

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Olaratumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. April 2017  
von 10.00 Uhr bis 10.45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Eisai GmbH:**

Herr Dr. Höller  
Herr Wager

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

Frau Dr. Hanne  
Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Dr. Langer  
Herr Dr. Schneider-Fresenius

Angemeldeter Teilnehmer der **Firma Medac GmbH (Medac):**

Herr Dr. Erdmann  
Frau Evers

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

Herr Prof. Dr. Lindner  
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier beim Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind im Stellungnahmeverfahren zu Lartruvo zur Behandlung des fortgeschrittenen Weichgewebssarkoms bei erwachsenen Patienten, die nicht für eine Operation oder Strahlentherapie geeignet sind. Wir haben es mit einem Orphan Drug zu tun, das dann eben im Wege eines Conditional Approvals zugelassen worden ist.

Basis des Stellungnahmeverfahrens und der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 1. März 2017, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen Lilly als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Stellungnahmen abgegeben, ferner Eisai GmbH und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Zur heutigen Anhörung muss ich fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen. Ich begrüße zum einen Frau Professor Kretschmer von Lilly – sie habe ich gesehen –, dann Frau Dr. Hanne von Lilly – jawohl –, außerdem Herrn Dr. Langer von Lilly – er ist auch da – und Herrn Dr. Schneider-Fresenius; er ist auch da, jawohl. Dann begrüße ich für die DGHO Herrn Professor Wörmann – da ist er, ja – und Herrn Prof. Lindner – jawohl –, dann für Eisai Herrn Wager – er ist auch da – und Herrn Dr. Höller – er ist auch da –, dann Herrn Dr. Erdmann für Medac – ja – und Frau Ebers, ebenfalls für Medac, und schließlich Herrn Rasch und Herrn Werner für den vfa. Alle sind da, es ist auch keiner mehr hinten versteckt, der nicht aufgerufen wurde. Es war ja so übersichtlich, dass ich es nachvollziehen konnte.

Die üblichen geschäftsleitenden Hinweise: Wir führen Wortprotokoll, deshalb entsprechend Mikrofon benutzen und entsendendes Unternehmen oder Gesellschaft nennen, bevor Sie das Wort ergreifen und Stellungnahmen abgeben.

Wir sollten uns heute neben den Punkten, die Sie ansprechen, vor allem mit folgenden Fragen beschäftigen, die auch in den Stellungnahmen eine Rolle gespielt haben, nämlich: Wie ist das Ausmaß der Verlängerung des Gesamtüberlebens in der vorliegenden Phase-II-Studie angesichts der Limitation in der Aussagekraft der Ergebnisse zu bewerten? Dann gibt es etwas, das ganz wichtig ist: Wie ist das verstärkte Auftreten von Neutropenien und Leukopenien im Interventionsarm aus klinischer Sicht zu bewerten? Dies ist auch in Stellungnahmen adressiert worden. Ferner würde uns noch mit Blick auf eine mögliche Befristung Folgendes interessieren: Wann kann mit Ergebnissen der derzeit laufenden Phase-III-Studie gerechnet werden, und welche der derzeit noch offenen Fragestellungen werden in dieser Studie adressiert? Hier ist ja, bedingt durch das Zulassungsverfahren, noch eine ganze Reihe von Fragestellungen offengeblieben. Das sind aber nur beispielhaft drei Punkte, über die wir auf alle Fälle sprechen müssten und sollten. Daneben wird es sicher eine Reihe von anderen Fragestellungen geben.

Ich würde jetzt dem pU die Möglichkeit zur einführenden Stellungnahme geben. – Ich nehme an, Frau Kretschmer, Sie machen das. – Bitte schön. Das Wort hat Frau Professor Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Guten Morgen, meine Damen und Herren! Herr Vorsitzender, Sie haben kurz vor Ostern noch zwei Anhörungen; dann aber, denke ich, dürfen Sie in den Osterurlaub. Ich glaube, wir sind auch reif dafür.

Lassen Sie mich beginnen, aber lassen Sie mich zuvor diejenigen vorstellen, die heute hier mit dem Team da sind und die Ihre Fragen und die Diskussion mit Ihnen begleiten. Das ist zu meiner Linken Herr Schneider-Fresenius, der die Medizin bei uns im Hause vertritt. Ganz rechts außen sitzt Herr

Frank Langer – ihn kennen Sie auch schon, er war auch schon öfter hier – für die Statistik. Zu meiner Rechten sitzt Cecilia Hanne, bei mir im Team Market Access, für alles, was sonst im Dossier noch an Fragen auftritt. Mein Name ist Beate Kretschmer; ich leite den Bereich Market Access.

Wir bewegen uns mit den Weichgewebssarkomen – langer Name – bei den malignen Tumoren in einer etwas anderen Welt als der, für die Sie hier normalerweise häufig viele Anhörungen hatten. Weichgewebssarkome entstehen, anders als eben die Karzinome, aus Binde- und Stützgewebe, glücklicherweise sehr selten: Nur 1 Prozent der malignen Tumore betreffen die Weichgewebssarkome. Dadurch, dass sie sehr selten sind, wie Sie, Herr Professor Hecken, schon gesagt haben, haben wir hier eine bedingte Zulassung erreicht, die auf den Daten einer klinischen Studie beruht, die tatsächlich auch randomisiert ist und zweiarstig durchgeführt wurde, head-to-head, und einen repräsentativen Umfang hat.

Die Therapien, die für die Weichgewebssarkome vorhanden sind, sind sehr limitiert. Im Gegensatz zu den Karzinomen, wo wir ja in den letzten Jahren eine wahre Evolution festgestellt haben, hat das bei den Weichgewebssarkomen bei Weitem nicht stattgefunden. In den letzten Jahrzehnten ist viel ausprobiert worden, gerade in der Erstlinie, aber nichts ist zur Zulassung gekommen. Das war auch der Grund dafür, dass die EMA gesagt hat: Wir gucken uns die Daten an. Wir konnten glücklicherweise ein relativ großes oder, besser gesagt, ein sehr großes Gesamtüberleben zeigen, und dies hat dann zu der bedingten Zulassung geführt. Die derzeit laufende Phase-III-Studie – Sie haben es auch angesprochen – wird voraussichtlich in 2020 fertig sein, wobei es ja auch die Beauftragung gibt, die Daten dann bei der EMA einzureichen. Zu den Inhalten, was die offenen Fragen sind, die auch die EMA angefragt hat, werden die Kollegen sicherlich im Nachgang bei der Behandlung Ihrer Fragen noch die entsprechenden Antworten geben können.

Die Behandlung der Weichgewebssarkome erfolgt heutzutage auf Basis von unspezifischen Chemotherapeutika. Das heißt, mit Olaratumab bringen wir zum ersten Mal einen spezifischen Antikörper auf den Markt, der in Zusammenarbeit mit Doxorubicin die Zulassung erhalten hat, und wie bereits erwähnt – und das war ja auch Teil der Nutzenbewertung, der Empfehlung, die aus Ihrem Hause kommt –, konnten wir ein Gesamtüberleben von zwölf Monaten, exakt 11,8 Monate, und ein verlängertes PFS zeigen, also progression-free survival, progressionsfreies Überleben, und dies bei Patienten, die normalerweise eine Überlebenszeit von im Schnitt 14 Monaten haben. Das heißt, wir verlängern das Leben der Patienten um ein weiteres Jahr. Das sind die Zulassungsdaten.

Nicht unerwartet war das Auftreten der Neutropenien vor dem Hintergrund der Doxorubicin-Hintergrundbehandlung; das sind sicherlich keine überraschenden Ergebnisse. Zahlenmäßig war es eine signifikante Erhöhung im Kombinationsarm. Allerdings ist hier zu beachten, dass die Patienten im Kombinationsarm natürlich sehr viel länger behandelt wurden. Sie hatten also mehr Zyklen unter Doxorubicin; deshalb ist es von der Anzahl her keine große Überraschung.

Aber wesentlich wichtiger ist neben der Anzahl der Neutropenien Folgendes: Es traten keine klinisch relevanten Veränderungen auf. Es gab also keine Veränderungen bei den febrilen Neutropenien und auch keine Infektionen, trotz der längeren Exposition zu Doxorubicin, was man wirklich hervorheben muss, ebenso – das werden die Anwender sicherlich auch klarstellen oder belegen oder unterstreichen –, dass die Erfahrung der Anwender mit Doxorubicin sehr umfänglich ist, weil es eben die Standardtherapie ist und auch in der Vergangenheit viel Anwendung fand. Das heißt, der Umgang mit dem Anstieg der Neutropenien ist ein Parameter, der für die Handhabung relativ bekannt ist, und wir sehen deshalb keine große Herausforderung, wenn man allein die Anzahl betrachtet. Aber es sei noch einmal herausgestellt: Klinisch relevant fand das keine Manifestation in febrilen Neutropenien und Infektionen.

Zusammengefasst: Mit Olaratumab erreichten wir eine Verlängerung von einem Jahr Überleben in einem Therapiegebiet, in dem wir wirklich einen hohen therapeutischen Bedarf haben. Das wurde auch von der EMA so im EPAR bestätigt

Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön, Frau Kretschmer. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Bitte schön, Herr Kulig.

**Herr Kulig:** Zuerst einmal habe ich zwei allgemeine Fragen, zum einen zum Angriffspunkt und zum anderen zum Tumortyp. Beim Tumortyp sind ja verschiedene Typen eingeschlossen: Das Synovialkarzinom war relativ selten vertreten. Wenn ich recht informiert bin, kommt es ja eigentlich häufiger vor, ist also etwas unterrepräsentiert. Vielleicht haben Sie eine Erklärung dazu? Es ist ja jetzt auch „nur“ eine monozentrische Studie, also in einem Land durchgeführt. Das wäre die eine Frage.

Die andere Frage bezieht sich auf den Angriffspunkt. Olaratumab ist ja ein Antikörper gegen den Thrombozytenwachstumsfaktorrezeptor. In der Studie konnte wohl bei 83 Prozent untersucht werden, ob dieser Rezeptor vorliegt. Bei einem Drittel war er positiv. Also ist die Frage: Wie ist es mit dem Angriffspunkt, wenn nur ein Drittel der Patienten diesen Rezeptortyp aufzuweisen scheint? Auch Subgruppenanalysen scheinen darauf hinzudeuten, dass der Rezeptorstatus nicht mit dem klinischen Outcome korreliert. Das können Sie mir ein bisschen erklären. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Schneider-Fresenius.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Zum einen haben Sie nach der Häufigkeit von Synovialsarkomen gefragt. Sie sind nach epidemiologischen Daten, die uns vorliegen, nicht so häufig, also im Bereich von zwei, drei Prozent. Es wurde in der Studie ein repräsentatives Bild, eine repräsentative Zahl und Vielfalt auch von Sarkomsubtypen eingeschlossen. Es ist ja eine sehr heterogene Erkrankung mit über 70 Histologien, vielleicht sogar ein paar mehr. Der Grund, dass Synovialsarkome eingeschlossen waren, bestand darin, dass man die Vermutung hatte, dass sie besonders gut auf einen PDGF-Rezeptor-alpha-Inhibitor ansprechen würden, weil sie eine sehr hohe Expression haben. Es war also im Prinzip die Idee, durch eine Stratifizierung zu vermeiden, dass es eine Imbalance gibt; aber wir haben trotzdem Synovialsarkome in der Studie, und es ist auch in der erwarteten Häufigkeit passiert.

Eine Anmerkung noch, Sie hatten gesagt, es sei eine monozentrische Studie: Es ist eine reine US-Studie, aber sie ist an 17 Zentren durchgeführt worden.

Die Expression von dem PDF-Rezeptor-alpha auf den Tumorzellen scheint für die Wirkung der Substanz nicht ausschlaggebend zu sein. Das ist völlig richtig und ist auch das Ergebnis dieser Studie. Mit 30 Prozent Expression haben wir im Prinzip das erwartete Ergebnis gesehen; aber es gibt eben keinen Unterschied im Ansprechen bei denen, die diesen Rezeptor auf den Tumorzellen exprimieren, versus denen, die ihn nicht exprimieren. Hintergrund ist einerseits, dass das Tumormaterial, das da untersucht wurde, sehr heterogen war. Es waren eben auch nur sehr alte archivierte Tumormaterialien, die über ein Jahr alt waren, vorhanden. Es wurde nicht frisch gesammelt. Das ist also die eine Sache, die man berücksichtigen muss.

Die andere ist aber, dass wir für Sarkome davon ausgehen, dass es nicht nur auf die Expression auf dem Tumor ankommt, sondern eben auch auf die Expression auf dem sogenannten Tumorstroma; denn es ist eben ein Tumor, der sehr stromareich ist und von dem wir wissen, dass es eine Interaktion zwischen Tumorgewebe und Tumorstroma gibt, ein besonderes Microenvironment. Wir

gehen davon aus, dass das PDF-Rezeptorsignal eben wichtig ist, dieses Microenvironment zu erhalten und damit die Wachstumsbedingungen für den Tumor zu ermöglichen. Genau dieses Signal wird unterbunden, und dadurch ist diese Wirkung zu erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Reicht das, Herr Kulig? – Dann hätte ich eine Frage an die DGHO. Sie schreiben ja in Ihrer Stellungnahme, dass der Einsatz von Lartruvo einen Fortschritt in ungedeckten Bedarfen für Patienten mit fortgeschrittenem metastasiertem Weichgewebssarkom bedeuten könne, das Entscheidende für die Einordnung der Ergebnisse aber die jetzt im Anlauf befindliche Phase-II-Studie und die Phase-III-Studie mit dem primären Endpunkt Gesamtüberleben, geplante Rekrutierung von 460 Patienten, sein müsse. Auf der einen Seite sagen Sie, dass der Effekt von Lartruvo auf die Gesamtüberlebensrate bisher unerreicht sei. Sie sagen auf der anderen Seite, dass das PFS verlängert worden sei, jedoch bislang nicht statistisch signifikant, und dass dies auch noch einmal ein Stück weit validiert werden müsse.

Spannender sind die Ausführungen, die Sie zur Zulassungsstudie machen; das ist natürlich wichtig für unsere Bewertung. Sie sagen, dass wir in der Phase-II-Studie eben nur 133 Patienten hatten, „nur“, weil es eben auch eine sehr seltene Erkrankung ist. Sie kritisieren, dass die Gesamtüberlebenszeit nicht der primäre Endpunkt der Studie gewesen sei, dass die Rate der Patienten mit Postprogressionstherapie im Lartruvo-Arm deutlich höher sei, 67 Prozent versus 49 Prozent, und Sie sagen auch, dass es ein Ungleichgewicht der Arme für Patienten mit unsicherem biologischem Verhalten gäbe. Daraus leitet sich für mich die Frage ab, ob Sie in irgendeiner Weise aufgrund dieser Limitation, die Sie selbst beschreiben, noch ergänzt um den Umstand, dass es keine Daten zur Postprogressionstherapie und keine verlässlichen und belastbaren Angaben zum Cross-over gibt, aus fachlicher Sicht zum jetzigen Zeitpunkt imstande sind, den Stellenwert und den Mehrnutzen in irgendeiner Form zu definieren.

Mir ist aufgefallen, dass Sie zwar bei der Hoffnung, die Sie eingangs ausgedrückt haben, und bei der Hoffnung auf die Outcomes der Phase-III-Studie sagen, das könne am Ende ein sehr guter Wirkstoff zur Befriedigung eines ungedeckten Bedarfes sein, dass Sie sich aber jetzt bei der Bewertung doch sehr zurückhalten. Vielleicht kann man das noch einmal ein bisschen spezifizieren. – Herr Prof. Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht fange ich an; Herr Lindner kann dann den zweiten Teil übernehmen.

Zunächst zur Einordnung: Wir haben bei den Sarkomen in den letzten 20, 30 Jahren keinen Fortschritt gesehen. Wir haben das auch für uns gezeigt. Ich kenne noch die Zeit, da wir fünf, sechs und sieben Chemotherapien kombiniert haben, in der Hoffnung oder weil wir gedacht haben, dass das besser als Anthracycline ist, und sie hat es nicht gegeben. Dann haben wir in den letzten Jahren mit großen Studien, mit über 500 Patienten, Diphosphamid als Kombination getestet, und dabei kommt heraus, dass die Remissionsraten etwas besser sind, aber kein Überlebensvorteil da ist. Insofern ist es phänomenal für uns, jetzt eine biologische Substanz zu haben, die auf einmal einen Überlebensvorteil von einem Jahr bringt.

Der erste Punkt, nach dem wir dann geguckt haben – das haben Sie jetzt wohl so nicht zitiert oder es nicht so laut gesagt –, betrifft folgende Frage: Liegt es daran, dass der Vergleichsarm nicht gut war? Bei einer kleinen Studie kann es ja sein, dass man irgendwie eine Selektion hat, und dann sieht der neue Arm so gut aus, weil der Vergleichsarm nicht gut ist. – Dies ist hier nicht der Fall. Der Vergleichsarm hat eine Überlebenszeit mit Doxorubicin alleine von 14,7 Monaten, die alten Vergleichsstudien hatten immer zwölf bis 13 Monate gehabt. Das ist exakt so; die Remissionsraten passen also.

Der Vergleichsarm ist so, wie man ihn in den vorherigen Studien erwartet hätte. Es ist wirklich so, dass der jetzt mit dem neuen Präparat behandelte Arm deutlich besser ist als der Vergleichsarm.

Kurz noch einmal: Wir finden es auch wichtig, wie die Studie aufgebaut worden ist. Wir haben hier damals bei der Rezidivtherapie auch schon einmal diskutiert, ob Dacarbazin eine gute Vergleichstherapie war und dass man vielleicht viel bunter ist. Hier ist es absolut richtig, mit Doxorubicin in dieser Dosierung verglichen zu haben. Insofern ist das vom Ansatz her die richtige Studie. Ich kritisiere auch nicht grundsätzlich, dass man eine Phase-II-Studie mit progressionsfreiem Überleben macht, nicht wissend, dass es so gut am Ende herauskommt, und ich behaupte einmal, dass alle überrascht waren, dass so ein gutes Überlebensergebnis dabei herauskam.

Also, wir haben jetzt für die neuen Empfehlungen, die aber erst in ein paar Wochen herauskommen, entschieden: Wir sagen, in der Erstlinientherapie Doxorubicin oder Doxorubicin plus Olaratumab – man kann also beides machen –, weil wir noch nicht ganz überzeugt sind, dass es wirklich für alle Patienten das Richtige ist.

Kurze Antwort auf Herrn Kulig: Nach unseren Zahlen sind die Synovialsarkome beim aktuellen Stand 6 bis 10 Prozent aller Sarkome. Es ist also immerhin keine kleine Gruppe, aber nur die drittgrößte Gruppe nach Lipo- und Leiomyosarkom und denen unklarer Spezifität.

Dann kam das, was Sie gerade zitiert haben, Herr Hecken: Ja, es gibt multiple Gründe, bei einer kleinen Studie mit nur gut 60 Patienten in einem Arm zu gucken, warum da eine Ungleichgewichtigkeit ist, warum es Gründe gäbe zu sagen, das sei nicht komplett ausgereift. Aber alle Argumente, die Sie auch zitiert haben, sind für uns zurzeit nicht der Grund zu sagen, dass die Studie gefaked ist oder nicht in Ordnung ist oder dramatisch so falsch ist, dass wir nicht erst einmal zugunsten des Patienten davon ausgehen müssen, dass das ein echter Vorteil ist. Es ist immerhin ein gemessener Vorteil.

Wir können zwar Gründe finden, die man in einer großen Phase-III-Studie vermeiden muss, aber wir können nicht grundsätzlich sagen, dass das Ergebnis nicht valide ist. Deswegen steht in den Empfehlungen zurzeit das, was ich eben zitiert habe: Ja, kann man machen; du musst es noch nicht bei jedem im ersten Zyklus machen, aber es ist eine valide Option – da kommt jetzt gleich Herr Lindner –, und nach unseren Erfahrungen sind die Nebenwirkungen nicht gravierend.

Herr Lindner leitet das meines Erachtens größte Sarkomzentrum Deutschlands in München. – Vielleicht wollen Sie auch zu den Nebenwirkungen etwas sagen.

**Herr Prof. Dr. Lindner (DGHO):** Das, was Herr Wörmann ausgeführt hat, kann ich dahingehend nur unterstreichen, dass sich für uns der Behandlungsalltag seit Verfügbarkeit von Olaratumab verändert hat, vor allem vor dem Hintergrund, dass wir in dieser Erstlinientherapie immer abwägen müssen, wie die zumutbare Toxizität ist. Hinzu kommt das, was Herr Wörmann ausgeführt hat, dass wir eben bislang zum Anthracyclin in einigen Fällen Kombinationspartner wie das Ifosfamid addiert und damit eine deutliche Zunahme von Toxizitäten akzeptiert haben, und dies bei einem in vielen Fällen dann doch nicht signifikanten Vorteil, zumindest nicht im Gesamtüberleben, sondern eben eher im Progressionsarrest.

Hiermit bietet sich jetzt über den hinzukommenden Antikörper die Möglichkeit, eine Kombination anzubieten, die sich nach unserer Erfahrung von der Verträglichkeit her nicht von der Monotherapie mit dem Anthracyclin unterscheidet. Das heißt, auch in der Beratung unserer Patienten, in der Patientenführung, was jetzt auch Primärprophylaxe anbeträfe, die wir ja bei Kombinationstherapien mit G-CSF durchführen, gibt es hier eigentlich keinen Unterschied zum Standardvorgehen. Von daher hat sich das, was eben statistisch zwar im Sinne einer Zunahme von Neutropenien erfasst worden ist, für uns im Behandlungsalltag klinisch eigentlich nicht in vermehrten Komplikationen übersetzt, die wir

sehen, in vermehrten febrilen Neutropenien, sondern es ist eine aus unserer Sicht gut verträgliche Kombination. Im Vordergrund bleibt die Anthracyclin-Toxizität, die relevant ist und die man mit dem Patienten diskutieren muss. Von daher ist es aus den bisher vorliegenden Daten für uns wirklich eine ganz neue und für die Patienten sehr wichtige Behandlungsoption.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Könnte ich vielleicht noch ergänzen?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Sie hatten noch die letzte Frage zu der Zulassungsstudie, der Phase-III-Studie, die jetzt begonnen hat, gestellt. – Nach unseren Rückmeldungen auch von den deutschen Zentren ist seit letztem Jahr niemand mehr rekrutiert worden. Wir konnten keine Patienten mehr in die Studie hineinnehmen. Ich glaube, die Studie ist 2016 bereits geschlossen worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das deckt sich mit dem, was bei mir auf dem Blatt steht. Damit haben wir es jetzt auch noch einmal im Protokoll. – Herr van Poppel, bitte.

**Herr van Poppel:** Ich habe eine Frage zu den Studienabbrechern in der Zulassungsstudie. Haben Sie eine Erklärung für die doppelte so hohe Zahl an Studienabbrechern im Doxorubicin-Arm im Vergleich mit dem Interventionsarm, bei dem wir Olaratumab in Kombination mit Doxorubicin hatten? Kann es sein, dass man da trotzdem eine höhere Anzahl an Studienabbrechern aufgrund von unerwünschten Ereignissen hat? Wäre es möglich, dass das mit der fehlenden Verblindung der Studie zusammenhängt, oder ist das aus eurer Sicht ausgeschlossen?

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

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Sie haben vollkommen recht: Es sind deutlich mehr Studienabbrecher im Doxorubicin-Vergleichsarm, und das liegt meines Erachtens hauptsächlich daran, dass eben die Patienten früher progredient geworden sind und sie aufgrund des Tumorprogresses mehr UEs hatten als diejenigen im Kombinationsarm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage Herr van Poppel, dann Nachfrage Herr Müller.

**Herr van Poppel:** Eine Nachfrage dazu. Bei der Unterteilung der Gründe für einen Studienabbruch ist es möglich, einerseits aufgrund von Krankheitsprogression abzubrechen; aber andererseits ist ein Abbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen eine separate Kategorie, wenn ich das richtig verstanden habe. Wenn Sie sagen, die Abbrecher, die unter unerwünschten Ereignissen aufgeführt sind, seien eigentlich Abbrecher aufgrund einer Progression, wie ist das zu verstehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schneider-Fresenius.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Es gab natürlich auch Abbrecher aufgrund von Nebenwirkungen durch die Medikation, aber die waren eben im Kombinationsarm nicht häufiger als im Doxorubicin-Mono-Arm.

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

**Herr Müller:** Ich habe auch eine Nachfrage zu dieser Antwort. Sie sagten, die Patienten wären im Kontrollarm häufiger progredient geworden. Wir sehen ja, dass hier interessanterweise die Remission und die Progression sich eben nicht statistisch signifikant unterscheiden, und dies eben im Vergleich zu der deutlichen Verbesserung im Überleben. Deshalb würde ich Sie, aber auch die Fachgesellschaften noch einmal fragen, wie man das interpretieren kann. Wir sind ja hier üblicherweise sehr kritisch mit solchen Daten, würden aber eigentlich davon ausgehen, dass sich das deckt. Da würde ich gerne noch einmal fragen, wie Sie das einschätzen.

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

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Vielleicht ganz kurz zu der ersten Frage bezüglich der Studienabbrecher: Ich glaube, bei den Zahlen, die Sie zitieren, geht es um die Abbruchrate der Studienbehandlung. Es ist so gezählt worden, dass in dem Olaratumab-Arm als Studienbehandlung beide Therapien abgebrochen werden mussten. Dadurch kam es auch zu den Unterschieden in dem Kontrollarm im Sinne von Doxorubicin. Insofern kamen diese Unterschiede auch dadurch zustande, weil beide Behandlungen in dem Behandlungsarm, dem Olaratumab-Arm, abgebrochen werden mussten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist plausibel. Zweiter Teil? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Bei den Sarkomen ist oft nur ein sehr langsames Wachstum zu beobachten, sowohl zum Rückgang als auch zur Progression. Wenn nun Remissionskriterien wie 50 Prozent Rückgang nicht erfüllt sind, manchmal 40 Prozent, dann kann der Patient damit trotzdem länger leben und auch längere Zeit bis zur nächsten Therapie brauchen, weil das Wachstum bei vielen dieser Sarkome relativ lang ist. Das passt auch zur Überlebenszeit im Vergleich zur progressionsfreien Überlebenszeit.

Also, dass wir keine objektiven Remissionen haben – es ist ja ein bisschen mehr, ich glaube, elf gegen 18 Prozent –, das ist schon so; aber dass sie trotzdem länger leben, wenn der Mechanismus biologisch ja kein Killermechanismus ist, sondern Zytokinrezeptorblockade wäre, sodass die Progression verlangsamt würde, würde das meines Erachtens durchaus trotzdem noch mit den Ergebnissen konsistent sein, was Sarkome angeht.

Für ein kleinzelliges Lungenkarzinom würde diese Argumentation nicht passen. Aber bei Sarkomen würde das meines Erachtens sehr genau dem von uns beobachteten klinischen Verlauf entsprechen. Also, das wäre für mich kein Argument, dass progressionsfreies Überleben und Gesamtüberlebenszeit nicht zusammenpassen. So wäre es auch eher spannend mit der Diskussion, die es vorhin gab, ob die Untersuchung der Rezeptorexpression wirklich die beste Methode ist, um zu gucken, welche Patienten dafür geeignet sind. Ich glaube, da gibt es eher ein Problem, den Pathomechanismus komplex zu erklären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Weitere Fragen? – Ja, bitte schön, Herr Dr. Bartmann und dann die Frau Kretschmer.

**Herr Dr. Bartmann:** Ich wollte noch einmal bezüglich der Tumorphistologien und der Varianten, die es da gibt, nachfragen. Klinisch bekannt sind Unterschiede nach den einzelnen hier genannten Tumorphistologieentitäten Leiomyosarkom, Liposarkom, Synovialsarkom und so weiter. Eine zweite Frage schließt sich gleich an; das bezieht sich auf die eingangs erwähnten Unterschiede bei den Neutropenien und den Hinweis, dass diese Unterschiede eben nicht so deutlich sind. Es ist mir einfach noch nicht ganz klar, inwieweit die längere Behandlungszeit der Kombinationstherapie plus Doxorubicin da keine Rolle gespielt hat; denn beide Arme haben das Doxorubicin bekommen, wobei ich davon

ausgehe, dass dies in vergleichbaren Dosierungen geschehen ist. Deswegen wollte ich da noch einmal nachfragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Fangen wir mit Herrn Lindner an, dann Frau Kretschmer.

**Herr Prof. Dr. Lindner (DGHO):** Zu den Histologien kann ich gerne antworten: Es ist selbstverständlich so, dass wir hier bei über 70 Sarkomhistologien unterschiedliche Charakteristika im Sinne Metastasierung und letztendlich auch im Hinblick darauf haben, wie aggressiv der Verlauf dieser Erkrankung ist. Aber es gibt hier Hauptgruppen, und das sind im Grunde genommen diese Leio-, Liposarkome, die undifferenzierten Sarkome, die einen Hauptteil dieser Sarkome repräsentieren. Dann gibt es kleine Gruppen bis hin zu Kolibris, die sich sicherlich sehr anders als die Hauptgruppe verhalten können. Das entspricht aber dem Behandlungsalltag, so wie wir ihn in der Klinik wiederfinden.

Für uns ist es wichtig, dass vor allem die großen Gruppen hier repräsentativ abgebildet sind, und ich denke, das ist der Fall. Auch von den kleineren Gruppen sind die relevanten Gruppen wie Angiosarkome, wie Synovialsarkome und Liposarkome, mit erfasst, und dann wird es von den Gruppen her sehr klein. Daher meine ich, dass es dann in statistischer Hinsicht schwierig ist, hier klare Aussagen zu bekommen. Da können wir aus den Studien immer nur Signale ableiten und dann versuchen, in weiter folgenden Untersuchungen hierzu weitere Informationen zu bekommen.

Vonseiten der Fachgesellschaft – auch wir haben ja diese Daten intensiv diskutiert – ist relevant, dass hier in den beiden Therapiearmen, was die relevanten Sarkomsubgruppen anbetrifft, kein Unterschied besteht. Bei den sehr kleinen Gruppen, eher Kolibri-Entitäten, mag es Unterschiede geben und gibt es sie; aber das ist statistisch meines Erachtens derzeit nicht anders zu erfassen. Das entspricht eben dem Design dieser Studie, und wir sind eigentlich eher froh, dass mehr Entitäten erfasst worden sind. Jetzt, in der Phase III, hoffen wir natürlich über die Subgruppen mehr Aufschluss zu bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kretschmer, Ergänzung?

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Noch einmal ganz kurz; vielleicht habe ich mich nicht klar ausgedrückt. Natürlich kommt über die längere Exposition von Doxorubicin – das ist unsere Annahme – die höhere Anzahl der Neutropenien zustande. Wenn Sie Genaueres wissen wollen, kann mein Kollege dazu vielleicht noch weitere Ausführungen machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Bartmann, Nachfrage.

**Herr Dr. Bartmann:** Ja, das war genau meine Frage, inwieweit dies bei den präsentierten Ergebnissen herausgerechnet war oder nicht. Das haben Sie jetzt beantwortet. – Danke.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Gut.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich hätte zwei Fragen. Eine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer, ob Sie vielleicht noch einmal kurz etwas zu dem sagen können, was so Crossover genannt wurde, also zu der Möglichkeit, eine Olaratumab-Monotherapie zu erhalten, in beiden Armen, wenn ich das richtig verstanden habe.

Das Zweite betrifft noch einmal die Postprogressionstherapien: Im Interventionsarm – korrigieren Sie mich, wenn ich das nicht korrekt wiedergebe – war deren Anteil höher als im Kontrollarm. Können Sie dazu vielleicht noch einmal etwas sagen, ebenso, falls das so ist, warum?

Eine weitere Frage führt noch einmal zurück zu der Phase-III-Studie. Könnten Sie vielleicht noch einmal etwas dazu sagen, wann genau welche Ergebnisse da vorliegen – es geht insbesondere um Overall Survival, Safety-Daten, Lebensqualität und möglichst auch Morbidität –, vielleicht auch, von welchen Datenschnitten, ob das dann dieselben wären? – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Langer, bitte.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Ich fange mit dem Crossover an: Ja, es war möglich, nach Progression im Doxorubicin-Arm eine Olaratumab-Monotherapie zu bekommen. Das hat auch ungefähr die Hälfte der Patienten in Anspruch genommen. Es konnte auch Olaratumab-Mono nach den acht Zyklen im Olaratumab-Arm weiter gegeben werden.

Hinsichtlich der Wirksamkeit sind natürlich auch Sensitivitätsanalysen gemacht worden, wobei man dementsprechend Overall Survival zensiert hat, bevor die Postprogressionstherapie angefangen worden ist, sodass man dann gesehen hat, dass es keine Verzerrung hinsichtlich des Overall Survival gab. Die Safety, die Sicherheit, ist natürlich auch für die Olaratumab-Monopatienten in dem Kontrollarm separat ausgewertet worden, wobei man dann auch keine weiteren Hinweise oder Signale bezüglich der Sicherheit gesehen hat. – Die zweite Frage zur Phase III ging meines Erachtens eher an Herrn Schneider-Fresenius.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller hat noch eine Nachfrage dazu.

**Frau Dr. Müller:** Noch einmal ganz kurz dazu jetzt. Also, ich habe es richtig verstanden: Sie haben in beiden Armen Monotherapie bekommen. Es ist also nicht Crossover im engeren Sinne,

(Herr Dr. Langer (Lilly): Nein!)

sondern Sie haben sowohl als auch – – Okay, das war das.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Im Prinzip sind die Patienten in dem Arm geblieben, aber sie hatten nur eine Postprogressionstherapie. Also es ist nicht Crossover, dass die Patienten in den anderen Arm gewechselt sind.

**Frau Dr. Müller:** Genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann Daten der Phase-III-Studie, Herr Schneider-Fresenius.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Ja, die Phase-III-Studie ist mittlerweile von der Rekrutierung abgeschlossen; das ist richtig. Die Phase der Nachbeobachtung läuft. Das ist ja ereignisgetriggert; das heißt, wenn wir die entsprechende Zahl von Overall-Survival-Ereignissen haben, wird diese Studie Ergebnisse liefern. Wir rechnen im Moment damit, dass wir Anfang 2020 Daten aus dieser Studie bekommen. 407 Patienten sind randomisiert worden. Das ist also im Prinzip die große konfirmatorische Studie.

Sie erwähnten das Wort Lebensqualität. Wir hatten in der Phase-II-Studie keine Lebensqualität erhoben. Es ist nicht üblich, bei einer exploratorischen Studie der Phase II die Lebensqualität zu

erheben. Wir haben es in der confirmatorischen Studie natürlich umfangreich unternommen und werden auch diese Daten dann voraussichtlich Anfang 2020 sehen.

Die Safety-Auswertung haben wir als Interimauswertung als Auflage der Europäischen Zulassungsbehörde bekommen. Das heißt, es werden regelmäßige Interimauswertungen nach Safety gemacht. So gibt es einen kontinuierlichen Fluss an Informationen aus der Studie, die dafür eben sichergestellt werden. Diese uns vorliegenden Daten sind es, die für die Phase-III-Studie im Prinzip genau das Sicherheitsprofil der Phase-II-Studie bestätigen. Wir sehen also in der Phase III bisher keine außergewöhnlichen, abweichenden Signale bezüglich Sicherheit.

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

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Ich habe das jetzt so verstanden, dass sozusagen die finale Analyse für einen primären Endpunkt Gesamtüberleben ereignisgetriggert, aber circa 2020 zu erwarten ist. Gab es irgendwelche Interimsanalysen?

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Die Interimsanalysen sind standardmäßig vorgesehen. Es sind mehrere Safety-Analysen; sie werden verblindet durchgeführt.

**Frau Dr. Müller:** Okay, gut, alles klar. – Gut, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Dr. Bartmann und Herr van Poppel.

**Herr Dr. Bartmann:** Noch eine Frage zur Zulassungsstudie und zur Kontrollgruppe: Zur Bedeutung multilokulären Metastasenauftretens, also der größeren Häufigkeit von Patienten mit Metastasen in mehr als zwei Organen in der Kontrollgruppe – das waren einige Patienten –, wollte ich fragen, ob Sie bitte dazu an dieser Stelle etwas sagen könnten.

**Herr Dr. Schneider-Fresenius (Lilly):** Sie haben recht, es gab eine leichte Erhöhung der Zahl von Patienten, die im Standardarm mehr Metastasenorte hatten als im Kombinationsarm. Es ist nicht danach stratifiziert worden. Ich denke, es ist eine Verteilung, die eben passiert ist. Ich habe keinerlei Informationen, dass das Auswirkungen haben kann, dass die Patienten dadurch eine schlechtere Prognose haben. Wir haben ja auch Subgruppenauswertung gemacht, es gibt eine Multivariatauswertung, und da sieht man, dass es für die Patienten mit Lebermetastasen, die ja eine außerordentlich schlechte Prognose haben, eben keine Verzerrung im Gesamtüberleben gegeben hat. Wir haben also keine Hinweise, dass das einen Einfluss gehabt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Herr Dr. Bartmann? – Nachfrage.

**Herr Dr. Bartmann:** Ich würde gerne Herrn Professor Wörmann fragen, ob er auch so bestätigen kann, dass also den Primärmetastasen – in diesem Falle sind sie hepatisch – aus klinischer Sicht eine größere Bedeutung zugemessen werden kann als einem multilokulärem Auftreten in den Vergleichsgruppen. – Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist ein bisschen differenzierter. Es gibt bestimmte Sarkome, wie zum Beispiel Angiosarkome, die in bestimmten Organen häufiger auftreten. Ich glaube, dass es bei den kleinen Zahlen und der Heterogenität der Histologie schwierig ist; das war das, was ich ganz am Anfang in meiner Ausführung eben sagte. Da die Gesamtüberlebenszeit mit 14,7 Monaten nicht schlechter ist als in anderen Studien, die Doxorubicin-Mono bekommen haben, haben wir nicht das

Gefühl, dass hier eine negative Selektion da ist, auch wenn es kleine Ungleichgewichtigkeiten gibt. Viel mehr würde ich da nicht hineininterpretieren wollen.

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

**Herr van Poppel:** Ich habe noch eine Frage zur Zulassungsstudie und insbesondere zur Safety-Population-Auswertung. In der Nutzenbewertung wird erwähnt, dass die Patienten in demjenigen Behandlungsarm ausgewertet werden, mit dessen Studienmedikation sie am häufigsten behandelt worden sind. Wenn man die 30 Behandlungswechsler betrachtet, wie verteilen sich dann diese 30 Patienten über die beiden Arme, die verglichen werden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Langer, bitte.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Diese 30 Olaratumab-Patienten, die einzeln ausgewählt wurden, sind diejenigen, die vorher Doxorubicin-Mono bekommen haben. Also, man hat Folgendes gemacht: Man hat die beiden Arme Doxo-Olaratumab und den Doxo-Mono-Arm ganz normal hinsichtlich der Safety ausgewertet und hat dann natürlich diejenigen, die in dem Doxo-Mono-Arm auf Olaratumab gewechselt haben – das waren 30 Patienten –, separat ausgewertet, weil man natürlich die Safety-Auswertung für die Olaratumab-Mono-Patienten nicht dem Doxo-Arm zuschlagen wollte. Deshalb sind sie separat ausgewertet worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ist das okay, Herr van Poppel? – Okay. – Weitere Fragen? – Keine. – Dann würde ich Ihnen einfach noch einmal die Gelegenheit geben, Frau Professor Kretschmer, das zusammenzufassen, was wir jetzt hier in den letzten 45 Minuten diskutiert haben. – Bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ja, vielen Dank. – Ich fasse kurz zusammen, was wir diskutiert haben. Meines Erachtens ist Folgendes deutlich geworden: Wir sind bei Sarkomen. Sie sind scheinbar andere Tierchen, weil viele Dinge, die wir von den Karzinomen – wie gesagt, mit ihnen beschäftigen Sie sich ja hier auch hauptsächlich – gelernt haben, beispielsweise Korrelation, PFS, OS, Marker auf Zelloberflächen, hier nicht wirklich zu funktionieren scheinen. Wir haben die Experten auf der linken Seite sitzen. Mir scheint, das ist auch da durchgängige Meinung. Wir stehen wahrscheinlich noch sehr am Anfang, was die Therapie und was das Verständnis von Sarkomen und ihrer Pathophysiologie anbetrifft. Deshalb lassen sich viele Dinge, die heute diskutiert wurden und vielleicht nicht ganz erwartungsgemäß waren, darüber erklären.

Wir haben die Histologien diskutiert und haben auch gehört, dass sie so, wie sie in der Studie verteilt sind, repräsentativ sind. Die Studie ist klein, aber fein. Sie ist eine RCT; das heißt, wir haben einen Vergleichsarm mit Doxorubicin, und wir haben 12 Monate Überleben, wenn wir das dann noch einmal auf den Patienten herunterbrechen. Die Erkrankung tritt ungefähr im Alter zwischen 40 und 50 Jahren auf. Das heißt, Patienten sind dann in einer Lebensphase, in der natürlich ein Jahr mehr Überleben schon eine ganz gute Bedeutung hat.

Die Neutropenien, über die wir auch gesprochen haben, treten auf; sie sind handhabbar und zu handeln. Das ist das, was uns die Experten hier auch bestätigen; keine Überraschung. Die Kombination aus Olaratumab ändert nichts an dem, wie Patienten in die Therapie eingeschleust werden. Der vorhandene Beratungsaufwand wird also durch Olaratumab überhaupt nicht verändert. Wichtig ist meines Erachtens folgende Aussage: Der Behandlungsalltag – ich zitiere hier – hat sich mit der Einführung von Olaratumab geändert. Deswegen sind wir froh, dass wir in dieser Entität bei den Sarkomen für die Patienten eine Therapiealternative zur Verfügung stellen können. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, herzlichen Dank allen, die an der Anhörung teilgenommen haben. Wir werden das zu diskutieren, zu bewerten und selbstverständlich auch in unsere endgültige Einschätzung einzubeziehen haben. – Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 10.45 Uhr