

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Osimertinib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. September 2017
von 11.00 Uhr bis 12.14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner
Frau Fimm
Herr Heidenwag
Herr Dr. Mühlhoff

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

Herr Dr. Griebisch
Herr Dr. Henschel

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

Herr Ebner
Frau Dr. Markhauser

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der **AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Dr. Eberhardt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Prof. Dr. Witt

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, für diejenigen, die jetzt neu sind, noch einmal ein herzliches Willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Bewertungsverfahren nach § 35a SGB V Osimertinib oder Tagrisso. Basis der heutigen mündlichen Anhörung und des Stellungnahmeverfahrens ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli 2017, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: AstraZeneca GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO, die DGP, die AIO, Bristol-Myers Squibb, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Medac GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Zum Verfahren: Wir führen Wortprotokoll; deshalb, wenn Sie gleich das Wort ergreifen, bitte immer Mikrofon benutzen, Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution benennen.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit auch für das Protokoll feststellen: Für AstraZeneca, für den pharmazeutischen Unternehmer, ist Frau Dr. Büchner anwesend – die sehe ich, dann Frau Fimm – auch da, dann Dr. Heidenwag – ja, ohne Doktor, gut, dann lassen wir den, kann man ja noch dran arbeiten – und Herrn Dr. Mühlenhoff, der ist jetzt richtig mit Doktor, dann ist Herr Dr. Eberhardt für die AIO da, den ich erneut begrüße, Herr Griesinger fehlt immer noch, sitzt also immer noch wegen der Fluglotsen irgendwo in Frankreich, dann ist Herr Dr. Griebisch von Boehringer da – ja, Herr Dr. Henschel von Boehringer – ja, Herr Ebner von Bristol Myers – ja, Frau Dr. Markhauser – auch noch da, dann Herr Professor Wömann für die DGHO – auch noch da, Herr Professor Witt ist neu gekommen für die DGP, dann Frau Reim von Medac – auch noch da, Herr Dr. Erdmann – auch noch da, und Herr Rasch ist auch noch da. Es ist keiner dort hinten, der jetzt nicht aufgerufen wurde, wenn ich das richtig gesehen habe. Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gebe, jetzt kurz auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte aus der Dossierbewertung einzugehen, zwei, drei Punkte, über die wir aus meiner Sicht sprechen sollten, das ist zum einen die Nichtberücksichtigung der Gesamtpopulation der Studie AURA3 in der IQWiG-Nutzenbewertung. Hier müssten wir darüber diskutieren, inwieweit die Anwendung von Carboplatin in der vorliegenden Studie dem Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht und daraus folgernd möglicherweise die Gesamtpopulation berücksichtigt werden sollte. Dann gibt es einige Dinge zum Gesamtüberleben, über die wir diskutieren sollten, denn bei den vorliegenden Ergebnissen von AURA3 zum Überleben handelt es sich um Auswertungen von noch unreifen Daten; medianes Gesamtüberleben ist zum Beispiel noch nicht erreicht. Deshalb stellt sich hier die Frage: Sind zum Endpunkt Gesamtüberleben noch aussagekräftige Daten zu erwarten? Hier haben wir auch wieder das Problem, das wir eben schon diskutiert haben vor dem Hintergrund auch der hohen Cross-Over-Rate in AURA3 und dann auch nur der guten Ordnung halber, weil ich ja nicht von einem Protokoll zum anderen übertragen kann, noch einmal die Frage: Wie sind die Ergebnisse zum Tumorsprechen im zentralen Nervensystem hinsichtlich ihrer klinischen Bedeutung, Hirnmetastasen, zu bewerten? Das hatten wir ja eben auch schon, aber das müssen wir hier dann noch einmal der guten Ordnung halber kurz zu Protokoll geben, brauchen es aber nicht mehr in dieser Umfänglichkeit, wie wir es eben gemacht haben. Wer möchte für den pU beginnen? – Frau Dr. Büchner. Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank für das Wort, Herr Professor Hecken, sehr geehrtes Gremium. Wir freuen uns sehr, dass wir heute hier noch einmal über Osimertinib sprechen können, mögliche offene Punkte noch einmal diskutieren können. Genau die Punkte, Herr Professor Hecken, die Sie angesprochen haben, das Thema Gesamtüberleben und die Berücksichtigung patientenrelevanter Endpunkte in der Bewertung sind auch genau die Aspekte, die wir hier auch einmal in unserem

Eingangsstatement kurz beleuchten möchten, weil das genauso aus unserer Sicht die relevanten Punkte sind, um die es hier geht. Vielleicht einmal kurz einleitend: Tagrisso ist zugelassen für das lokal fortgeschrittene oder metastasierte nichtkleinzellige Lungenkarzinom im Falle von EGFR positiver T790M-Mutation. Auch das vorweggeschickt: In großen Teilen können wir der Bewertung des IQWiG folgen, die einen Zusatznutzen festgestellt haben mit dem Ausmaß, mindestens beträchtlich. Das heißt: Das IQWiG sieht für den Wirkstoff Osimertinib einen beträchtlichen oder erheblichen Zusatznutzen. Die Frage ist hier: Das IQWiG bezieht sich dabei, wie eben angesprochen, ausschließlich auf die Bewertung der Subgruppe der Patienten, die Cisplatin in Kombination mit Pemetrexed bekommen haben, was ja auch Bestandteil der zVT ist. Aus unserer Sicht ist aber auch gleichwohl die Gesamtpopulation für die Bewertung heranzuziehen, welche eben neben den Cisplatin-Pemetrexed-Patienten auch die Carboplatin-Pemetrexed-Patienten umfasst. Wir sehen aus deutschen Versorgungsdaten, beispielsweise aus dem CRISP-Register, dass Cisplatin und Carboplatin die beiden Arzneimittel sind, die am häufigsten Verwendung finden und bei Patienten in dieser Indikationsstellung in diesem therapeutischen Segment eingesetzt werden. Grundsätzlich kann man sagen, dass wir hier gleichermaßen signifikante Vorteile sehen, ebenso wie in der Cisplatinpopulation, das heißt dieses sehr konsistente Bild, welches hier auch das IQWiG feststellt, über die Endpunkte Nebenwirkungen, Symptome und Lebensqualität, wo sich ausschließlich positive Effekte zugunsten von Osimertinib zeigen, zeigt sich ebenso in der Gesamtpopulation, sodass wir hier keinerlei Verwürfnis haben zwischen der Gesamtpopulation und der vom IQWiG ausgewerteten Cisplatinpopulation.

Ein weiterer Aspekt, den Sie angesprochen haben, ist der Endpunkt Überleben, und ich möchte tatsächlich, wenn ich diesen Punkt hier anspreche, keine erneute Methodendiskussion, um indirekte Vergleiche eröffnen. Wir sind uns sehr bewusst, dass ein indirekter Vergleich immer methodischen Limitationen unterworfen ist, dass die Aussagekraft eines indirekten Vergleiches sicherlich eine andere ist, als wenn wir diese Daten direkt aus der klinischen Studie ableiten könnten. Aber wir sind uns auch bewusst, dass wir zum jetzigen Zeitpunkt im letzten Datenschnitt eine Cross-Over-Rate sehen in der AURA3-Studie von fast 70 Prozent. Das heißt, dass hier die Auswertung oder die Möglichkeit, ein signifikantes Ergebnis zum Endpunkt Überleben zu zeigen, auch in späteren Auswertungen relativ unwahrscheinlich ist, und einfach – basierend auf dieser hohen Cross-Over-Rate – extrem schwierig zu realisieren ist, weshalb für uns dieser indirekte Vergleich bei aller Limitation, der dieser möglicherweise unterworfen ist, in diesem Kontext die bestverfügbare Evidenz darstellt, und wir sehen hier einen Überlebensvorteil zugunsten von Osimertinib von 12,4 Monaten. Das ist ein sehr beeindruckendes Ergebnis, insbesondere, wenn man das in den Kontext stellt, dass wir auch in der AURA3-Studie, was Gesamtüberleben angeht, ein Hazard Ratio von 0,74 zeigen können, und das auch zusätzlich verknüpft mit deutschen Versorgungsdaten, wo wir sehen, dass sich bei Patienten, denen in ihrer gesamten Patientenkarriere Osimertinib zur Verfügung stand, ein medianes Gesamtüberleben von 5,5 Jahren zeigt, und in einer vergleichbaren Gruppe, wo die Patienten keine Möglichkeit hatten, Osimertinib zu bekommen, lediglich bei zwei Jahren. Das heißt, auch hier setzt sich dieser Überlebensvorteil durchaus fort, auch berücksichtigend und auch wohlwissend, dass das Daten sind, die in der G-BA oder in der IQWiG-Bewertungsmethodik schwierig zu berücksichtigen sind.

Vielleicht noch ein Aspekt, den ich hier an dieser Stelle noch anbringen möchte: Wir hatten gerade am Wochenende einen großen europäischen wissenschaftlich-onkologischen Kongress, der in Madrid stattgefunden hat, wo die ersten Ergebnisse aus der FLAURA-Studie präsentiert worden sind. FLAURA ist eine Studie, die auch, also ein RCT, eine Phase III mit Osimertinib im Vergleich zu TKIs auch bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierten nichtkleinzelligem Lungenkarzinom. Hier konnte Osimertinib einen numerisch signifikanten Überlebensvorteil zeigen mit einem Hazard Ratio von 0,63 und einem Konfidenzintervall von 0,45 bis 0,88. Wir wissen, dass das nicht die

Indikation ist, über die wir heute sprechen, aber ich glaube, dass es wichtig ist, das im Hinterkopf zu haben, und ich glaube, es unterstreicht auch noch einmal die Potenz dieser Substanz und auch die Übertragbarkeit in diesem Kontext von PFS auf einen Überlebensvorteil in dieser Indikation beim Lungenkrebs, sodass aus unserer Sicht wir, wenn wir über das Ausmaß des Zusatznutzens zu befinden haben, von Osimertinib tatsächlich diesen Überlebensvorteil in irgendeiner Form berücksichtigen müssen, sodass wir insgesamt für Osimertinib nicht einen beträchtlich oder erheblichen Zusatznutzen, sondern einen erheblichen Zusatznutzen sehen.

Damit möchte ich die Einleitung beenden und direkt an Sie zurückgeben, Herr Professor Hecken, und für Fragen zur Verfügung stehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Büchner. – Ich habe die erste Wortmeldung von Frau Müller. – Bitte.

Frau Dr. Müller: Ich hätte eigentlich zuerst Fragen direkt an die Fachgesellschaften, wenn das möglich wäre, und zwar ein, zwei Punkte. Das eine ist, wie Sie aus klinischer Sicht den Nachteil, der sich ja bei Osimertinib nur in der Gesamtpopulation interessanterweise bei der größeren Patientengruppe, dann bei der Diarrhoe gezeigt hat – in der Teilpopulation war es noch nicht signifikant –, im Vergleich zu den sehr großen Safety-Vorteilen bewerten. Das Zweite haben wir leider schon häufiger diskutiert, aber man muss es hier wohl noch einmal kurz anreißen: Wie beurteilen Sie in der Versorgungsrealität den Einsatz von Carboplatin bei der Chemotherapie beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom? Welche Faktoren geben den Ausschlag bei einer Ablehnung für oder gegen Cisplatin? Wird diese Entscheidung von Ärzten und Patienten gemeinsam getroffen? Welche Rolle spielen dabei die Safety-Nachteile von Cisplatin und insbesondere das relativ hohe emetogene Potenzial?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Herr Wörmann, die letzte Frage, können Sie ja schon standardmäßig beantworten, Carbo und Cis, aber wir brauchen es wieder für das Protokoll.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange mit der zweiten Frage an: Wir gehen aufgrund der Metaanalysen davon aus, dass Cisplatin und Carboplatin im Gesamtüberleben identisch sind. Es gibt eine Reihe von Metaanalysen, die erste 2006 mit fast 3.000 Patienten; es kam überhaupt kein signifikanter Unterschied heraus, dazu ein 1,07 Hazard Ratio. Es ist so, dass die Remissionsraten unter Carboplatin etwas niedriger sind, aber im Gesamtüberleben identisch, und deswegen ersetzen wir es – das wurde schon zitiert – und eine der Stellungnahmen wurde auch schriftlich bei Ihnen eingereicht. Etwa die Hälfte der Patienten in dem CRISP-Register bekommt in der Chemotherapie Carboplatin, nicht Cisplatin. Das entspricht der Versorgungsrealität in Deutschland und spricht genau dafür, was Sie eben sagten: Wir halten es für gleichwertig, und so wird es offensichtlich auch wahrgenommen. Die Leute, die Kollegen richten sich nach den Nebenwirkungen, und wenn jemand ein Risiko hat für Neutropenie bekommt er kein Carboplatin, und wenn er ein Risiko hat für Übelkeit oder Niereninsuffizienz bekommt er kein Cisplatin. Diese Vielfalt nutzen wir, offensichtlich mit den zitierten Daten sehr weise, wenn die Leute es so einsetzen wie es bisher geplant wird. Deswegen halten wir beide, Carbo und Cisplatin, für äquivalent und würden es auch durch Registerdaten stützen.

Der zweite Punkt ist die Frage nach den Nebenwirkungen, nach der Diarrhoe, die liegt bei 41 Prozent; grundsätzlich ist die Diarrhoe auch als Rash-relevant zu sehen, aber sehr leicht beherrschbar mit den Standardmethoden oder minimaler Dosisreduktion; auch das scheint im Versorgungsalltag kein Problem zu sein.

Vielleicht sollte ich kurz, wenn ich darf, darauf eingehen, was gerade diskutiert wurde: Osimertinib ist kein T790M-spezifischer Tyrosinkinase-Inhibitor. Osimertinib ist nach dem, was wir jetzt wissen, der wirksamste EGFR-Mutations-TKI, den wir haben. Das ist das, was gerade zitiert wurde, das ist am Samstag in Madrid bei diesem ESMO-Treffen vorgestellt worden: Osimertinib ist wirksamer als Gefitinib und Erlotinib; es ist wirksamer als die Tyrosinkinase-Inhibitoren der ersten Generation. Das heißt, dass Osimertinib ein pan-TKI ist, hier ist es jetzt eingesetzt worden; offensichtlich ist es auch wirksam und deckt diese Mutation ab, Deswegen sind die Studien bei T790M so wie sie sind, aber wir werden mit absehbarer Zeit sehen, dass Osimertinib auch hier nach vorne rutscht, weil die Verträglichkeit besser ist und es ein pan-TKI-Inhibitor für EGFR-Mutationen ist.

Mit dem Überlebensvorteil, der gerade zitiert worden ist, habe ich ein Problem: Es ist zwar ein Überlebensvorteil in dieser Phase. Erst ist die Therapie festgestellt worden, zu diesem Zeitpunkt hätte aber das Signifikanzniveau bei 0,015 liegen müssen, es lag bei 0,078, ist also nicht signifikant zu dem Zeitpunkt zumindest, wenn man eine korrekte Auswertung annimmt. Also für Überlebenszeit mag ich mich nicht aus dem Fenster hängen, für Remissionsraten und progressionsfreies Überleben schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Herr Dr. Eberhardt, und dann würde ich auch Herrn Professor Witt noch die Möglichkeit geben, zu ergänzen.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ich möchte nur eine kurze Ergänzung machen: Vielleicht eine etwas andere Stellung: Ich kann das IQWiG sehr gut verstehen mit dieser Diskussion mit dem Cisplatin und Carboplatin. Ich bin da eher auf der Seite des IQWiG, das gebe ich hier zu, ich gebe meinen Konflikt auf, das ist absolut klar. Nichtsdestotrotz muss auch ich anerkennen aufgrund der CRISP-Daten und der Versorgungsrealität, dass die Kollegen tatsächlich das Carboplatin in den Praxen und in den Ambulatorien einsetzen. Das ist leider eine Situation, die aus Nordamerika herübergeschwappt ist, und wir müssen mit dieser Realität jetzt leider leben. Mein Herz ist es auch nicht. Ich bin weiterhin auch der Meinung, dass das Cisplatin vor allem für die Patienten mit den längerfristigen Verläufen einen ganz wichtigen Faktor darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Witt. – Spannende Diskussion, die Herr Eberhardt jetzt aufgemacht hat. Es ist gut und befeuert die unterschiedlichen Diskussionsstränge hier in diesem Gremium auch. – Herr Witt, bitte schön.

Herr Prof. Witt (DGP): Im Wesentlichen kennen wir uns seit 20 Jahren und machen das auch nicht groß unterschiedlich, sodass ich mich diesem Ductus auch anschließen möchte. Historisch ist es eigentlich so gewesen, dass man bisschen davon herkam, dass die Wirksamkeit von Carboplatin etwas geringer ist, aber in der Versorgungsrealität – 11 Prozent ging als Zahl immer herum –, nicht direkt geprüft, aber so ist es beziffert worden. In der Versorgungsqualität sieht es da etwas anders aus. Ich schließe mich da völlig an, was Herr Wörmann in der Begründung dazu gesagt hat. Vielleicht, um noch einen innovativen Aspekt zu machen: Ich bin deswegen auch gekommen, nicht weil ich jetzt Zeit hatte, sondern weil ich für wichtig finde in der höheren Ebene also diesen Durchbruch, was kommt danach, wenn wir die ersten TKIs verordnet haben. Was kommt danach. Ich kenne ja Ihren Plan hier nicht so genau, aber nach meiner Meinung ist es das erste Mal, dass wir über das Danach sprechen und auch etwas in der Tasche haben. Liege ich jetzt falsch? Ich würde das eben aus dem Grunde, weil ich auch klinische Erfahrungen sammeln konnte mit Patienten, die nicht auf das deutsche Versicherungssystem angewiesen waren, – ich weiß nicht, ob das jetzt G-BA-korrekt argumentiert ist –; aber als Arzt möchte ich sagen dürfen, dass ich damit sehr gute Erfahrungen gemacht habe.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich komme gleich noch einmal zu dem Cisplatin, Carboplatin. Nur noch eine Anmerkung zu den Ausführungen, die Sie zu dem Gesamtüberleben gemacht haben. Sie haben ja beschrieben, dass Sie die Daten herangezogen haben, Sie haben auch im Zitat gesagt, die Daten seien für uns schwierig zu berücksichtigen. Das ist gar nicht der Punkt. Wir haben uns das angeschaut. Die Frage ist, was man aus diesen Daten ableiten kann, und Ihre Schlussfolgerungen teilen wir eben nicht, wenn Sie sich diese Daten anschauen. Sie haben so ein bisschen nonchalant in Ihrer Äußerung eben noch fallen lassen, und außerdem stützt das für uns auch noch, dass man aus dem PFS auf das Gesamtüberleben schließen kann. Das hat nun überhaupt nichts damit zu tun. Also wenn Sie aus dem PFS grundsätzlich auf ein Gesamtüberleben schließen wollen, dann müssen Sie eine Surrogatvalidierung machen. Das machen Sie aber nicht, indem Sie einmal zwei Studienarme miteinander vergleichen und dann gleichlaufende Effekte sehen. Möglicherweise sehen Sie nämlich in der nächsten Studie gegenläufige Effekte, und dann haben Sie das PFS devalidiert; das macht ja alles keinen Sinn. Also wenn, dann muss man das auch schon methodisch vernünftig machen.

Ich würde aber gerne noch einmal zu dem Punkt Cisplatin und Carboplatin kommen: Es ist ja so, dass wir hier eigentlich eine Situation haben, die man besser auflösen könnte; das ist das Problem. Sie haben ja glücklicherweise die Zuordnung zu Cisplatin und Carboplatin vor der Randomisierung gemacht. Das ermöglicht erst einmal grundsätzlich, dass man die Cisplatin-Population berücksichtigen konnte. Das ermöglicht aber eigentlich auch, dass wenn man Kriterien zur Auswahl von Carboplatin an die Patienten zu Baseline anlegen würde, eine entsprechende Gruppe bilden könnte; nichts anderes haben wir in der Bewertung ja auch geschrieben. Wenn Sie sich die letzte Bewertung anschauen in einer ähnlichen Situation, die jetzt gerade vom G-BA Anfang August beschlossen worden ist, dann hat das ja auch ein Hersteller gemacht. Er hat also ebenfalls sowohl Cisplatin als auch Carboplatin in die Studie eingeschlossen, Patienten damit behandelt und hat dann für die Carboplatin-Patienten eine entsprechende Kriterienliste angelegt und daraus dann eben diejenigen Patienten herangezogen, die gemäß zum Beispiel der Off-Label-Verordnung in Deutschland auch sachgerecht mit Carboplatin behandelt worden sind. Was man nämlich auch aus dieser Analyse des Herstellers gesehen hat, ist, dass teilweise einfach nur die Gewohnheit des Zentrums bestimmt, ob Carboplatin verwendet wird. Das ist aber keine individuelle Entscheidung. Deswegen meine Frage: Warum haben Sie das nicht gemacht? Können Sie nicht aus Ihren Daten Kriterien anlegen? Sie haben eigentlich die Basisdaten, um eine entsprechende Zuordnung der Patienten aus dem Carboplatin-Arm zu machen, die auch inhaltlich sachgerecht Carboplatin zugeordnet worden sind. Das wäre sehr hilfreich gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Büchner?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ja, für uns ist, wie schon eingangs erwähnt, diese Herangehensweise, die Cisplatinpopulation auszuwerten, ein möglicher Ansatz, sich dem zu nähern. Für uns ist aber gleichwohl die Gesamtpopulation relevant, und für die Gesamtpopulation haben wir ja ebenso auch sämtliche Daten und Auswertungen eingereicht. Das basiert darauf, dass aus unserer Sicht eine vollständige Nutzenbewertung durchzuführen ist. Die Entscheidung für Cisplatin oder Carboplatin ist in diesem Fall eine patientenindividuelle Entscheidung gewesen, die tatsächlich der Arzt auch nach Rücksprache mit dem Patienten und unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Risikofaktoren getroffen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Nachfrage dazu: Sie behaupten also, oder Sie sagen: In dieser Studie gab es nicht ein Zentrum, das durchweg Cisplatin und Carboplatin gegeben hat, weil das üblicherweise dort gegeben wird. Nun der Hinweis: In allen bisherigen Studien ist festgestellt worden, dass es so ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Das, was ich sage, ist, dass für uns die Gesamtpopulation bewertungsrelevant ist aufgrund der Tatsache, dass der Patient vom Arzt individuell in die eine oder andere Therapie eingeschlossen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Kaiser will im Prinzip in die andere Richtung, will ich an dieser Stelle nur sagen. Es mag ja gute Gründe für den OLU geben. Ihm geht es darum, dass es einfacher wäre, die Gesamtpopulation zu betrachten, wenn man eben auch aus den Daten dargelegt hätte, wieso bei einer Patientengruppe von 50 Prozent eben dann hier OLU praktiziert worden ist, wenn das patientenindividuell geprüft worden wäre, ob eben hier entsprechende Voraussetzungen vorliegen. Das war insofern ein eher methodischer Hinweis mit dem Charakter einer Brücke. Wenn man das aus den Daten extrahieren könnte und sagen könnte: In dem Zentrum A wird das gemacht, im Zentrum B wird das gemacht, und wer dahinkommt, der wird entweder mit Carbo oder mit Cis behandelt, dann ist das ein bisschen grobschlächtiger, als wenn man jetzt eine patientenindividuelle Betrachtung zugrunde gelegt hätte. Herr Kaiser, ich hoffe, dass ich da Ihre Intention wiedergegeben habe.

(Herr Dr. Kaiser: Ja!)

Das ist das, was er sagt: Wenn wir eben eine zVT definieren, und wir nehmen einfach die Versorgungsrealität zur Kenntnis, ohne den Versuch zu unternehmen, das im Einzelfall zu reflektieren, dann ist das für uns ein bisschen schwieriger, als wenn man darlegen könnte, dass man das getan hätte. – Jetzt haben wir Frau Müller, Herrn Nell, Herrn Mayer.

Frau Dr. Müller: Doch noch einmal ganz kurz zu der Cis-Carbonplatin-Diskussion, die wir eigentlich schon hinlänglich geführt haben – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie ist doch immer wieder schön, nicht?

Frau Dr. Müller: Wir hatten als zVT in diesem Fall eine Therapie nach Maßgabe des Arztes. Sie haben dargelegt, dass der Arzt in jedem Fall, wenn ich Sie richtig verstanden habe, in allen Zentren die Wahlmöglichkeit hatte, oder ich meine, Herr Kaiser hat ja explizit danach gefragt: Das war so, also es gab keine Zentren, wo es keine Wahlmöglichkeit gab, oder?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ja, in allen Zentren gab es die Wahlmöglichkeit.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch eine Frage zu diesem Thema an Professor Eberhardt und vielleicht auch an Professor Witt, weil Sie ja darauf abgehoben haben, dass Sie im Prinzip auch Cisplatin tendenziell favorisieren würden, aber die Versorgungsrealität sei eine andere. Meine Frage ist jetzt: Also aufgrund der Evidenz gehe ich jetzt noch einmal auf das Cochrane Review 2013 ein. Haben wir, was Herr Wörmann auch ausgeführt hat, beim Overall-Survival tatsächlich keinen Unterschied. Wir haben sogar ein Hazard Ratio von 1,0 hier, wir haben aber natürlich diese höheren Responseraten – das wurde ja auch schon kurz angesprochen – und das unterschiedliche Nebenwirkungsprofil, Cisplatin mehr Übelkeit und Erbrechen, Carboplatin mehr Trombozythopenien und mehr Neurotoxizität. Meine Frage ist: Ihre tendenzielle Favorisierung von Cisplatin beruht die auf den Responseraten?

Herr Dr. Eberhardt: Die beruht zum einen auf jeden Fall – übrigens Dr. Eberhardt, wenn wir hier ganz genau sind, weil wir es vorhin schon einmal hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt nur für das Protokoll: Es spricht jetzt auch Herr Dr. Eberhardt, der trotz des geschäftsleitenden Hinweises erneut seinen Namen nicht genannt hat.

Herr Dr. Eberhardt: Es ist in der Tat so, dass die objektive Remissionsrate signifikant höher war in der Metaanalyse von Azzoli und dass es natürlich bei Patienten, die nur hohen Behandlungsdruck haben, sinnvoller sein kann, in solchen Situationen tatsächlich mit einer cisplatinhaltigen Kombination zu behandeln, zumal es auch eine Subgruppenanalyse in dieser Metaanalyse gab, die aber ungeplant war, wo in der Kombination mit neueren Medikamenten, also zum Beispiel Pemetrexed, Vinorelbin und Taxan, auch ein PFS-Benefit nachweisbar war. Es ist halt so: Die Erfahrungen, wenn man viele Patienten behandelt, wir wissen das auch: Diese Diskussion ist auch aufgemacht worden bei den lokal fortgeschrittenen Lungentumoren im Stadium III, auch da kämpfen wir momentan gegen das Carboplatin, weil in Amerika sich das durchgesetzt hat, auch hier Carboplatin zu geben. Wir wissen aber, dass zum Beispiel in der adjuvanten Therapiesituation 5 bis 10 Prozent je nach Studie mehr Patienten geheilt sind, die Cisplatin kriegen. Das ist so ein bisschen der Hintergrund auch als Kliniker da manchmal die Entscheidung zu treffen, eher auch für Cisplatin, aber es ist richtig, dass die Versorgungsrealität leider in Deutschland eine andere ist, und das muss ich auch einfach zugeben. Vielleicht eine Bemerkung noch: Ich will nicht schulmeisterhaft klingen; aber ich habe schon einmal an dieser Stelle hier gesagt, weil ich auch Mitglied im Staging-Committee der IARC bin, dass wir hier über lokal fortgeschrittene Tumoren reden; die haben hier gar nichts zu suchen. Das ist ein Relikt, das kommt aus der Zeit von vor 15 Jahren, weil das Stadium IIIb lokal fortgeschritten, das waren die Patienten mit Pleuraerguss. Das ist jetzt ein Stadium IVa, und zwar auch schon seit zehn Jahren bei der letzten Staging-Klassifikation. Das hat sich hier durchgeschleppt, interessanterweise sogar bei den Zulassungsbehörden und in allen Situationen. Wir reden über Stadium IV und das sind fortgeschrittene nichtkleinzellige Lungenkarzinome.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt, da sehen Sie, wie beeindruckend Ihr altes Staging war, dass sich das so lange gehalten hat. Frau Müller, Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Nur noch einmal zur Bestätigung: Also Sie sehen einfach Vorteile beim PFS und bei der Responserate. Ich gebe jetzt wieder, wie ich das verstanden habe. Bei der Responserate und beim PFS Benefit bei einer bestimmten Subgruppenanalyse, wollen wir einmal so sagen, aber nicht beim Overall-Survival insgesamt. Ich frage nur deshalb, weil Cisplatin ja eher – ich sage es einmal plakativ – Nachteile bei der Safety hat. Wenn wir das Gesamtüberleben angucken, gucken wir uns ja an, was möglicherweise schnelleres Ansprechen möglicherweise an Benefit bringt, das ist ja auch eine lange Diskussion hier, und andererseits können ja Nachteile bei der Safety auch zum früheren Tod führen. da sieht man ja wirklich unserer Kenntnis nach in wirklich sehr großen Untersuchungen mit vielen RCTs mit über 5.000 Patienten tatsächlich keinen Unterschied. Vielleicht können Sie dazu noch einmal was sagen. Ein Drittel der Ärzte haben sich ja für Cisplatin hier entschieden; vielleicht waren das die Patienten, die sozusagen Bedarf an einem möglichst schnellen Ansprechen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt, dann Herr Witt und Herr Wörmann noch einmal.

Herr Dr. Eberhardt: Ja, vielleicht muss man in dem Zusammenhang sagen, dass es natürlich so ist, dass wir heute andere Patienten behandeln als vor 15 Jahren. Wir behandeln heute vielmehr ältere Patienten mit vielmehr Komorbiditäten. Ich glaube, ich habe das an gleicher Stelle auch schon einmal gesagt: Ich habe jetzt hier kaum noch einen Patienten, der nicht mindestens zehn Zusatzmedikamente hat, kardiale, pulmonale, zur Behandlung von COPD usw. oder Diabetes. Das heißt erstens: Die Patientenpopulation hat sich aufgeweitet; wir behandeln vielmehr Patienten, und das spiegelt sich natürlich daran wider, und es wird vielmehr ambulant behandelt in den Praxen, und das spiegelt sich da-

ran wider, dass wir andere Patienten behandeln, dass hier einfach eine Migration stattgefunden hat und es vielmehr Carboplatintherapien gibt. Letztlich von der Evidenzseite haben Sie absolut recht: Es gab keinen Overall-Survival-Benefit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht ergänzend noch Herr Professor Witt, dann Professor Wörmann. Ich will nur zu einer Bemerkung, die Sie eben so beiläufig hatten fallen lassen, Herr Professor Witt, noch einen Satz fürs Protokoll sagen: Sie hatten eben, glaube ich, so flapsig formuliert, ohne das, glaube ich, mit einem tieferen Sinn erfüllt wissen zu wollen, dass es Patienten gebe, die auf GKV-Versorgung angewiesen seien. Ich sage ausdrücklich, dass wir alle hier gemeinsam davon ausgehen, dass die Patienten, die auf GKV-Versorgung im Bereich der Onkologie angewiesen sind, sehr gut versorgt werden, und ich unterstelle nicht, dass Sie damit irgendwie eine Wertung zum Versorgungsstandard verbunden haben. Ich will es nur noch einmal fürs Protokoll richtigstellen, weil ich das so mitbekommen hatte, und das will ich einfach nicht so stehen lassen. Aber jetzt zur Frage, Herr Witt.

Herr Prof. Witt (DGP): Ich meine damit internationale Patienten. Das hat nichts mit Deutschland zu tun, also internationale Patienten, die gar nicht unseren Teil des Versorgungssystems tangieren, damit das glasklar ist. Das ist vielleicht missverständlich gewesen, räume ich ein. Wir sind doch das Orakel von Delphi, dass wir eine Platindiskussion haben von einem alten Medikament; aber die Dinge sind eben komplexer geworden. Wir haben nicht nur einen demografischen Wandel, wir haben auch einen Interaktionswandel durch die Multimorbidität, und das alles veranlasst doch den Arzt und das kann ja jeder nachvollziehen, auch wenn er sich bis in die eigene Betroffenheit dabei jetzt einmal stellt, dass er dann natürlich auch wieder induziert, dass er vielleicht das weniger nebenwirkungsreiche Carboplatinpräparat bekommt, sodass sie also gar nicht als Arzt immer Herr des gesamten Prozedere sind, sondern dass ist ja alles mit dem Patienten, und so kommt das zustande. Nichtsdestotrotz ist es mit der Datenlage so, und da bin ich völlig bei dir, und das hat ja auch Professor Wörmann sehr schön erklärt: Niere und Blutbild, wenn man weiß, da könnte was kommen, bei Alt und Krank wird das eher kommen als bei Jung und Gesund, dann wird man dann eher auf das Carboplatin gehen und insofern aber die Ergebnisse, wenn man es wirklich hart haben will und wenig dagegenspricht, wird der Arzt immer geneigt sein, zu beraten bezüglich Cisplatin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):Herr Wörmann, ergänzend, und dann Herr Mayer.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn sich der Unterausschuss entscheidet, grundsätzlich sehr schwerpunktmäßig PFS und Remissionsrate als Endpunkte hier zu bewerten, dann würden wir auch einmal in die Metaanalysen reingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell und dann Herr Mayer.

Herr Dr. Nell Ich habe auch noch eine Frage zu Carboplatin, und in der Studie gab es doch eine Dosierung auf AUC 5,0. Wenn ich jetzt aber in die Anlage 6 der Arzneimittelrichtlinie schaue, dann ist es halt 6,0 Area under the Curve. Das wäre ja für mich die Frage nach der korrekten Dosierung des Carboplatins. Die weitere Frage, die mir jetzt in den Sinn gekommen ist nach Ihren Ausführungen, ist dass die Patienten jetzt doch multimorbider sind, auch älter sind. Wir haben in der AURA3-Studie Patienten mit ECOG Performance-Status 0 und 1. Da wäre für mich die Frage: Sind das die Patienten in der Realität, und wie sähe es mit einer Übertragbarkeit auf höhere ECOG Performance Status aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt: Ich glaube, diese Unterscheidung zwischen AUC 5 und AUC 6 liegt daran, dass es ja hier um eine Second-line-Studie ging, schon vor TKI. In dieser Situation ist man gewillt, dann eher auf über AUC 5 zu gehen als auf über AUC 6, was man in der absoluten First-line-Situation in der überhaupt keine Vorbehandlung vorher gemacht wurde, dann noch machen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Übertragbarkeit? Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Ergänzung dazu ist: Adjuvant würden wir Carboplatin AOC 6 machen wollen, First-line, wenn möglich AOC 6, Secondline zurückhaltender eher AOC 5, und wir haben zurzeit keine Hinweise, dass es einen Unterschied macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann zweite Frage: ECOG 0 und 1, Übertragbarkeit. Wer möchte dazu? – Herr Nell hat eben noch gesagt, dass in der Studie eben vorwiegend Patienten mit ECOG 0 und 1 eingeschlossen seien, während wir die im realen Behandlungskontext anders haben.

Herr Dr. Nell: Das wird oft zusammengefasst, weil man damit ja zum Ausdruck bringt, dass man Patienten hat, die weniger Symptome haben und weniger von der Krankheit klinisch beeinflusst sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben das beim letzten Mal diskutiert in einem Verfahren jetzt Anfang August in der Entscheidung, die ECOG 0, 1 und 2 zusammenfasst. Das Problem mit dem ECOG-Stadium ist: Was ist der Grund des schlechten ECOG-Stadiums? Wenn wir einen Patienten mit einem ECOG-Stadium aufgrund einer Lungenkarzinombedingten Symptomatik haben, die wir mit Osimertinib gut in den Griff kriegen, würden wir den Patienten mit ECOG 2 behandeln. Wenn wir Patienten haben mit einem ECOG-2-Stadium, weil der eine Parästhesie oder vielleicht eine Hemiplegie hat oder so etwas, bettlägerig ist und dann auch noch ein Lungenkarzinom hat, würden wir uns völlig anders verhalten. Es ist für uns schwierig mit dem ECOG 2, das haben wir schon öfter auch so kommentiert. Wir differenzieren inzwischen, ob das krankheits- oder komorbiditätsbedingter ECOG 2 ist. ECOG 2 würde ich auf Lungenkarzinom – – Natürlich würden wir den behandeln wollen, auch wenn wir dadurch ein besseres Stadium kriegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, jetzt habe ich Herrn Mayer und dann Frau Müller.

Herr Dr. Mayer: Ich habe jetzt die letzte Carbo-Frage vielleicht noch einmal an Herrn Wörmann: Unabhängig davon, ob jetzt die Realität so ist oder nicht so ist, dass es in dieser Studie keine Zentren gab, die ausschließlich Cis- oder Carboplatin eingesetzt haben, vielleicht stellt sich in einer anderen da noch mehr Wahrheit dar, wir hatten ja schon Studien, wo es so war. Wie stellen Sie sich denn dann die Studiensituation vor, wenn, wie Sie selber gesagt haben, eigentlich Kriterien existieren, die den Einsatz von Cis- oder Carboplatin patientenindividuell rechtfertigen? Wie läuft es in so einem Zentrum, das ausschließlich Carbo- oder Cisplatin in seiner Anwendung anbietet? Ist dann die Rekrutierung eingeschränkt, sprich, die Patienten werden weggeschickt, die sozusagen für Cisplatin geeignet wären, aber halt einfach nur Carboplatin im Zentrum verfügbar ist? Also wie würde es in der Studienrealität laufen, wenn ein Zentrum, wie gesagt aus irgendwelchen Gründen, ausschließlich das eine oder andere hernimmt und dann wie gesagt, der Patient aber eigentlich eingeschlossen werden könnte oder auch nicht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Diese Frage geht wirklich nicht an mich; das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Also ich bin in der Charité auch tätig da. Wir gucken genau nach diesen Kriterien, wir haben beides im Portfolio, die Schwestern können mit beidem umgehen, es gibt Erfahrungen mit Carbo- und Cisplatin, und so werden die Kriterien gemacht. Wenn es in den Studien andere Zentren gibt, müssten es andere beantworten.

Herr Prof. Witt (DGP): Ich kann es mir kaum vorstellen, dass das so reglementiert ist, dass man nur das oder das – – Also, da können wir unter die Schreibtischplatte der Schwester einen Zettel legen: „zur ärztlichen Entscheidung“.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff, versuchen Sie, die Versorgungsrealität in allen Zentren dieser Republik dann eben jetzt einmal zu erläutern. Wir haben gerade gehört, dass es bei Herrn Wörmann anders ist, wir haben gehört, dass es bei Herrn Witt anders ist. Gibt es welche, wo ein Monopol, eine einseitige Vorfestlegung erfolgt ist oder nicht?

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Wenn wir Studien aufsetzen, das sind ja multinationale Studien, multizentrische Studien, dann wählen wir die Zentren nicht danach aus, ob sie jetzt nur Carboplatin oder nur Cisplatin einsetzen, sondern wir gehen davon aus, dass diese Zentren oder die Investigatoren entsprechend die Patienten individuell behandeln. Wie eben schon dargestellt, war es ja hier so, dass jeder Arzt die Möglichkeit hatte, zu entscheiden, und das war vor der Randomisierung, ob der Patient Cisplatin oder Carboplatin bekommen soll, wenn er in die Chemotherapiegruppe randomisiert wird. Deshalb müssen wir davon ausgehen, dass beides in jedem Zentrum zur Verfügung gestanden hat und dass dann eben individuell entschieden wurde. Aber wir können halt auch nicht prüfen, oder wir prüfen nicht vor einer Studie die Behandlungsrealität in den einzelnen Zentren.

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

Herr Dr. Eberhardt: Jetzt haben wir wieder so lange über Cisplatin und Carboplatin diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist doch immer wieder schön, oder?

Herr Dr. Eberhardt: Es ist immer wieder schön, auch wenn da keine Einigung kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es vergessen, aber jetzt haben wir wieder ein Update, ist doch gut.

Herr Dr. Eberhardt: Nichtsdestotrotz möchte ich noch einmal klar darauf hinweisen – das haben wir in der letzten Anhörung ja auch schon besprochen –, dass hier diese Wirksamkeit am ZNS auch ein protektiver Effekt von einem Medikament ist. Ich bleibe dabei, Wir haben das tatsächlich früher nicht geglaubt, weil wir aus der Chemotherapie wissen – – Es gibt einen Spruch: Alles das wirkt im Gehirn, was auch peripher wirkt, das heißt, Chemotherapie, wenn ich eine Metastase habe, die ich im CT oder im MRT sehe, wenn ich Chemotherapie gebe, dann wirkt die auch im Gehirn. Wenn ich aber nichts sehe im MRT oder im CT, dann wirkt da auch nichts. Diese protektiven Effekte sind bei der normalen Chemotherapie nicht da, und hier haben wir jetzt Medikamente, zum ersten Mal, das sind die ersten zwei Medikamente, die diesen protektiven Effekt zeigen, das ist bei Osimertinib auch der Fall. Man kann sehr schön sehen, dass das kumulative Risiko der Hirnmetastasierung bei den Patienten, die primär keine Hirnmetastasen haben, signifikant geringer ist. Das ist ein Alleinstellungsmerkmal. Ich sagte es bereits: Das ist der Grund, warum wir Jahrzehnte gebraucht haben, um beim Kleinzeller mit der Ganzhirnbestrahlung zu experimentieren und hinterher das in die Standards hineinzunehmen, weil da nämlich auch die Chemotherapie keinen protektiven Effekt hat. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Das ist ein Alleinstellungsmerkmal.

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

Frau Dr. Müller: Ich wollte genau bei dem Punkt gerade auch noch einmal einhaken, weil wir jetzt sehr lange über Off-Label oder Nicht-Off-Label von Carboplatin diskutiert haben und wenig über die Ergebnisse hier. Meine Frage war auch an DGHO oder auch an Sie, eben noch einmal genau zu dem, was Sie eben angesprochen haben, wie Sie aus klinischer Sicht eben die Wirksamkeit bei dem

ZNS beurteilen, vor dem Hintergrund, um das noch einmal zu sagen, dass das IQWiG ja, wenn ich das richtig verstanden habe, in der Gesamtpopulation, nicht in der Teilpopulation, die das IQWiG ebenfalls angesehen hat und im Anhang dargestellt hat, also dargestellt wurden ja die Ergebnisse, eine Effekturnkehr gesehen hat. Das heißt, einen positiven Effekt, von der Effektrichtung her eben bei Patienten, die zu Studienbeginn keine ZNS-Metastasierung hatten – darum geht es bei dem protektiven Effekt, denke ich – und bei Patienten, die bereits metastasiert waren, im Zentralnervensystem eine Effekturnkehr. Vielleicht könnten Sie dazu aus Ihrer Sicht noch einmal was sagen.

Herr Dr. Eberhardt: Der protektive Effekt kann ja nur beurteilt werden in der Gruppe der Patienten, die primär keine Hirnmetastasierung haben. Das ist die Gruppe, die primär auch mit den bildgebenden Verfahren nachgewiesenermaßen keine Hirnmetastasen hat. Wenn ich diese Gruppe ansehe, dann könnte ich protektive Effekte überhaupt sehen. Bei den anderen kommen ja auch die Probleme dazu, dass Interaktionen mit Therapie stattfinden. Es gibt ja viele Situationen, wenn Hirnmetastasen da sind, dann wird zwar das Medikament gegeben, aber dann wird man zusätzlich ab irgendeinem bestimmten Zeitpunkt auch noch Strahlentherapie, Stereotaxie, Ganzhirnbestrahlung dazugeben. Das ist mit Sicherheit eine Interaktion, die man dann nicht so einfach außer Acht lassen kann, und das wird sehr kompliziert. Ich glaube, dass da das in dieser Population, die primär die Hirnmetastasen hatte, nicht so zu sehen ist, das liegt an dieser Heterogenität und auch an den Interaktionen. Ich würde mich da eher auf die Gruppe beziehen, die primär keine hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns in unserer Stellungnahme sehr zurückgehalten bezüglich dieser ZNS-Metastasenbeurteilung. Ich bin wirklich überzeugt davon, dass Studien bei ZNS-Malignomen anders aufgelegt werden müssen, das sind diese RANO-Kriterien, die dafür geeignet sind. Die Neuroonkologie hat alte Kriterien aufgelegt, da ist eine eigene Skala für Lebensqualität, eine eigene Skala für neurologische Symptomatik aufgelegt worden; ich glaube, wenn das ein Schwerpunkt einer Studie wäre, müsste sie anders aufgesetzt werden. Deswegen haben wir uns so zurückgehalten, wir finden es schwierig, hier einfach etwas herauszuziehen, was eigentlich nicht wirklich dieser besonderen Gruppe dann auch gerecht würde. Deswegen sind wir so leise. Wir finden die Daten beeindruckend, auch für den protektiven Effekt, aber für eine Schlussfolgerung hätte es, glaube ich, ein anderes Instrumentarium erfordert, wenn man solche PROs beurteilen würde.

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

Frau Dr. Müller: Ich sehe das jetzt so, an die DGHO gerichtet, dass Sie an dem, was hier auch beobachtet wurde in der Gesamtpopulation vom IQWiG dieser Effekturnkehr nicht so eine große Bedeutung beimessen, einfach weil die Studie darauf nicht ausgerichtet wurde, das zu zeigen. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genauso ist es. Ich glaube, gerade bei den ZNS-Malignomen, das ist eine komplett eigene Gruppe eigentlich. Das geht schon los mit der Einverständnismöglichkeit dazu, ob man die selektioniert, es geht darum, wie man die Patienten betreut: Wird die neurologische Symptomatik überwacht, methodisch und vonseiten der Lebensqualitätskriterien, es ist ein eigenes Gebiet geworden seit den letzten 10-15 Jahren. Deswegen halten wir uns so zurück, weil das hier nicht eingesetzt wurde.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich kann das erst einmal alles nachvollziehen. Es ist nicht nur so, dass man im Gesamtüberleben diesen Effekt sieht, sondern dass man das auch in der Lebensqualität sieht, im globa-

len Gesundheitsstatus, genau in der gleichen Effektrichtung. Wir haben es ja deswegen nur für die Gesamtpopulation dargestellt, weil die Daten für die Teilpopulation im Dossier nicht vorgelegt worden sind. Sie sind auch mit der Stellungnahme nicht vorgelegt worden, obwohl wir darauf hingewiesen hatten. Noch einmal: Ich kann das nachvollziehen mit der Ausrichtung darauf, wir haben ja auch in der vorherigen Anhörung darüber gesprochen, da muss man sich natürlich nur fragen, was man dann aus bestimmten Daten von Studien, die da eben nicht darauf ausgerichtet waren, die dann vielleicht aber negativ ausfallen, dann vielleicht auch nicht lesen kann. Also da muss man eben so ein bisschen konsistent auch in der Argumentation sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. Weitere Fragen? – Ergänzend, Herr Mühlenhoff.

Herr Mühlenhoff (AstraZeneca): Vielleicht kann ich auch noch einmal kurz dazu Stellung nehmen. Wir müssen ja wirklich unterscheiden zwischen den Patienten, die keine Hirnmetastasen zu Beginn hatten, und die, die welche hatten. Die Fachgesellschaften haben eher über diese Patienten geredet, die eben am Anfang keine hatten, und da sehen wir eben, dass unter der Chemotherapie 15 Prozent der Patienten Hirnmetastasen entwickelt haben, während unter Osimertinib 5 Prozent Patienten Hirnmetastasen im Laufe der Studie entwickelt haben. Also da ist ein Unterschied zu erkennen. Herr Kaiser hat vor allem über die Subgruppenanalyse der Patienten gesprochen, wenn ich das richtig verstanden habe, die von Beginn an eine Hirnmetastase hatten. Das ist eine relativ kleine Gruppe in dieser Studie, die Datenreife ist auch noch nicht so weit fortgeschritten, und wenn man sich eben anguckt, dass die Kurven sich schneiden, und man relativ viele Zensierungen hat, dann ist es relativ schwierig, zum jetzigen Zeitpunkt bei dem Endpunkt Overall Survival hier eine Schlussfolgerung zu ziehen. Wir haben auch in der heute Morgen schon erwähnten FLAURA-Studie wieder diese Effekte gesehen, dass eben Patienten mit Hirnmetastasen einen deutlichen Benefit von dem Osimertinib hatten, sodass wir hier davon ausgehen, dass das kein statistisch signifikanter negativer Effekt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt haben wir Fragen von Frau Bickel, Frau Müller. Ach so, Herr Wörmann ergänzend dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist eine andere Bemerkung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ach so, dann machen wir – Sie haben ein neues Thema? – Dann nehmen wir anschließend Frau Müller dazu, dann Herr Wörmann, Frau Bickel.

Frau Dr. Müller: Noch einmal eine Rückfrage an Sie, Dr. Mühlenhoff, zu dem, was Sie eben ausgeführt haben. Sie sehen das so, dass das praktisch ein zufälliger Effekt ist, aufgrund der kleinen Subgruppe von Patienten mit ZNS-Metastasen Beginnen? Habe ich das richtig verstanden? – Und wenn, könnten Sie vielleicht noch einmal etwas dazu sagen? Oder beides ist ja eine Effektkkehr in dem Fall, was da vom IQWiG gesehen wurde, und Sie denken einfach: Die Gruppe ist so klein, dass es –

Herr Mühlenhoff (AstraZeneca): Genau, das ist eine relativ kleine Gruppe der Patienten, die Hirnmetastasen haben, und wenn wir dann eben angucken, wie viele Overall-Survival-Ereignisse sind in dieser Subgruppe schon eingetreten, dann sind das relativ wenige. Die genaue Zahl: 11 Patienten versus 32 Patienten, weil auch eine Reihe von Zensierungen noch – Genau, deshalb gehen wir davon aus, dass das ein zufälliger Effekt ist.

Frau Dr. Müller: Zu kleine Patientengruppe, viele Zensierungen. Ja, gut, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu möchte Herr Kaiser eine einschränkende Bemerkung machen, unterstelle ich.

Herr Dr. Kaiser: Genau. Je kleiner die Gruppe, umso schwieriger ist es überhaupt, eine Interaktion nachzuweisen. Der Test hat eine sehr geringe Power, also das Argument kann ich gar nicht nachvollziehen. Das steckt ja in dem Test mit drin und in der Unsicherheit. Noch einmal: Sie sehen diese Effektmodifikation auch beim globalen Gesundheitsstatus in genau der gleichen inhaltlichen Richtung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, dann Frau Bickel.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte schon noch in die Zusammenfassung mit hineingeben, dass die Situation im letzten Jahr für uns nicht ganz einfach war mit diesem Präparat. Dadurch, dass es nicht zugelassen war, war es relativ aufwendig, über internationale Apotheken das Präparat überhaupt hereinzuholen; das sage ich jetzt auch für das Protokoll positiv: Der MDK der Krankenkassen hat hier geholfen, indem sie das für uns zugestimmt haben, wenn der Arzt das rezeptiert hat, sodass es im Wesentlichen aus Italien importiert werden konnte. Das ist ein bisschen ärgerlich, auch deswegen, wenn jetzt herauskommt, dass diese sehr große Phase-II-Studienbasis exakt in der Phase III jetzt reproduziert wurde. Das heißt: Wir haben jetzt im letzten Jahr eigentlich keine elementaren neuen Ergebnisse bekommen, es kommt dasselbe heraus in der Remission, dasselbe in dem progressionsfreien Überleben; aber wir haben ein Jahr verloren, was die Versorgung angeht. Das ist nicht günstig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Eberhardt.

Herr Eberhardt: Nur eine minimale Ergänzung: Es war das MDK-Kompetenzzentrum Düsseldorf, das sich hier wirklich extrem positiv und in der Sache für die Patienten und für die Behandlung der Patienten eingesetzt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, aber wir hätten das Lob doch auf den MDK insgesamt übertragen können, zumal das hier das Kompetenzzentrum ist. Wir nehmen also zu Protokoll, dass der Medizinische Dienst der Krankenversicherung eben hier für eine adäquate und angemessene Patientenversorgung Sorge getragen hat und damit Unzulänglichkeiten und Behandlungssirrationalitäten abgewandt hat, also sind wir doch alle trotz des verlorenen Jahres von Herrn Wörmann in der Behandlungspraxis glücklich und zufrieden und können uns wieder der Nutzenbewertung zuwenden und der Frage von Frau Bickel. – Bitte schön.

Frau Bickel: Das war genau eigentlich auch meine Frage. Ich möchte einfach wissen: Sie sind jetzt aber wieder auf dem Markt. Also, weil sie ja vom Markt gegangen sind, aber sie sind jetzt wieder auf dem Markt in Deutschland. – Immer noch nicht?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Das Produkt ist noch nicht wieder auf dem Markt und wir bemühen uns, zum Ende des Jahres das Produkt wieder einzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel.

Frau Bickel: Da habe ich jetzt eine Nachfrage: Sie warten jetzt erst die Preisverhandlungen ab, um das Produkt dann wieder auf den Markt zu bringen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe das jetzt nicht verstanden.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Die Antwort war Nein. Wir warten nicht die Preisverhandlungen ab. Wir werden so schnell wie möglich zum Ende des Jahres das Produkt wieder einführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben gesagt: Nein, Sie warten nicht die Preisverhandlungen ab, Sie prüfen unabhängig von den Erstattungsbeitragsverhandlungen, um die es geht.– Weitere Fragen, Anregungen, Wünsche? – Keine? – Wollen Sie noch einmal kurz zusammenfassen, Frau Büchner, was sich hier so im letzten Stündchen ergeben hat? Aber Carbo und Cis, ganz kurz. Sagen Sie

einfach: Die Behandlungsrealität ist eine andere, als sie jetzt in der gesetzlichen Situation OLU und so dargestellt ist. Und dann haben wir die Diskussion schon einmal gepackt.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Dem kann ich mich wohl anschließen. Wir sehen daraus folgernd eben die Gesamtpopulation als bewertungsrelevant, und ich möchte noch einmal unterstreichen, dass wir hier einen Wirkstoff haben, der eben aus unserer Sicht einen Überlebensvorteil zeigt, der eben auch in der Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens zu berücksichtigen ist. Noch einmal: Wir bemühen uns, dieses Produkt schnellstmöglich wieder in den deutschen Markt einzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung für die Frage- und Antwortrunde jetzt hier in der letzten Stunde. Wir werden das natürlich alles zu wägen und zu werten haben und in unsere Entscheidung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Die nächste haben wir, glaube ich, erst um 13 Uhr. Dann würde ich diese Sitzung jetzt unterbrechen bis 13 Uhr, wir müssen zwar zu dem ersten noch ein kurzes Thema diskutieren, aber Sie sind ja nachher auch noch da, Herr Kaiser? – Okay. Dann machen wir jetzt Pause bis 13 Uhr; ich wüsste nicht, wen wir in der Zwischenzeit noch anhören könnten. Oder wollen Sie noch zu was anderem angehört werden? Dann bleiben Sie hier, dann machen wir das noch und dann sehen wir uns um 13 Uhr wieder hier. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.14 Uhr