr Dr. Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Einen schönen guten Morgen erst einmal für Sie, Herr Professor Hecken und die Mitglieder des Bundesausschusses! Ich würde Ihnen gern in den nächsten vier bis fünf Minuten ganz grob die Studiendaten der LUX Lung 8-Studie vorstellen. – Wie Sie wissen, ist Afatinib für die Therapie von Lungenkrebspatienten mit aktivierenden Mutationen zugelassen. In derjenigen Indikation, über die wir uns heute unterhalten, geht es nicht um die aktivierenden Mutationen. Sie spielen beim Plattenepithelkarzinom der Lunge eine völlig untergeordnete Rolle. Die Häufigkeit dieser aktivierenden Mutation liegt beim Plattenepithelkarzinom bei 3 bis 5 Prozent.

Afatinib ist, wie Sie wissen, ein irreversibler Inhibitor des EGFR 1- oder ErbB1-Rezeptors. Es blockiert aber genauso den ErbB2, ErbB3, ErbB4, ist also ein Gesamt-ErbB-Familienblocker. Ich gehe nachher noch einmal darauf ein, warum das bei den Plattenepithelkarzinomen von Bedeutung sein könnte. Daher unterscheidet sich Afatinib hinsichtlich des Wirkmechanismus von Erlotinib, und das war der Hintergrund, warum wir diese Studie im direkten Vergleich durchgeführt haben.

Die Plattenepithelkarzinompatienten stellen 20 bis 30 Prozent der NSCLC-Population dar, und selbst nach der Einführung von Docetaxel und Erlotinib vor ungefähr zehn Jahren haben sich kaum thera-

apeutische Verbesserungen für die Patienten ergeben. Selbst die gerade kürzlich eingeführten Immuntherapeutika wie Nivolumab oder Pembrolizumab führen bei diesen Patienten zu einem Gesamtüberleben im Median von acht bis neun Monaten und zu Einjahresüberlebensraten, die im Bereich von 43 Prozent liegen. Das sollte man berücksichtigen, wenn wir über den Wert dieser Studie in diesem Zusammenhang sprechen.

Warum haben wir jetzt diese Studie eigentlich durchgeführt, was war die Rationale? Dafür gibt es vier Hauptgründe: Wir wissen, dass sich die Genetik und die Pathophysiologie des Plattenepithelkarzinoms deutlich von denjenigen des Adenokarzinoms unterscheiden. Wir wissen, wissenschaftlich gesehen, viel mehr über die Pathophysiologie des Adenokarzinoms als über diejenige des Plattenepithelkarzinoms. Wir wissen auch, dass die ErbB-Rezeptorfamilie genetisch verändert ist; wir wissen, dass dort Mutationen, Amplifikationen, Genkopieveränderungen vorliegen, dass Einzelmutationen vorliegen können. Das gesamte Spektrum der genetischen Veränderungen finden wir auch in der ErbB-Rezeptorfamilie. Aus den wissenschaftlichen Untersuchungen wissen wir ebenfalls, dass die ErbB-Rezeptorsignaltransduktion einen wichtigen Teil in der Pathophysiologie dieser Erkrankung darstellt, und Afatinib ist nun ein Inhibitor der gesamten breiten ErbB-Rezeptorfamilie.

Wirkt denn das Prinzip der EGFR-Inhibition überhaupt bei Plattenepithelkarzinompatienten? Die Antwort auf diese Frage lautet Ja. Das wissen wir aus der BR.21-Studie, der Zulassungsstudie von Erlotinib gegen Placebo, wo Plattenepithelkarzinompatienten einen großen, deutlichen Überlebensvorteil zeigten, der dann auch zur Registrierung von Erlotinib für die Therapie in der Zweitlinie zu der damaligen Zeit geführt hat.

Letzter Punkt: Aus den Xenograftuntersuchungen im Plattenepithelkarzinom-Modell haben wir etwas beobachtet, das man selten beobachtet. Wir haben nicht nur Tumorstase unter der Therapie mit Afatinib beobachtet, sondern Tumorregression, apoptotische Prozesse, die induziert worden sind. Das war eine Kaskade der Idee, warum wir da hineingegangen sind; die andere waren klinische Daten aus unserer gesamten Projektdatenbank von Plattenepithelkarzinompatienten, die uns Hinweise darauf gaben, dass Afatinib bei diesen Patienten auch wirkt.

Zur Studie: Die Studie war eine zweiarmige, eins zu eins randomisierte Studie, offen durchgeführt, die Afatinib gegen Erlotinib im direkten Vergleich verglichen hat, eine Untersuchung, die viele pharmazeutische Unternehmer normalerweise eigentlich vermeiden. Wir haben das angenommen und haben zwei Substanzen aus der ähnlichen Substanzklasse direkt miteinander verglichen. Alle Patienten waren Plattenepithelkarzinompatienten, alle Patienten hatten einen Progress nach oder unter platinhaltiger Erstlinienchemotherapie zu haben, bevor sie in die Studie eingeschlossen worden waren.

Die Studie wurde an 195 Zentren weltweit in 23 Ländern durchgeführt. 115 Ethikkommissionen und Behörden weltweit haben das Protokoll gereviewt, gesichtet, angeguckt. In keinem einzigen dieser Verfahren ist der Vergleichsarm hinterfragt worden.

Nun zu den Ergebnissen der Studie: Primärer Endpunkt war unabhängig gereviewtes progressionsfreies Überleben, sekundärer Endpunkt, Schlüsselpunkt war Gesamtüberleben. Patienten, die mit Afatinib therapiert worden waren, hatten in dem direkten Vergleich gegen Erlotinib eine 19-prozentige Reduktion des Risikos zu versterben. Das mediane Gesamtüberleben wurde von 6,8 auf 7,9 Monate erhöht, die Einjahresüberlebensrate stieg auf 36,5 Prozent, und die Zweijahresüberlebensrate lag bei 22 Prozent. -Ich habe diese Zahlen genannt, damit Sie sie vielleicht später auch im Kontext der Immuntherapien einordnen können.

Das progressionsfreie Überleben war in der Studie auch unter Afatinib signifikant verändert, mit einer 19-prozentigen Reduktion des Risikos, einen Progress zu erleiden oder zu versterben, und einem

kleinen Effekt bezüglich der medianen Verbesserung im progressionsfreien Überleben von 1,9 auf 2,6 Monate.

In Linie mit den Beobachtungen für das progressionsfreie Überleben war die Erkrankungskontrollrate deutlich erhöht, von 39 auf 50,5 Prozent, und numerisch war die Responstrate zwar niedrig, nicht signifikant unterschiedlich, aber verdoppelt von 3 auf 6 Prozent. Allein schon an den Daten der Responstrate sehen Sie, dass wir hier im Vergleich zu den Adenokarzinomen, bei denen wir von Responstraten von 50, 60, manchmal sogar 70 Prozent sprechen, in einer anderen Indikation sind.

Die Nebenwirkungen der Substanz waren letztlich die Nebenwirkungen, die wir aus der gesamten Projektdatenbank von Afatinib kennen. Es gab keinerlei neue Signale bezüglich der Toxizität der Substanz. Auf der Grundlage der Effektivitätsdaten und der Nebenwirkungsdaten schlussfolgerten die Behörden weltweit ein positives Nutzen-Risiko-Profil und ließen Afatinib nun für die Therapie von Plattenepithelkarzinompatienten zu.

In conclusio: Afatinib hat in einem direkten Vergleich mit Erlotinib das Gesamtüberleben der Patienten hier verbessert, mit einem handhabbaren, tolerablen Nebenwirkungsprofil, das wir letztlich auch aus der Zulassung für die aktivierenden Mutationen kennen.

Erlauben Sie mir einen letzten Satz, Herr Professor Hecken; er bezieht sich auf die gesamte Therapiewelt, die wir momentan haben. Es ist hervorragend, dass wir jetzt nach zehn Jahren endlich eine breitere Möglichkeit der Therapien haben: Die Zulassung von Afatinib, Erlotinib, Docetaxel und die Immuntherapeutika wie Pembrolizumab oder eben auch Nivolumab, all das gibt unseren klinischen Kollegen jetzt ein breites Wirkspektrum unterschiedlicher Substanzen in die Hand, mit der wir hoffentlich besser und auch individualisierter therapieren können, wenn wir zukünftig mehr über die Genetik des Plattenepithelkarzinoms verstanden haben werden. Aber eine Sache unterscheidet Afatinib von all den anderen Substanzen und Erlotinib: Es ist die einzige orale Substanz neben Erlotinib, die in dieser palliativen Situation eben auch eingesetzt werden kann. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kaiser. Damit ist die Einleitung beendet. – Frau Dr. Müller, Sie hatten sich gemeldet, um eine Frage zu stellen.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Ausführungen, Herr Dr. Kaiser. Ich habe eine Frage. Sie haben ja eben sehr anschaulich erläutert, wie aufgrund der Pharmakodynamik von Afatinib das möglicherweise so wirkt, wie es zugelassen ist, unabhängig von einer EGFR-Mutation, die ja beim Plattenepithelkarzinom eben eine sehr untergeordnete Rolle spielt.

Jetzt ist meine Frage: Es gibt ja nicht nur die Frage einer EGFR-Mutation, sondern wenn Patienten mit Plattenepithelkarzinom nicht EGFR-mutiert sind, dann guckt man ja auch nach der Expression, und das haben Sie in der Studie bei relativ wenigen Patienten, nur bei einem kleinen Teil, untersucht. Wenn Sie darauf vielleicht noch einmal eingehen würden, zumal Sie ja auch auf die Leitlinien abgehoben haben und dort durchaus für das Plattenepithelkarzinom differenziert wird, zwar nicht in der Zulassung – das stimmt –, aber in den Leitlinien eben doch.

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

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Sehr gerne nehme ich die Frage auf. Ich möchte eine Sache vorwegschicken. Wenn Sie sich die gesamte wissenschaftliche Studienlage bezüglich der Immunhistochemie und der EGFR-Expression angucken, dann sind sieben pivotale Studien durchgeführt worden, die dies genau angesehen haben. Aber nur in zwei Studien – das waren die FLEX-Studie in der Erstlinie und die Eisai-Studie bei refraktären Patienten in der Zweitlinie und der Drittlinie – ist eine Korrelation

in Bezug auf einen signifikanten Interaktions-p-Wert, also das, was die Immunhistochemie anging, festgestellt worden. In fünf anderen Studien konnte das nicht gezeigt werden. – Das ist die erste Bemerkung.

Die zweite Bemerkung lautet: Sie sprechen von und spielen auch auf die immunhistochemische Expression im Label von Erlotinib an. Wenn Sie sich die Analyse in der BR.21-Studie angucken, dann ist das dort gezeigt worden. Aber in dem gleichen Patientenkollektiv wurde in dieser Studie gezeigt – hier sprechen wir von einem Adenokarzinom –, dass die Mutationen keinen Einfluss auf das therapeutische Ansprechen haben. Wir wissen heute, dass dies aber der Fall ist. Damit will ich Folgendes sagen: Hinsichtlich des Patientenkollektivs, an dem diese Untersuchungen durchgeführt worden sind, liegt der Verdacht nahe, dass unterschiedliche Schlussfolgerungen gezogen wurden, die wir heutzutage eigentlich so nicht mehr sehen.

Nun haben wir die Untersuchungen auch bei uns an den Proben von 60 Patienten durchgeführt, und wir haben dort letztlich keinen Effekt gesehen. Die Patienten, die immunhistochemisch positiv wie negativ sind, profitierten von der Therapie, von Afatinib, wiederum ein Baustein, der in die Richtung aller anderen Studien geht, dass dies wahrscheinlich nicht der Grund ist.

Jetzt noch mein letzter Punkt dazu, und dann habe ich Ihre Frage hoffentlich ausreichend beantwortet: Wir sprechen in diesem Zusammenhang nur von einem Teil, der EGFR-Expression. Aber die Aktivität von Afatinib wirkt über die gesamte pan-ErbB-Rezeptoraktivität, und wir sehen einen therapeutischen Fortschritt. Dieser therapeutische Fortschritt muss aus der breiten Aktivität kommen.

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

Frau Dr. Müller: Nachfrage oder ergänzend vielleicht: Es wäre natürlich schön gewesen, wenn man dies, wenn man die Studie und eine ausreichende Patientenzahl schon hat, dann hier auch hätte zeigen können. Ich weiß nicht, ob Sie 60 Patienten da als ausreichend betrachten.

Vielleicht könnten Sie, weil sich das IQWiG ja auch damit beschäftigt hat, noch etwas zur TAILOR-Studie und dazu sagen, wie Sie das sehen, auch bezüglich der Histologie. Da wurden ja direkt Docetaxel, auf dem wir als zVT bestanden haben, und Erlotinib verglichen. Vielleicht können Sie sich dazu auch noch äußern, oder vielleicht möchten auch die Fachgesellschaften, möchte Herr Dr. Eberhardt zu dieser Fragestellung noch etwas sagen. Das wäre vielleicht ergänzend auch noch schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe eine Wortmeldung von Frau Dr. Peil, und dann würde ich Herrn Dr. Eberhardt bitten, zur zVT zu antworten. – Frau Dr. Peil, bitte.

Frau Dr. Peil (Boehringer): Ich möchte noch einmal ergänzend auf die IHC-Analysen in der LUX-Lung 8-Studie eingehen. Sie haben gerade von den 60 Patienten gesprochen; das waren Patienten aus China, die wir dort untersucht haben. Wir haben ergänzend in der Studie noch einmal 288 Patienten aus den anderen Ländern immunhistochemisch untersucht, und auch da sehen wir in beiden Subgruppen, also sowohl bei den IHC-negativen als auch bei den IHC-positiven, einen Trend zugunsten von Afatinib, nicht signifikant, aber dafür ist es auch nicht gepowert. Es ist auch keine Interaktion erkennbar, sodass ich davon ausgehe, dass man den Gesamteffekt auch für diese beiden Subgruppen sehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Dr. Heckemann?

Herr Dr. Heckemann: Keine Nachfrage, sondern eine ganz andere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so. Dann würde ich zunächst einmal Herrn Eberhardt zur zVT das Wort geben und dann Sie aufrufen.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO, AIO): Ich würde ganz kurz vielleicht noch einmal die klinische Versorgungsrealität für Patienten mit Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinie darstellen. Wir haben ja eigentlich auch in den letzten Anhörungen gelernt, dass wir zunehmend zwischen Adenokarzinomen oder Nicht-Plattenepithelkarzinomen und Plattenepithelkarzinomen unterscheiden. Wir haben gelernt, dass bei Adenokarzinomen die molekular gezielte Therapie eine ganz tolle Sache ist, es aber leider, so muss man sagen, für Plattenepithelkarzinome etwas molekular Gezieltes momentan noch nicht richtig gibt, und auch die Immuntherapie ist letztlich, wenn man ganz ehrlich ist, nicht richtig molekular gezielt.

Die Versorgungssituation ist, dass bei den Patienten mit Plattenepithelkarzinomen eigentlich in Deutschland keine Mutationsanalyse gemacht wird, auch wenn wir in den Fachgesellschaften durchzusetzen versuchen, dass zumindest Patienten, die eben Nichtraucher oder Wenigraucher sind, bei denen es also klare klinische Hinweise gibt, dass bei ihnen möglicherweise doch eine EGFR-Mutation vorliegt, identifiziert werden. Leider ist das aber eben nicht die Realität.

Wenn Sie die Realität sehen, einen Patienten, der zu Ihnen in die Praxis zur Zweitliniensituation kommt, so wird er nicht noch einmal extra auf molekulare Analyse geprüft; der Mann oder die Frau ist in einem relativ schlechten Allgemeinzustand, da muss man eine Entscheidung treffen. Nun gibt es diese Merkwürdigkeit, dass tatsächlich mit dem Erlotinib oder mit –ich sage es jetzt einmal etwas weiter gefasst – EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren in der Zweitlinie eine Wirksamkeit erzielt worden ist, und das ist auch, wie schon angekündigt oder angedeutet, in der BR.21-Studie gesehen worden. Es ist aber auch in einer ganz großen Studie mit dem Gefitinib gesehen worden, wobei das Gefitinib versus Docetaxel in der Zweitlinie getestet worden ist, in der auch praktisch eine absolut vergleichbare Wirkung gezeigt werden konnte. Also, die EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren wirken, wir wissen nicht genau, warum. Möglicherweise gibt es eben andere Rezeptoren; diese Medikamente sind tatsächlich nicht so molekular gezielt, wie wir das annehmen. Aber sie wirken eben.

Dann ist eben die Situation, dass es Patienten gibt, denen man in der Zweitlinie klar das zugelassene Docetaxel gibt. Aber in der klinischen Versorgungsrealität, gerade auch in der Praxis oder in der Ambulanz, gibt es auch Patienten, die zum Beispiel nicht unbedingt die engere Anbindung wollen, die vielleicht dann eher doch eine orale Therapie mögen, für eine gewisse Zeit, wenn beispielsweise ein Urlaub geplant ist usw. Das ist eine Selektion, die man dann als Therapeut macht. Es gibt auch Patienten – darüber haben wir gerade bei den letzten Anhörungen diskutiert –, bei denen man mit dem Docetaxel vorsichtig ist, weil einfach die Leukopenie, die Neutropenie und somit die Infektneigung relativ hoch ist, sodass es, wenn es Alternativen gibt, durchaus das Erlotinib als Vergleichstherapie in der Realität eingesetzt wird, sagen wir einmal, in der Praxis und in den Ambulanzen. – Dies ein wenig zur Versorgungsrealität.

Nun gibt es unterschiedliche Studien; Sie haben die TAILOR-Studie angesprochen. Es gibt aber auch die INTEREST-Studie, es gibt die BR.21-Studie. Die TAILOR-Studie ist nicht ganz unumstritten, auch in wissenschaftlichen Fachgremien. Letztlich muss man sagen: Es ist so, dass die EGFR-Tyrosinkinase-Inhibitoren eine Wirksamkeit haben. Vielleicht – das kann man als Kritikpunkt sagen – wäre das Ganze möglicherweise ein bisschen besser aufgeklärt, wenn wir mehr Daten auch zu den EGFR-Mutationen in diesen Patienten hätten. Das wäre sicherlich richtig. Aber auch die BR.21-Studie hat gezeigt, dass es da doch auch Überschneidungen gibt, dass auch Patienten, die keine Mutation haben, dann mit einem Mal doch auf ein solches Medikament ansprechen. – Also, dies nur zur Versorgungsrealität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Nachfrage dazu? – Frau Dr. Müller, dann Herr Dr. Heckemann.

Frau Dr. Müller: Ich darf da noch einmal zusammenfassen. Sie sagen praktisch, beim Plattenepithelkarzinom spielt die Frage, ob ein Patient eine EGFR-Mutation oder auch eventuell eine EGFR-Expression hat, derzeit nicht die Rolle wie beim Adenokarzinom. Das wäre ja auch das, was sich in der TAILOR-Studie insgesamt gezeigt hat, auch wenn Sie sie jetzt kritisch sehen, dass Docetaxel dort Afatinib beim Wildtyp EGFR überlegen war, dass aber, wenn man es sich sozusagen getrennt nach Histologie anguckt, beim Adenokarzinom der Nachteil zu sehen ist, aber beim Plattenepithelkarzinom nicht. Das würde sozusagen Ihrer klinischen Erfahrung entsprechen,

(Herr Dr. Eberhardt: Ja!)

auch bei Kritik? – Okay, vielen Dank noch einmal für die Bestätigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu, Frau Wenzel-Seifert, oder neues Thema? – Herr Heckemann, dann stellen wir Sie noch einmal zurück. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, auch noch einmal eine Verständnisfrage: Welchen EGFR weisen Sie immunhistochemisch nach, und für welche EGFRs – ich meine, das ist ja eine große Familie – ist eine Wirksamkeit von Afatinib gezeigt, präklinisch? Ich meine jetzt nicht klinisch, sondern präklinisch, also in Zellkulturen oder Ähnlichem. Das kann man ja relativ gut nachweisen.

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

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Ich muss meine Antwort in zwei oder vielleicht sogar in drei Teile unterteilen. Ich fange jetzt einmal mit dem ersten Teil an.

Klar ist, dass Afatinib hochwirksam ist bei Patienten in allen Tumorvarianten, wenn wir über Präklinik sprechen, wo es um aktivierende Mutationen geht. Da sehen wir das, was wir später auch in der Klinik sehen: hohe Aktivität und Effektivität. Wir sehen auch in den Xenograft-Modellen, wenn wir Untersuchungen an Plattenepithelkarzinompatientenmaterial durchgeführt haben, dass wir bei vier von neun dieser Xenograft-Modelle, wie ich vorhin sagte, Tumorverkleinerungen mit Apoptose gesehen haben, was man eigentlich in diesen Modellen nicht so sehr sieht, normalerweise sieht, wenn man andere Moleküle auch vergleicht.

Wir haben dann anhand des Tumormaterials aus diesen Xenograft-Modellen alle Untersuchungen durchgeführt, von der Messenger-RNA-Expressionsuntersuchung über die Mutationssuche bezüglich aller verschiedenen ErbB-Rezeptorvarianten, konnten allerdings anhand der Xenograft-Modelle keinen prädiktiven Faktor feststellen, weder bestimmte genetische Varianten noch Messenger-RNA und Expressionen, die hier eine Korrelation zwischen therapeutischem Effekt und Expression, zum Beispiel auf Messenger-RNA-Ebene oder Mutationsebene, gezeigt haben. Das ist die Realität, basierend auf vier von neun Xenograft-Modellen.

Wir haben – dies möchte ich in diesem Zusammenhang gleich anführen – das größte bisher durchgeführte Biomarkersuchprogramm bei den Plattenepithelien jetzt an 232 Proben aus dieser Studie durchgeführt – diese Daten werden bald auf einem Kongress publiziert werden – und haben dabei 300 Kandidatengene untersucht. Dazu zählte die gesamte ErbB-Rezeptorfamilie, alles, was wir an Amplifikationen kennen, an Mutationen kennen, an Deletionsvarianten kennen, an verschiedensten Varianten, wo präklinisch gezeigt worden ist, dass es einen Einfluss auf die Signaltransduktion hat. Rein auf der Sequenzebene – „next generation sequencing“ nennt man das neudeutsch – durchge-

führt, konnten wir leider keinen Zusammenhang zwischen Mutationsspektren der anderen Rezeptoren – ErbB2, ErbB3, ErbB4 – und der Aktivität finden.

Nun, heißt das, dass das letztlich alles ohne Bedeutung ist? Unser jetziger Zwischenstand ist: Das können wir nicht abschließend sagen, weil wir natürlich die Liganden nicht untersucht haben, weil wir hier die Expressionsebene nicht untersucht haben, sondern letztlich die molekularen Veränderungen auf genetischer Ebene untersucht haben, und diese Untersuchungen kommen noch. Das heißt, was wir beobachten, ist ein klarer Überlebensvorteil. Wir sehen, dass er stärker ist als für einen EGFR-Inhibitor, der über die ErbB1-Achse wirkt. Aber wir können es leider zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht genetisch völlig erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. –Frau Dr. Grell, auch dazu? – Dann Sie noch, und dann kommt Herr Heckemann mit dem anderen Themenkomplex.

Frau Dr. Grell: Ich wollte jetzt noch einmal auf die klinischen Daten zur Vergleichstherapie zurückkommen, weil das ja der Ausgangspunkt der Diskussion hier war. Die EMA diskutiert ja auch, dass eigentlich Docetaxel, was der Bundesausschuss auch gesetzt hatte, die typische Referenztherapie ist. Ein Problem ist sicherlich, dass die IUNO-Studie jedenfalls meines Wissens bisher nicht publiziert ist, die Früh gegen Spät Erlotinib untersucht hat und hier zu einem negativen Ergebnis kam und die, wie die EMA schreibt, einen gewissen Zweifel an der Wirksamkeit von Erlotinib hervorruft. Im Licht dieser Daten, die zum Teil über den EPAR von Erlotinib abgreifbar waren, würde ich Sie bitten, dann noch einmal dazu Stellung zu nehmen, warum vielleicht Docetaxel nicht doch die richtige Vergleichstherapie wäre.

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

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Herr Professor Hecken, noch bevor ich mich gemeldet hatte, wurde mir die Frage zugewiesen. Das ist im Prinzip wie die H_0 -Hypothese. Ich soll jetzt widerlegen, warum Docetaxel – –

Also: Im EPAR-Bericht der europäischen Behörde wird die IUNO-Studie diskutiert, und vielleicht kann die Fachgesellschaft hierzu einen Kommentar in diese Richtung geben. In der IUNO-Studie wurde ja frühe Erhaltung versus späte Erhaltung getestet, weil man diese Frage letztlich einmal beantworten wollte. Da ist herausgefunden worden, dass es letztlich keinen Unterschied macht, ob ich bei spätem Progress also quasi normale Zweitlinientherapie gebe oder ob ich die Früherhaltung mit Erlotinib mache. Das ist eigentlich die Hauptschlussfolgerung daraus.

Der Rapporteur im EPAR-Bericht beschreibt das, was Sie gerade zitiert haben, kommt aber am Ende auch zu der Konklusion, dass Erlotinib eine durchaus akzeptierte Vergleichstherapie für diese Studie ist. Wir sollten auch nicht vergessen, dass wir von der europäischen Behörde ja auch zugelassen worden sind, mit dieser Studie, aufgrund dieses Vergleiches.

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

Herr Dr. Eberhardt (DGHO, AIO): Nur eine ganz kurze Ergänzung: Frau Grell, ich glaube, es ist sehr schwierig, die Erhaltungstherapie, was ein sehr komplexes Thema ist, in diesem Zusammenhang zu diskutieren; denn wir reden über Plattenepithelkarzinome. Auch gerade frühe versus späte Erhaltung ist ein Thema, das alleine abendfüllend wäre. Ich glaube, die Erhaltungstherapie hat auch biologisch ganz andere Hintergründe. Ich glaube, es ist schwierig, das hier hineinzudiskutieren, und ich glaube, das hat die EMA dann auch so gesehen und deshalb anders entschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Frau Dr. Aßmann.

Frau Dr. Aßmann (Boehringer): Danke. – Vielleicht noch in Ergänzung zu Herrn Eberhardt: Wie gesagt, die IUNO-Studie in der Maintenance-Therapie, das, was ich eingangs sagte, ist wirklich, dass wir uns auf das Anwendungsgebiet von Afatinib konzentrieren wollen. Das ist das Plattenepithelkarzinom in der Zweitlinie, und wenn wir – darauf zielte auch Ihre Frage ab, Frau Grell – es uns noch einmal anschauen, so sehen wir auch Docetaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie, ebenso wie Erlotinib, weil wir bei beiden Substanzen sehen, dass die Kriterien, die der G-BA in seiner Verfahrensordnung niedergeschrieben hat, von beiden Substanzen erfüllt werden. Ich denke, das ist wirklich auch in den Leitlinien zu sehen, dass bei all denen, die nach dieser Histologie differenzieren – das ist die Leitlinie der DGHO, AHS; NCCN hat das gemacht, auch die kanadische Leitlinie –, beide Substanzen empfohlen werden.

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

Herr Dr. Heckemann: Ich bin ganz froh, dass es sich von dieser genetischen Diskussion, bei der ich ja nun gar nicht mitreden kann, jetzt einmal ein Stück entfernt. Aber es schließt sich ein bisschen meine Frage an; eigentlich sind es zwei Fragen. Die erste ist sicherlich für die allermeisten ganz einfach beantwortbar: Was hat man vor Docetaxel an dieser Stelle gegeben, in dieser Situation? Gab es da gar nichts, oder was hat man genommen?

Meine zweite Frage ist: Wir haben hier 6,8 gegen 7,9 Monate. Es sind Patienten, für die Chemotherapie infrage kommt. Es gibt ja nun aber immer Patienten, die sich bewusst gegen eine Chemotherapie entscheiden. Jetzt wäre für mich die Frage: Gibt es da irgendwo Daten oder zumindest Vermutungen bzw. Annahmen, was dort das Überleben wäre, wie lange das Überleben ohne eine Chemotherapie wäre? Das würde für mich einfach interessant sein, einfach, um das einzuordnen.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO, AIO): Ich will nur kurz ergänzen. Was gab es vor Docetaxel? Die Taxane waren die ersten Medikamente, die nach cisplatinhaltiger Kombinationschemotherapie Remissionen erzeugten, und zwar wirklich nachweisbar und auch reproduzierbar. Letztlich, so muss man sagen, gab es zu diesem Zeitpunkt als Medikamente nur Vinca-Alkaloide, das orale Etoposid wurde eingesetzt, man hat Mitomycin eingesetzt. Beim Plattenepithelkarzinom hat man das damals auch gemacht; das haben wir durchaus in Einzelfällen gemacht. Aber letztlich ist das Ganze unter „best supportive care“ subsumiert worden. Das heißt, zu diesem Zeitpunkt – die Zulassungsstudie von Docetaxel wurde im Jahr 2000 von Frances Shepherd publiziert – war das die erste Substanz, die tatsächlich einen signifikanten Überlebensbenefit zeigte. Insofern ist das durchaus eine wichtige Substanz.

Was ich aber auch anmerken möchte: Ich meine, ich habe auch als einer der ersten Patienten mit Docetaxel behandelt; wir haben häufig auch beim Mammakarzinom mit Docetaxel behandelt, und wir haben auch gesehen, dass dies eine sehr toxische Substanz ist. Ich habe das hier nicht umsonst noch einmal herausgestellt. Wir setzen das sicherlich heute bei vielen Patienten ein; aber es gibt Patienten, denen ich definitiv kein Docetaxel geben würde, und das sind genau diejenigen Patienten, bei denen man auch in der Praxis entscheiden würde, eine Alternativtherapie anzuwenden, und da ist Erlotinib zugelassen.

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

Herr Dr. Kaiser: Wir diskutieren jetzt gerade über die Frage, ob Erlotinib eine zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Das ist ja im Grunde genommen die Frage, um die sich das Verfahren jetzt hier

ganz wesentlich dreht. Übrigens ist diese Frage ja bereits sehr intensiv zwischen dem Hersteller und dem G-BA diskutiert worden, in mehreren Runden, im Rahmen der Beratungsanfrage. Die Informationen, die Sie im Dossier dazu vorgelegt hatten, lagen ja auch in der Beratungsanfrage vor. Da gibt es ja im Grunde genommen keine weitgehenden neuen Informationen. Der G-BA hatte damals entschieden, dass Erlotinib keine zweckmäßige Vergleichstherapie ist – dies einfach nur erst einmal, um für alle, die an den Beratungen nicht beteiligt waren, den gleichen Stand zu haben.

Sie hatten eben vonseiten der DGHO erwähnt, dass Erlotinib aus Ihrer Sicht auch eine Vergleichstherapie in der zweiten Linie sein kann. Das findet sich in Ihrer Leitlinie nicht wieder. Sie erwähnen Erlotinib bei Plattenepithelkarzinom nicht in der Zweitlinie. – Dies als eine Bemerkung.

Die zweite Bemerkung, die Sie gemacht haben, ist, dass die TAILOR-Studie in der Wissenschaft umstritten ist. Das kann ich sogar nachvollziehen, weil die TAILOR-Studie gewisse Probleme hat; das ist völlig richtig. Die Frage ist, welche Schlussfolgerung man daraus zieht. Zieht man daraus die Schlussfolgerung, weil es keinen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Docetaxel gibt, sei Erlotinib gleichwertig, oder zieht man die Schlussfolgerung daraus, sich die Daten anzuschauen und sie im Lichte dessen zu interpretieren, wie diese Studie durchgeführt worden ist?

Fakt ist: Diese Studie ist vier Jahre nach Studienbeginn bezüglich ihres primären Studienziels geändert worden. Sie hat ein ganz anderes Studienziel gehabt, ist dann geändert worden auf den Nachweis einer Überlegenheit von Docetaxel mit Erlotinib, kurz bevor das Rekrutierungsende erreicht war, mit einer Fallzahlplanung, die überhaupt nicht durch die Daten gedeckt ist, die in dem entsprechenden Paper zu sehen sind, und die Studie ist deutlich unterpowert, weil sie noch nicht einmal das erreicht hat, was sie dann in dieser nachträglichen Fallzahlplanung eigentlich vorgesehen hatte. Sprich, man hat eine Effektrichtung zugunsten von Erlotinib mit einer oberen Grenze des Konfidenzintervalls für den adjustierten Hazard Ratio, was der primäre Endpunkt war, von 1,00 mit einem p-Wert von 0,05 bei noch zu wenig Ereignissen.

Wenn man sich jetzt nur einmal das mediane Gesamtüberleben anschaut – Sie haben, Herr Dr. Kaiser, eben mehrfach von einer deutlichen Verlängerung des Überlebens durch Afatinib gesprochen. Sie befinden sich in der Afatinib-Studie in einem Vergleich von 7,9 versus 6,8 Monaten im Median. Sie befinden sich in der TAILOR-Studie in einem Vergleich von 8,2 versus über 5,4 Monaten im Median. Also, das ist ein deutlich größerer Unterschied, der hier nur mit deutlich geringerer statistischer Power nicht eine solche Aussagekraft hat. Aber zu sagen, diese TAILOR-Studie würde auch nur irgendwie eine Gleichwertigkeit von Docetaxel und Erlotinib nachweisen bzw. Erlotinib zu Docetaxel, ist überhaupt nicht haltbar. Was sie, wenn überhaupt, nachweisen kann oder wofür sie einen Anhaltspunkt geben kann, ist, dass es hier einen Hinweis darauf gibt, dass Erlotinib bezüglich des Gesamtüberlebens deutlich unterlegen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Pfannkuche, dann Frau Dr. Müller.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Vielen Dank noch einmal für die Zusammenfassung der Genese der zVT-Diskussion. Ja, es ist seit Längerem eine Diskussion, die wir seit dem Beratungsantrag haben, die offen ist, was ja aber auch Sinn des Verfahrens ist, da die zVT-Frage ja auch mit dem Beschluss letztendlich abschließend entschieden wird. Bis dato ist es ja auch als eine sehr starke Empfehlung zu sehen, aber es ist rein rechtlich erst einmal eine Empfehlung.

Zweiter Punkt ist die Gleichwertigkeit. Klar, man kann immer auf die Gleichwertigkeit gucken; aber man muss sich auch erst einmal primär auf die Kriterien der Verfahrensordnung berufen, und darin steht das Wort „gleichwertig“ nicht; vielmehr steht darin, welche Kriterien von einer Substanz erfüllt werden müssen, damit sie als zweckmäßige Vergleichstherapie gesehen werden kann.

Was die TAILOR-Studie anbelangt, so haben Sie in dem Anhang zu Ihrem IQWiG-Bericht ja auch noch ein paar Analysen gemacht. Darauf würden wir gern ebenfalls noch einmal kurz eingehen, weil man sie sicherlich auch diskutieren kann. Ich glaube, das war auch noch eine offene Frage, die Sie, Frau Müller, gestellt hatten.

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

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Danke schön, Herr Professor Hecken. – Ich möchte das noch einmal aufnehmen, weil es natürlich eine der wichtigsten Fragen hier ist, die wir jetzt diskutieren müssen, und ich möchte diese Frage noch einmal aus einer anderen Sicht versuchen zu beantworten.

Wenn wir uns die Effektivitätsdaten über die Gesamtheit der publizierten Studien für das Plattenepithelkarzinom angucken und uns einmal von der ausschließlichen Betrachtung der TAILOR-Studie lösen, weil wir uns dort in alle Einzelheiten verlieren, verschiedenste Analysen durchführen und immer wieder feststellen können, dass wir uns nicht einigen können, sondern wenn wir uns jetzt einmal die Gesamtdatenlage angucken, was die Effektivität an der Platte angeht – für Docetaxel, aber auch für einen EGFR-Inhibitor wie Erlotinib –, wenn Sie alle Studien angucken, dann liegen Sie in einem medianen Bereich im Gesamtüberleben zwischen sechs und acht Monaten. Um ein Beispiel zu nennen: Bei der Nivolumab-Studie gegen Docetaxel in der Platte hatte der Docetaxel-Arm sechs Monate medianes Gesamtüberleben. Sie finden in der Nummer-1-Studie für die Plattenepithelkarzinome unter Docetaxel beispielsweise ein medianes Überleben von 8,2 Monaten.

Der Bereich, in dem wir uns bewegen, ist also ein niedriger Bereich im Gesamten, was die Therapie der Plattenepithelien angeht. Aber die Totalität der Gesamtheit aller Daten, was Erlotinib und Docetaxel betrifft, lässt nur den Schluss zu, dass beide Substanzen in ihrer Aktivität im Plattenepithelkarzinom relativ ähnlich sind. Wenn Sie anschließend den Schritt machen, in die Zulassungsstudien zu gehen – die TAX 317- und TAX 320-Studien von Docetaxel – und dort nachzusehen, wie dort die Daten für die Plattenepithelkarzinome aussehen, dann stellen Sie fest, dass die Datenlage für Docetaxel in den Plattenepithelien breit ist, viel breiter, basierend auf der BR.21-Studie Erlotinib gegen Docetaxel mit einem Hazard-Verhältnis von 67 Prozent.

Die Gesamtschlussfolgerung aus der Gesamtliteratur ist letztlich diejenige, die ich noch einmal zusammenfasse: Die Aktivität von Docetaxel und Erlotinib liegt im Median zwischen sechs und acht Monaten, also relativ gleich zwischen beiden Substanzen.

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

Frau Dr. Müller: Nein, das ist jetzt eigentlich keine Nachfrage, sondern vielleicht, weil das kurz von Herrn Dr. Kaiser vom IQWiG angesprochen wurde, noch einmal eine kleine Klarstellung zur zVT-Bestimmung und Diskussion bei der Beratung, einfach noch einmal, damit das klargestellt ist. Boehringer hat sich selbstverständlich hier die Stellungnahme dazu – – Dazu haben sich ja auch einige Stellungnehmer jetzt hier explizit geäußert, unter anderem die AIO. Mich interessiert, wie Sie das sehen. Also, das ist sozusagen – –

Herr Dr. Eberhardt (DGHO, AIO): Ich muss hier eine kleine Korrektur anbringen. Wir haben in den neuesten Leitlinien der DGHO wegen der besseren Wirksamkeit das Afatinib bereits integriert.

Frau Dr. Müller: Ich weiß, ja. – Ja, genau. Das war noch einmal meine letzte Frage jetzt an die AIO oder die DGHO – Sie haben eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben –, weil ja jetzt hier auch noch einmal die Frage der immunhistochemisch nachweisbaren EGFR-Expression diskutiert wurde.

Sie hatten ja gesagt, man findet nur in relativ wenigen Studien einen Hinweis auf eine Effektmodifikation; deshalb war das für Sie nicht so primär interessant. Hingegen differenziert die DGHO für die Plattenepithelkarzinome in ihren Therapieempfehlungen nach der EGFR-Expression, unter der Annahme, dass sie sowieso nicht mutiert sind. Wenn Sie vielleicht noch einmal ein, zwei Worte dazu sagen – das ist ja doch eine unterschiedliche Einschätzung –, wäre das für uns noch wichtig.

Herr Dr. Eberhardt (DGHO, AIO): Ganz kurz zur biologischen Situation: Die Expression ist immer dann wichtig, wenn eine Therapie mit monoklonalen Antikörpern gemacht wird. Das haben wir hier beim Necitumumab in der First Line diskutiert. Bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren haben wir letztlich die Expression als prädiktiven Faktor sehr kritisch bewertet. Also, bei den Tyrosinkinase-Inhibitoren, wo die wirksame Substanz als kleines drug an der Tyrosinkinase direkt angreift, scheint die Expression alleine als prädiktiver Faktor nicht ausreichend zu sein. Das ist ein Unterschied, wenn man eben an die EGFR-Antikörper geht, wie Necitumumab zum Beispiel.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank; das hat mir weitergeholfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Müller: Also, Sie sehen das auch kritisch für die Bewertung der TKI-Wirksamkeit und haben das aus anderen Gründen gemacht. Im Prinzip ist dann kein Widerspruch zur Haltung.

(Frau Dr. Aßmann: Ja!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Frau Dr. Grell, dann Herr Dr. Kaiser.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch ein zweites Problem mit der TAILOR-Studie; das ist die Dosierung von Docetaxel. Eine Dosierung entspricht der Zulassung, und eine entspricht nicht der Zulassung. Da würde ich auch noch einmal auf das fokussieren, was Herr Dr. Eberhardt gesagt hat. Es gibt ja die Studie von Dimeo, die verglichen hat, die zu gleichem Overall Survival bei den verschiedenen Dosierungsschemata kommt, wobei sich allerdings die Toxizität doch wesentlich anders darstellt. Unter rein formalen Gesichtspunkten besteht das Problem der Zulassung und damit, dass ein Teil derer, die in der TAILOR-Studie waren, off-label waren. Wie würden Sie benennen, wie viele Patienten die Off-label-Dosierung von Docetaxel hatten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Aßmann? – Herr Pfannkuche.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Es geht um den Anteil, wenn ich Sie richtig verstehe, wie viele Patienten in der TAILOR-Studie off-label waren, um diese Gesamtpopulation einzuschätzen. Da muss ich gerade einmal nachgucken; das haben wir gerade nicht griffbereit.

Aber vielleicht noch einen Aspekt zur TAILOR-Studie: Im IQWiG-Bericht wurden ja noch einmal die Adeno- und Plattenepithelkarzinompatienten zusammengefasst, woraus dann abgeleitet worden ist, dass es einen Vorteil von Docetaxel gegenüber Erlotinib gibt. Wir haben in unserer Stellungnahme angemerkt, dass man dies auch sehr kritisch sehen kann, weil es hierbei doch um zwei unterschiedliche Entitäten geht, die man auch medizinisch nicht einfach so zusammen betrachten kann. Die statistische Betrachtungsweise ist hier das eine; die medizinische Betrachtungsweise sollte hier aber auch nicht vernachlässigt werden. Wenn ich mich nur auf die Statistik konzentrieren würde, könnte ich hier auch andere Konstellationen bilden, in denen ich Patienten mit Plattenepithelhistologie theoretisch mit Patienten mit anderen Histologien analog zusammen betrachte, und dann kommt wieder ein Punkt-

schätzer oder ein Konfidenzintervall heraus, das nicht mehr signifikant ist. Ich glaube, da sollte ich mich nicht allein auf die Statistik verlassen, sondern auch die medizinische Rationale mit berücksichtigen.

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

Herr Dr. Kaiser: Auf den letzten Punkt gehe ich nur ganz kurz ein. Dass Sie natürlich in einer solchen Dreierkonstellation diejenigen Gruppen zusammenfassen, die keine qualitative Interaktion haben, sprich die Effektschätzung auf derselben Seite, versteht sich eigentlich dann von selbst.

Der zweite Punkt, den ich ansprechen wollte, Herr Eberhardt, ist: Ich hatte eben nicht erwähnt, dass in der DGHO-Leitlinie Afatinib nicht erwähnt ist, sondern Erlotinib, weil Sie gesagt hatten, Erlotinib sei in der Zweitlinie genauso zweckmäßig, in dieser konkreten Zulassungssituation jetzt von Afatinib. Das findet sich in Ihrer Leitlinie einfach nicht wieder.

(Herr Dr. Eberhardt: Nicht mehr!)

In Ihrer Leitlinie empfehlen Sie Erlotinib nicht für die Zweitlinie beim Plattenepithelkarzinom. Ich wollte nur auf den Widerspruch zwischen Ihrer Stellungnahme und Ihren Aussagen und Ihrer eigenen Leitlinie hinweisen.

Vielleicht nur kurz zur Information, weil Frau Grell das nachgefragt hatte, wie viele Prozent der Patienten nicht zulassungskonform behandelt worden sind: Das sieht man aus den Tabellen der unerwünschten Ereignisse zwischen diesen verschiedenen Dosierungsschemata in der TAILOR-Studie. Es sind etwa 40 Prozent nicht zulassungskonform behandelt worden, also mit dem falschen Schema.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Mir kommt noch ein Gedanke, Herr Professor Hecken. Vielleicht kann ich ihn noch äußern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ja, klar.

Herr Dr. Kaiser (Boehringer): Die 35 Milligramm sind natürlich nicht die zugelassene Dosis, weil die Zulassungsstudien mit 75 Milligramm durchgeführt worden sind, keine Frage. Aber in der klinischen Realität werden eben die 35 Milligramm verwendet, Tag eins, acht etc. Warum? Aufgrund der Toxizität, weil wir mit den 75 Milligramm eben entsprechend höhere Toxizitäten haben, 70 Prozent Neutropenien, 28 Prozent Grad III. Also, das war einmal ein Hinweis darauf, dass eben auch Docetaxel als Vergleichstherapie aufgrund der Toxizitäten, was die klinische Anwendung angeht, letztlich nicht immer mit den 75 Milligramm genutzt wird, sondern mit 35 Milligramm.

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

Frau Dr. Aßmann (Boehringer): Vielleicht noch kurz zur Ergänzung zu den eben von Herrn Kaiser genannten Daten: Die Subgruppe der Plattenepithelkarzinome in der TAILOR-Studie ist ja an sich sehr klein. Es sind 54 Patienten, über die wir da sprechen. Wir haben Hazard Ratio von 0,9 zugunsten eines Trends für Docetaxel. Dies sage ich nur einmal, um das ins Verhältnis zu rücken. Die Daten, die Herr Kaiser eben genannt hat, bezogen sich auf die Gesamtpopulation, und wir sprechen hier wirklich über das Plattenepithelkarzinom.

Das Zweite vielleicht noch einmal zur DGHO-Leitlinie: Es war tatsächlich so, dass Erlotinib – das ist mir wichtig – empfohlen war. Die DGHO-Leitlinie wurde in der letzten Woche auch in Bezug auf die

Stellungnahme geändert, und das Erlotinib wurde durch Afatinib ersetzt. Es ist also einfach so – wir haben das gesagt –: Die Therapien ändern sich im Moment unglaublich schnell. Nivolumab wurde aufgenommen, das Pembrolizumab und ebenso jetzt Erlotinib durch Afatinib ersetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir zVT, glaube ich. Ergebnisse LUX Lung Studie war ein zweiter Punkt; darüber haben wir ja auch schon mittelbar gesprochen. – Zu den Patientenzahlen wollen Sie, Herr Pfannkuche, noch Anmerkungen machen.

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Bevor wir noch einmal kurz auf die Patientenzahlen eingehen, würde ich gern zur LUX-Lung 8-Studie noch ein paar Punkte sagen, weil es relativ kurz in der Diskussion war. Auf die Effekte im Hinblick auf das Gesamtüberleben sind wir jetzt schon mehrfach eingegangen, darauf, dass wir hier eine Verbesserung gegenüber Erlotinib um 19 Prozent im Hazard Ratio sehen. Man sollte hier aber auch nicht vernachlässigen, dass die Beurteilung der Symptom- und Lebensqualitätsendpunkte, die wieder mittels spezifischer Instrumente wie den EORTC-Instrumenten gemessen wurden, aber auch mittels des EQ-5D als generischem Instrument, letztendlich ebenfalls zu dem Schluss kam, dass es dort Vorteile für Afatinib gibt. Man kann hier einmal exemplarisch das Thema Dyspnoe oder auch Schmerzen in der Brust anführen. Auch bei dem Symptom Verstopfung kommt es letztendlich zu Verbesserungen. Ebenso haben wir im Hinblick auf Nebenwirkungen ein vergleichbares Nebenwirkungsprofil, das wir zwischen beiden Substanzen sehen, sodass wir aus unserer Sicht auf der Studiengrundlage zu dem Schluss kommen, dass es sich hierbei um eine wirksame orale Therapiealternative mit einem handhabbaren Sicherheitsprofil handelt. – Zu den Patientenzahlen würde Frau Aßmann jetzt gerne noch ein paar Sachen ergänzen.

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

Frau Dr. Aßmann (Boehringer): Die Anzahl der Patienten, die wir in unserem Dossier dargestellt haben, ist nach unserer Meinung das, was im Moment errechnet werden kann, wenn man sich die bestverfügbare Datenlage anschaut. Wir haben ja schon einen G-BA-Beschluss; das Nivolumab-Verfahren ist abgeschlossen, es stehen Patientenzahlen da. Unsere Zahlen sind leicht geringer, und ich möchte einfach nur ganz kurz erklären, warum das so ist.

Wir haben eine weitere Quelle einbezogen. Die Datenlage entwickelt sich weiter; daher muss man das meines Erachtens berücksichtigen. Uns war es wichtig, die Unsicherheiten mit abzubilden. Es ist ja immer so, dass wir hier bei dieser wirklich sehr individuellen Indikation acht Rechenschritte haben, bis wir endlich einmal bei den relevanten Patientenzahlen angekommen sind. Daher haben wir uns dafür entschieden, Mittelwerte zu nutzen, und wir haben dann Spannen angegeben, sodass dieser Unterschied wirklich durch diese eine Quelle erklärbar ist; dies für diejenigen, die sich das vielleicht gefragt haben. Wichtig ist uns Folgendes: Die Daten, die wir haben, konnten nicht auf eine platinbasierte Vorbehandlung fokussiert werden, sodass wir an dieser Stelle sogar vielleicht noch eine leichte Überschätzung der Patienten haben, die wir dargestellt haben. Dies sage ich einfach nur, um diesen Unterschied zwischen G-BA-Beschluss und unseren Zahlen im Dossier noch einmal zu erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Aßmann, für die Anmerkungen zu den Patientenzahlen. – Dann schaue ich einmal in die Runde.

Der vfa hatte angemerkt, dass man sich mit dem Vorgehen des IQWiG, für die NSCLC-Patienten mit Adeno- und Plattenepithelkarzinom eine Gesamtbetrachtung vorzunehmen, nicht anfreunden könne, weil dies mit methodischen Grundsätzen in der Bewertungspraxis nicht im Einklang stünde. Dann hatten Sie des Weiteren bemängelt, dass die ZD zu Afatinib nach einer Bewertung nach Fristablauf vom

November noch nicht vorliege oder noch nicht veröffentlicht sei, wodurch die Dossiererstellung und das Stellungnahmeverfahren beeinträchtigt worden seien.

Dann haben Sie gesagt, dass aus den zusammenfassenden Dokumentationen regelhaft nicht nachvollziehbar ist, inwieweit externer Sachverstand gewürdigt wird und bei der Entscheidungsfindung zur Nutzenbewertung berücksichtigt wird. Sie können sicherlich in den Tragenden Gründen bei einigermaßen gehöriger Anstrengung Ihres geistigen Vermögens sehen, worauf wir eingegangen sind und worauf nicht. Aber möchten Sie zu den beiden anderen Punkten noch etwas sagen? – Bitte schön, Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich würde allenfalls zu dem ersten Punkt jetzt noch einmal etwas anmerken. Es wurde ja auch ausgiebig diskutiert, und wir haben hier tatsächlich eine Abweichung von der IQWiG-Methodik hinsichtlich der Übertragbarkeit von Studiendaten gesehen. Normalerweise reichen eben nicht signifikante Ergebnisse bei einem Interaktionstest einfach nicht aus, um solche Evidenztransfers zu gewährleisten und sozusagen dann zum Beispiel die gesamte Studie für eine relevante Teilpopulation anzuwenden. In diesem Fall macht das IQWiG genau das: Der Interaktionstest ist nicht signifikant, und deswegen werden Plattenepithel- und Adenokarzinom zusammengefasst. Wenn das die neue, gängige Praxis wäre, müsste man das auch entsprechend bei der Anwendbarkeit von Studien anwenden: Wenn eben nur eine Teilpopulation einer Studie für den G-BA geeignet wäre, könnte man mit einem nicht signifikanten Interaktionstest auch die gesamte Studie zur Geltung bringen. Ob das die neue Methodik des IQWiG ist, wage ich aber zu bezweifeln. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay. Weitere Anmerkungen? – Keine. – Herr Pfannkuche, die Zusammenfassung bitte!

Herr Dr. Pfannkuche (Boehringer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Vielen Dank für die vergangene Diskussion, bei der es sehr stark um die zweckmäßige Vergleichstherapie ging. Es sind drei Punkte, die aus unserer Sicht so wichtig sind, dass sie in der Zusammenfassung noch einmal auftauchen.

Das eine ist das letzte Thema, das Frau Aßmann angesprochen hat, die Patientenzahl. Wir haben hier eine eingeschränkte epidemiologische Datenlage. Das Nationale Krebsregister ist nach den Diskussionen am vergangenen Freitag in Lübeck um die Schnittstelle sicherlich einen Schritt vorangekommen; aber wir sind noch nicht da, wo wir hinwollen, sodass die Berechnung der Zielpopulation immer mit Unsicherheiten behaftet ist. Wir denken, dass wir die Unsicherheiten derart adressiert haben, dass wir zum einen die bestverfügbaren Quellen genutzt und eben über Mittelwerte und Spannweiten auch die Unsicherheit angegeben haben, sodass wir zu dem Schluss kommen, dass wir die bestmögliche Darstellung gewählt haben und dass die Ergebnisse auch valide sind.

Was den Punkt zweckmäßige Vergleichstherapie angeht, so sind aus unserer Sicht sowohl Erlotinib als auch Docetaxel zu berücksichtigen, da beide die Kriterien der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfüllen. Das eine Argument ist, dass beide eine Zulassung besitzen. Aber auch, wenn wir uns die Literatur einmal systematisch anschauen, sehen wir, dass es keine eindeutige Evidenz gibt, die dafür spricht, dass entweder die eine oder die andere Substanz der jeweils anderen über- oder unterlegen ist.

Ebenso sehen wir in nationalen und internationalen Leitlinien, dass Erlotinib neben Docetaxel, aber auch neben den neuen Therapien Nivolumab, Pembrolizumab oder Ramucirumab im vorliegenden Anwendungsgebiet empfohlen wird, und in der praktischen Anwendung sehen wir in Deutschland,

dass sich sowohl Erlotinib und Docetaxel als auch Nivolumab in der praktischen Anwendung bewährt haben.

Was die LUX-Lung 8 Studie anbelangt, so ist sie eben eine sehr große Zweitlinienstudie, und wie Herr Kaiser schon gesagt hat, ist Folgendes eine Besonderheit: Wir haben hier einen direkten Vergleich zweier Substanzen einer Wirkstoffklasse, einen Erstgenerations-TKI gegen einen Zweitgenerations-TKI. Für vorbehandelte Patienten mit einem ECOG-Status von null bis eins zeigt sich eine statistisch signifikante oder auch klinisch relevante 19-prozentige Reduktion des Risikos zu versterben, was einer medianen Verlängerung des Gesamtüberleben von 6,8 auf 7,9 Monate entspricht, und dies auch im Vergleich zu neun Monaten unter einer Therapie mit Nivolumab. Gleichzeitig kommt es aber auch zu einer Verbesserung von anderen Endpunkten wie progressionsfreiem Überleben, schwerwiegender Symptomatik, der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei gut kontrollierbaren oder vergleichbaren Nebenwirkungen auch im Vergleich zu Erlotinib. – Dies vielleicht aus unserer Sicht als kurze Zusammenfassung.

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit und für die wie immer sehr interaktive Diskussion. Wie wir gesehen haben, haben Sie heute noch einen langen Tag vor sich. Dafür noch viel Erfolg! – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank, Herr Pfannkuche, für die abschließende Zusammenfassung. Lange Tage sind unser Schicksal; aber das soll unsere Aufmerksamkeit nicht trüben. Danke auch für die Beantwortung der Fragen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das natürlich zu werten und zu gewichten haben. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.04 Uhr