

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Osimertinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. November 2018  
von 11:00 Uhr bis 12:16 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Bergner  
Herr Ikenberg  
Frau Fimm  
Herr Heidenwag

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

Herr Dr. Griebisch  
Herr Dr. Henschel

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

Frau Dr. Senin  
Herr Dr. Wagner

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Jakovac  
Herr Scheer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Herr Dr. Bernhardt  
Frau Dr. Marx

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

Herr Dr. Csintalan  
Frau Schmidt

Angemeldeter Teilnehmer von der **Thoraxklinik Heidelberg:**

Herr Dr. Bischoff

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

Herr Dr. Eberhardt  
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Grohé

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren Osimertinib zur Erstlinienmonotherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR-Mutationen. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Oktober 2018, die Sie kennen und zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologische Onkologie Stellungnahmen abgegeben hatten, dann die DGP, also die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, sowie Herr Dr. Bischoff, darüber hinaus die Unternehmen Pfizer, Boehringer Ingelheim, Lilly, Roche, MSD und Medac sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss heute für unser Protokoll wieder wie üblich die Anwesenheit feststellen. Für Astra müssten Herr Dr. Bergner, Herr Ikenberg, Frau Fimm und Herr Heidenwag da sein – jawohl –; von den Fachgesellschaften müsste Herr Dr. Eberhardt für die DGHO da sein – jawohl. Herr Wörmann fehlt noch. Kommt er noch nach, oder?

(Zuruf: Er steht mit dem Fahrrad im Stau!)

– Mit dem Fahrrad im Stau, ja, genau. Oder es war ihm zu kalt; das kann auch sein. – Weiter müsste Herr Professor Grohé für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin da sein – jawohl –, dann Herr Dr. Bischoff von der Thoraxklinik Heidelberg – jawohl –, Herr Dr. Griebisch und Herr Dr. Henschel für Boehringer – jawohl –, Frau Dr. Senin und Herr Dr. Wagner für Lilly – ja –, Herr Dr. Erdmann für Medac – ja –, Herr Jakovac und Herr Scheer für MSD – jawohl –, Herr Dr. Bernhardt und Frau Dr. Marx für Pfizer – jawohl – sowie Herr Dr. Scintalan für Roche – jawohl – und Herr Dr. Rasch für den vfa. Es müssten alle aufgerufen sein, die im Raum sind. Herr Wörmann fehlt nach wie vor; wir werden das nachhalten, wann er kommt.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bitte das Mikrofon und nennen Sie, bevor Sie sich äußern, entsendendes Unternehmen oder Gesellschaft. Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zur Einführung geben.

Vorweg will ich nur schon sagen, dass uns interessieren würde, jetzt gerichtet an den pharmazeutischen Unternehmer, warum eine vom Statistischen Analyseplan abweichende MMRM-Auswertung der EORTC-Fragebögen bei den Endpunkten Symptomatik und Lebensqualität erfolgt ist. Das wäre ein Diskussionspunkt.

Von den Klinikern hätte ich gleich nachher gern ein paar Auskünfte zur Frage der zulassungskonformen Einnahme des Komparators Erlotinib: Wie wichtig ist aus ihrer Sicht ein expliziter Hinweis im Studienprotokoll auf die Art der Anwendung der Studienmedikation, damit diese in der Studie auch wirklich zulassungskonform eingesetzt wird? Hierzu haben wir zwei, drei kritische Anmerkungen. Weiter würde mich interessieren, wie Sie die Wirksamkeit von Osimertinib bei seltenen aktivierenden EGFR-Mutationen beurteilen: Sind die Daten aus der Studie FLAURA auf diese extrapolierbar oder nicht? Das ist, glaube ich, ein ganz wichtiger Punkt.

Aber zunächst einmal gebe ich das Wort an den pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Ikenberg, Sie haben das Wort.

**Herr Ikenberg (AstraZeneca):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Liebe Mitglieder des G-BA! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, heute Stellung zu beziehen. Wir sind heute hier mit Herrn Dr. Bergner und Frau Fimm aus der Medizin sowie Herrn Heidenwag aus dem Be-

reich Marktzugang. Mein Name ist Robert Ikenberg; ich bin bei AstraZeneca für den Bereich Marktzugang Onkologie zuständig.

Das vorliegende Verfahren zu Osimertinib betrifft das seit Juni 2018 neu zugelassene Anwendungsgebiet für die Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten NSCLC bei Patienten mit aktivierenden Mutationen des EGFR. Wie in unserem Dossier dargelegt und wie vom IQWiG bestätigt, bestehen für Osimertinib im vorliegenden Anwendungsgebiet ausschließlich positive Effekte. Es lässt sich aus unserer Sicht daher ein beträchtlicher Zusatznutzen von Osimertinib für die gesamte Patientenpopulation ableiten. Vor diesem Hintergrund möchte ich einleitend auf folgende Punkte eingehen: die Situation, in der sich die Patienten befinden, relevante Therapieziele und wie diese durch Osimertinib erreicht werden können, die zulassungskonforme Verabreichung von Erlotinib und abschließend das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens.

Was charakterisiert also das lokal fortgeschrittene oder metastasierte NSCLC, und was bedeutet das für die betroffenen Patienten? Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ihres Lungenkarzinoms befinden sich etwa 70 Prozent der Patientinnen und Patienten bereits in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Aufgrund einer undifferenzierten und nur schwach ausgeprägten Symptomatik zu Krankheitsbeginn, zum Beispiel Husten oder Brustschmerzen, werden die Patienten typischerweise erst in diesen späten Stadien diagnostiziert. Das Tumowachstum ist dann weit fortgeschritten, und es ist häufig zu Metastasierungen in anderen Organen gekommen. Wir sprechen daher beim lokal fortgeschrittenen und metastasierten NSCLC im Allgemeinen von einer palliativen Therapiesituation. Das heißt, die Erkrankung gilt in diesem Stadium gemeinhin als nicht mehr heilbar. Innerhalb von fünf Jahren nach Erstdiagnose versterben über 90 Prozent der betroffenen Patienten.

Für die Patienten geht es in dieser Therapiesituation somit vor allem um die Verlängerung der Überlebenszeit bei einer gleichzeitig möglichst geringen Belastung durch Nebenwirkungen und einer möglichst guten Lebensqualität. Osimertinib erreicht eben diese Ziele, und dies deutlich besser als die bisher zugelassenen EGFR-TKI der ersten und zweiten Generation. Maßgeblich hierfür ist der spezielle und hoch effektive Wirkmechanismus von Osimertinib. Zum einen verhindert Osimertinib die häufigste detektierbare Resistenzmutation, die unter den TKI der ersten und zweiten Generation auftritt, die sogenannte T790M-Mutation; dies trägt dazu bei, dass die Patienten länger ansprechen. Zum anderen hat Osimertinib eine wesentlich niedrigere Bindungsaffinität zur Wildform des EGFR, und dies führt zu deutlich weniger Nebenwirkungen.

Unter Osimertinib zeigt sich ein verlängertes Gesamtüberleben bei einer statistisch signifikanten Reduktion des Sterberisikos um 37 Prozent. Darüber hinaus ist hervorzuheben, dass wir unter Osimertinib nahezu eine Verdoppelung des medianen progressionsfreien Überlebens auf über 19 Monate sehen. Gerade in dieser palliativen Therapiesituation ist eine solch deutliche Verlängerung aus unserer Sicht patientenrelevant.

Besonders bemerkenswert ist, dass wir uns diese Wirksamkeitsvorteile nicht durch Nachteile in der Sicherheit oder Verträglichkeit erkaufen. Im Gegenteil, wir sehen bei den Nebenwirkungen ausschließlich positive Effekte. Diese ergeben sich aus unserer Sicht für alle Patienten, das heißt unabhängig vom Geschlecht. Vorteile bestehen insbesondere bei den unerwünschten Ereignissen der Grade CTCAE 3 und höher. Gerade bei den TKI-spezifischen Nebenwirkungen, das heißt Nebenwirkungen der Leber und der Haut, treten unter Osimertinib bedeutend seltener, signifikant seltener Ereignisse auf. Bei den patientenberichteten Endpunkten wurden in der Studie anhand des etablierten Fragebogens EORTC die Ergebnisse erhoben. Die in Dossier und Stellungnahme eingereichten Auswertungen zeigen ein umfassendes und konsistentes Bild. Osimertinib zeigt eine zu den Standard-TKI vergleichbare und gute Lebensqualität sowie Symptomatik. Der Stellenwert von Osimertinib

spiegelt sich auch in den aktuellen nationalen und internationalen Leitlinien wider. So ist Osimertinib auch in der Onkopedia-Leitlinie als Therapiestandard empfohlen.

Der vom IQWiG geäußerten Mutmaßung, dass durch die Protokolländerung die gemäß Zulassung vorgesehene Nüchtereinnahme von Erlotinib nicht mehr sichergestellt sei, können wir nicht folgen. An der zulassungskonformen Einnahme von Erlotinib besteht aus mehreren Gründen kein Zweifel.

Erstens. Über die gesamte Studiendauer hinweg war die Fachinformation bindend. In sämtlichen Protokollversionen wurde explizit auf die Einhaltung der Dosierungsvorgabe der Fachinformation hingewiesen.

Zweitens. Die Protokolländerung ergab sich durch neue Erkenntnisse der Bioverfügbarkeit von Osimertinib, aufgrund derer das Studienprotokoll angepasst wurde. Demnach war eine Nüchtereinnahme von Osimertinib nicht mehr zwingend erforderlich. Dies hatte jedoch keinen Einfluss auf die Erlotinib-Zentren, da die Nüchtereinnahme hier weiterhin angezeigt war.

Drittens. Auch den in der Stellungnahme ergänzend eingereichten Dokumenten ist zu entnehmen, dass die einzuhaltende Nüchtereinnahme in den Erlotinib-Zentren parallel zu den Studienprotokollen klar an die teilnehmenden Studienzentren kommuniziert wurde.

Aufgrund der zulassungskonformen Einnahme von Erlotinib in der FLAURA-Studie sind die Ergebnisse somit vollumfänglich und uneingeschränkt bewertbar. Dies ist bei der Ableitung des Zusatznutzens zu berücksichtigen.

Zudem lässt sich der Zusatznutzen für die gesamte Population aus unserer Sicht ableiten. Auch die Arzneimittelbehörde der Europäischen Union hat maßgeblich auf Basis der FLAURA-Studie die Zulassung für alle Mutationstypen des EGFR anerkannt und keine Differenzierung nach Patienten entsprechend ihrer EGFR-Submutationstypen vorgenommen. In diesem Zusammenhang weise ich auch darauf hin, dass der relevante Teil der seltenen EGFR-Mutationen, also derjenigen Patienten auch ohne T790M-De-Novo-Mutation, bei lediglich rund 8 Prozent liegt. Unter Berücksichtigung der angesprochenen Aspekte ist aufgrund des reduzierten Sterberisikos, eines deutlich überlegenen Nebenwirkungsprofils, vergleichbar guter Symptomatik und Lebensqualität ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Tagrisso in der Erstlinientherapie des EGFR-positiven NSCLC abzuleiten.

Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Einführung. – Ich schaue mal in die Runde. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich würde gern auf einige Punkte eingehen, die in der Dossierbewertung als offene Punkte beschrieben wurden und die auch im jetzigen Stellungnahmeverfahren von Ihnen nicht adressiert wurden. Ich beginne mit dem durch Daten auch nicht wirklich zu behebbenden Punkt; das betrifft die Mutationen. Sie haben diese Patienten mit den seltenen Mutationen in diese Studie nicht eingeschlossen. Die Zulassung ist auf diese Patienten erweitert worden.

Nur als eine Beschreibung dessen, was bisher in diesem Bereich in Bewertungen geschah: Bei Afatinib gab es eine differenzierte Bewertung zu Afatinib, auch für diese Mutation, auf Basis vorhandener Daten. Was Sie vorschlagen, ist eine undifferenzierte Bewertung in einer Situation ohne Daten. Ob das sachgerecht ist, kann man sich ernsthaft fragen. Aber, wie gesagt, die Daten haben Sie nicht, und auch zu der Aussage, das werde schon irgendwie übertragbar sein, haben Sie keine weiteren Daten vorgelegt.

Was jetzt die konkreten Daten zu Ihrer Studie angeht, so ist es richtig, dass Sie jetzt mit Ihrer Stellungnahme Informationen dazu vorgelegt haben, was die Erlotinib-Einnahme und die zulassungskonforme Einnahme angeht. Dazu zwei Anmerkungen. Das Erste ist: Es wäre natürlich sinnvoll gewesen, diese Informationen schon im Dossier vorzulegen. Dann hätte man sie auch mit der Dossierbewertung bewerten können; das hatten Sie nicht gemacht.

Der zweite Punkt ist: Sie haben ganz offensichtlich das Problem gesehen; denn ansonsten hätten Sie ja nicht eine explizite Information auch noch einige Monate nach der Protokolländerung von Astra-Zeneca Polen an entsprechende Zentren gegeben. Einige Studienzentren hier in Deutschland haben sich ja auch dazu geäußert und gesagt, sie könnten sicherstellen, dass das zulassungskonform gegeben wurde. Das ist eine internationale Studie, und ganz offensichtlich haben sie als Firma Anlass gehabt, darauf noch einmal ganz spezifisch hinzuweisen, nicht einfach nur zu einer Protokolländerung und auch nicht nur von dem Auftragsforschungsinstitut eine umfassende Information zu geben, sondern ganz explizit auf diesen Umstand hinzuweisen, denn möglicherweise haben Sie hier Probleme antizipiert. Es ist nachvollziehbar, dass Sie das gemacht haben.

Was ich allerdings nicht verstehen kann, ist, dass Sie die relativ einfache Subgruppenanalyse, die Sie aufgrund des eigentlich guten Designs dieser Studie hätten durchführen können, nämlich einer zentrumsbezogenen Gabe von Erlotinib oder Gefitinib, nicht mindestens für das Gesamtüberleben hier in der Stellungnahme vorgelegt haben; denn Sie hätten mit dieser einfachen, zwei Berechnungen umfassenden Analyse mögliche Zweifel auch inhaltlich ausräumen können. Jetzt muss man ja glauben, dass diese Information dazu geführt hat. Also, da wäre meine Frage, warum Sie nicht einfach zu dem Gesamtüberleben diese entsprechende Analyse vorgelegt haben. Für den Fall, dass Ihnen diese Analyse vorliegt, lautet meine Frage: Wie sind die entsprechenden Ergebnisse?

Zu dem Punkt Lebensqualität hat Herr Hecken in seiner Einleitung die Frage angesprochen, warum Sie abgewichen sind. Sie haben nach wie vor nicht alle Daten, die Sie auswerten wollten, vollständig vorgelegt; nach wie vor fehlen Daten.

Sie haben darüber hinaus zu der entsprechenden Analyse, die Sie jetzt durchgeführt haben, für uns völlig unverständlicherweise eine Beobachtungsdauer von nur 60 Wochen angenommen. Diese Planung gibt es im SAP nicht. Sie haben eine darüber hinausgehende Beobachtung in der Studie. Sie begründen das mit Rücklaufquoten. Sie führen aber gar keine Rücklaufquoten über den Studienverlauf an; das geht aus Ihrem Studienbericht auch nicht hervor. Deswegen dazu meine ganz konkrete Frage: Welchen Cutoff für Rücklaufquoten haben Sie denn angesetzt, um die Beobachtung nach Woche 60 zu beenden, und wie sind die Rücklaufquoten über Woche 60 hinaus?

Der zweite Punkt, den ich zu den Lebensqualitätsdaten habe, geht aus Ihren Angaben in der Stellungnahme nicht hervor, ist aber ein wichtiger Punkt: In der Auswertung der Responderanalysen haben Sie die Todesfälle als Verschlechterung bewertet. Mit einer solchen Analyse können Sie nichts über eine Verschlechterung bis zum Versterben sagen. Das wäre aber eine wichtige Aussage. Auch die bisherigen Analysen, die hier in den entsprechenden Bewertungen durchgeführt worden sind, berücksichtigen Todesfälle als Zensierungen – völlig richtig –, aber eben nicht als eine Verschlechterung als solche.

Deswegen stelle ich folgende Fragen: Erstens. Haben Sie in den jetzigen Analysen, weil das, wie gesagt, nicht klar wird, Todesfälle weiterhin als Verschlechterung berücksichtigt, ja oder nein? Zweitens. Wenn Sie das berücksichtigt haben, warum haben Sie keine Analysen vorgelegt, die das nicht berücksichtigt haben, obwohl die Angabe in den Dossierbewertungen so war?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kaiser. – Ich stelle zunächst fest: Frau Schmidt von Roche ist um 11:15 Uhr gekommen. – Wer möchte jetzt antworten? – Herr Ikenberg.

**Herr Ikenberg (AstraZeneca):** Vielen Dank. – Wir haben jetzt zwei Fragenkomplexe – der eine betrifft Erlotinib, der andere die patientenberichteten Outcomes –, die wir gerne der Reihe nach beantworten würden.

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

**Herr Dr. Bergner (AstraZeneca):** Ich nehme die Frage nach der Erlotinib-Gefitinib-Subgruppe auf. Sie verknüpfen Sie ja direkt mit der Protokolländerung.

Wir haben im Eingangsstatement erneut angemerkt, warum wir eindeutig nachgewiesen haben, dass die Erlotinib-Gabe zu jeder Zeit in der Studie zulassungskonform sichergestellt war, da immer die Fachinformation bindend war. Der Passus, der gestrichen wurde, ergab sich aus den Daten, die zu Osimertinib bekannt waren. In Bezug auf Osimertinib war bekannt, dass es nüchtern oder mit Mahlzeiten eingenommen werden konnte. Deswegen war dieser Passus nicht mehr relevant für die Gabe von Osimertinib und damit die Spezifikation dieser Aussage für die Gefitinib-Zentren nicht mehr bindend. Weiterhin war aber bei Erlotinib aufgrund der Fachinformation klar definiert, wie Erlotinib zu geben ist.

Darauf basierend ergibt sich gar keine Sinnhaftigkeit, eine Subgruppe zu präsentieren, die gegebenenfalls einem sogenannten Fehlschluss aufgrund der Protokolländerung irgendwie entgegenwirkte. Die Studie war generell international geplant, sie war geplant gegenüber den gegebenen Standards in einem internationalen Setting, sprich Gefitinib und Erlotinib für die Zentren, die in der Studie beteiligt waren. Die Auswertung war immer gegenüber diesen beiden Substanzen als Standard geplant. Eine Subgruppe hierfür war auch nie präspezifiziert und brächte darüber hinaus auch keinen Mehrwert an Informationen. Wir sehen das auch; das ist versorgungsrelevant für diese beiden TKI. Es ist relevanter, dass wir den Zusatznutzen hier mit den Ergebnissen gezeigt haben, die wir im Dossier gesehen haben, ebenso, dass wir das gegenüber den beiden Substanzen getan haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage dazu sofort, Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ja, damit wir vielleicht wir bei dem Komplex bleiben und ihn dann auch insgesamt abschließen können, um uns dem nächsten Komplex zu widmen. Das, was Sie gerade beschrieben haben, ist, dass Sie – das beschreibt aber Ihre Sicht – dies zweifelsfrei nachgewiesen haben. Das, was Sie vorgelegt haben, ist ja keine Analyse der Gabe in den Zentren; vielmehr ist das, was Sie vorgelegt haben, eine Sammlung von Informationen an die Zentren. Das ist etwas anderes.

Diese Subgruppenanalyse mögen Sie zwar nicht vorab geplant haben, aber Sie haben ja auch nicht vorab geplant, dass es im Verlauf eine Protokolländerung gibt. Diese Protokolländerung führt aber gegebenenfalls hier in dem Verfahren – vielleicht nehmen Sie dabei jetzt einmal nicht Ihre Perspektive ein, sondern eher die der Bewertung; wir haben das hier beschrieben – zu der Annahme, in dem Verfahren gebe es eben möglicherweise Anlass, mit einer solchen Subgruppenanalyse diesen Punkt zu adressieren. Also, einfach noch einmal die Frage. Es ist doch möglich, eine solche Subgruppenanalyse durchzuführen, oder nicht?

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

**Herr Dr. Bergner (AstraZeneca):** Auch hier sei noch einmal der Gesamtkontext betrachtet. Sie beziehen es dezidiert auf die Erlotinib-Gabe und Ihre Unsicherheit diesbezüglich. Wir sehen hier überhaupt keine Unsicherheit bezüglich der Erlotinib-Gabe, und wir wüssten gar nicht, warum diese Subgruppe darauf einen Mehrwert hätte, um genau Ihrem Fehlschluss da Sicherheit zu verleihen.

Generell bleibt festzuhalten: Die Ergebnisse, die wir in den Studien sehen, sind gegenüber beiden TKI, die international und in Deutschland als Standard gelten, so valide, dass diese Subgruppenauswertung tatsächlich keinen Mehrwert hätte und nur wieder die Power reduzierte. Die Studie war gegenüber dem internationalen Standard of Care und mit den Ergebnissen gepowert, die geplant waren und dann auch erreicht wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Dr. Bischoff, Thoraxklinik Heidelberg.

**Herr Dr. Bischoff (Thoraxklinik Heidelberg):** Ich habe mich hier als Investigator eines Erlotinib-Zentrums angemeldet, und zwar deshalb, weil die Unterstellung, dass Präparate nicht entsprechend der Fachinformation angewendet werden, mich schon irgendwie in meiner Investigatorehre getroffen hat. Erstens ist es klar, die Fachinformation gilt gemäß GCP, und zweitens gab es auch mehrfach Newsletters dazu, dass bei Erlotinib-Einnahme die Empfehlung der Nüchternheit weiterhin besteht. Ich sehe da also keine Unsicherheiten oder Probleme.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Wie auch immer Sie in Ihrer Ehre angegriffen wurden, hier geht es ja um die Informationen und die Daten. Wenn das so selbstverständlich wäre, hätte es keine Extraschreiben gegeben, wäre es auch in den Newslettern nicht noch einmal extra dargestellt worden und wäre nicht nach den Newslettern noch einmal ein separater Brief von AstraZeneca Polen an bestimmte Zentren verschickt worden. Das mag ja alles für Deutschland so stimmen, wie Sie das beschreiben. Aber nun haben Sie eine internationale Studie mit möglicherweise durchaus unterschiedlichen Herangehensweisen.

Einfach noch einmal: Sie sagen, aus Ihrer Sicht sei es nicht erforderlich. Damit nehmen Sie aber allein Ihre Perspektive ein. Die Frage ist, ob es sachgerecht ist, dass Sie allein Ihre Perspektive einnehmen. Und noch einmal die Frage: Ist eine solche Subgruppenanalyse auf Basis der vorliegenden Daten möglich, ja oder nein?

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

**Herr Ikenberg (AstraZeneca):** Noch einmal: Die Studie lässt gegenüber den definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien eine Ableitung des Zusatznutzens zu. Es handelt sich um direkten Head-to-Head-Vergleich, und wir haben die Punkte hinsichtlich der Zweifel an der richtigen Erlotinib-Gabe jetzt hinreichend adressiert. Die Subgruppenauswertung, ob möglich oder nicht, würde hinsichtlich dieser Fragestellung aus unserer Sicht dahingehend keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn generieren, als dass es darum geht, dass der Zusatznutzen über beide definierten zweckmäßigen Vergleichstherapien gezeigt wurde und die Studie entsprechend gepowert ist.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Was ja nur bedeutet, dass Sie bestätigen, dass die Subgruppenanalyse möglich wäre – das ist ja auch aufgrund des Designs klar –, dass es aber aus Ihrer Sicht nichts bringt. Es ist



auch gut, dass Sie das noch einmal beschrieben haben, aus Ihrer Sicht; das ist aber nicht die einzige Sicht in dem Verfahren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ikenberg muss jetzt ebenso kategorisch reagieren.

**Herr Ikenberg (AstraZeneca):** Selbstverständlich lege ich hier unsere Sicht dar, und Sie haben hierzu eine andere Sicht. Die Argumente werde ich jetzt nicht erneut wiederholen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zweiter Komplex.

**Herr Ikenberg (AstraZeneca):** Auf den zweiten Komplex wird Frau Fimm eingehen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Fimm.

**Frau Fimm (AstraZeneca):** Ich kann mit dem Thema des Todes anfangen. Wir hatten geplant, die Verschlechterung auch noch als Tod zu definieren, da wir davon ausgehen, dass Tod eine relevante Verschlechterung in der Symptomatik und Lebensqualität ist. Nichtsdestotrotz haben Sie natürlich auch einen Einwand gebracht, und wir haben es auch adressiert. Wir haben Analysen nachgereicht, in denen der Tod eben nicht als Ereignis gewertet wurde. Patienten wurden dann eben nur zensiert, wenn sie gestorben sind.

Außerdem hatten Sie die Beobachtungsdauer angesprochen. Geplant waren laut Protokoll 36 Wochen bzw. neun Monate. Wir haben auch da zur Kenntnis genommen, dass das für Sie zu kurz war, auch wenn es eben präspezifiziert war und normalerweise ja auch so durchgeführt werden sollte. Wir haben in den Listen zu den Rücklaufquoten nachgeschaut; sie betragen bis Woche 60 bis 70 Prozent. Deswegen haben wir sie mit dem Beobachtungszeitraum von 60 Wochen nachgereicht. Insgesamt liegen die Rücklaufquoten bis zum Ende bei ungefähr 60 Prozent, was aber regelhaft einfach auch zu wenig sein sollte. Egal, wie man das dreht und wendet, das Ergebnis ist eigentlich immer das gleiche: Wir haben über beide Therapie-Arme eine vergleichbar gute Symptomkontrolle und Lebensqualität. Insofern ändert eben auch diese Änderung der Modelle oder der Definition nichts an den Ergebnissen.

**Herr Dr. Kaiser:** Die Angabe zu den Rücklaufquoten, wenn Sie mit diesen Grenzen arbeiten, ist erst einmal nachvollziehbar; allerdings haben Sie das nicht dargelegt. Zudem zeigt uns das, was man so fieselig aus Ihrem Studienbericht holen kann, andere Rücklaufquoten, nämlich Rücklaufquoten, die bis Woche 78 noch in einem deutlich akzeptablen Bereich liegen. Deswegen haben wir uns schlicht und einfach gewundert, warum Sie auf Woche 60 sind und auch nicht dargelegt haben, dass das bei Woche 60 genau einen solchen Informationsgehalt noch hat und darüber hinaus nicht; dies als Anmerkung. Insofern erscheint uns das nach wie vor als ein beliebiger Cutpoint.

Sie haben weiterhin aber nicht alles ausgewertet, was Sie eigentlich in Ihrem Statistischen Analyseplan auswerten wollten: Bestätigte Verbesserung, bestätigte Verschlechterung sind Auswertungen, die Sie geplant haben; sie liegen nicht vor. Warum nicht?

**Frau Fimm (AstraZeneca):** Die Verbesserungsdaten lagen im Dossier vor, weil sie auch im Protokoll so geplant waren. Sie sprechen noch einmal auf die Verschlechterungsdaten an. Wir hatten uns dafür entschieden, nur die Zeit bis zur Verschlechterung einzureichen, da das in diesem Setting mit den verschiedenen Beobachtungszeiträumen einfach adäquater erschien. Wir haben ohnehin unterschiedlich lange Behandlungsdauern, und dementsprechend war unserer Meinung nach die Time-to-Event-Analyse einfach die adäquatere.

**Herr Dr. Kaiser:** Aber Sie haben diese doch vorab im Statistischen Analyseplan geplant. Diese Ergebnisse müssten doch eigentlich vorliegen.

**Frau Fimm (AstraZeneca):** Es gab noch einmal einen separaten Analyseplan. Er wurde aber tatsächlich erst nach dem ersten Studienbericht veröffentlicht. Wie gesagt, die Ergebnisse an sich, alles, was wir eingereicht haben, sind in sich schlüssig. Man kann, egal, wie man es dreht und wendet, daraus einfach nur eine vergleichbar gute Symptomkontrolle und Lebensqualität sehen.

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht, um das abzuschließen: Sie sagen, egal, wie man es dreht und wendet. Wenn Sie natürlich nur die Hälfte der Dinge auswerten, die Sie eigentlich geplant haben, dann ist es schwierig, zu sagen, egal, wie man es dreht und wendet.

**Frau Fimm (AstraZeneca):** Die Hälfte, das ist jetzt tatsächlich nicht ganz richtig; das ist vielleicht ein bisschen übertrieben. Die Frage ist eben, ob man dann auch wirklich andere Ergebnisse dafür erwartet, wenn man die Raten im Vergleich zu den Time-to-Event-Analysen heranzieht, die ja auch das gängigere Verfahren der Nutzenbewertung sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay? – Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Frau Fimm, da brauche ich noch einmal Erklärung. Sie haben gesagt, es gab einen separaten Analyseplan. Also, Sie haben ein Studienprotokoll mit einem statistischen Analyseteil, und dann machen Sie irgendwann noch einmal einen separaten Analyseteil? Das würde ich einfach gerne besser verstehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Fimm.

**Frau Fimm (AstraZeneca):** Es gab diesen separaten Plan. Er war aber rein explorativ, und er wurde tatsächlich nicht für die Hauptanalysen herangezogen. Wir haben ihn nur aus Transparenzgründen noch mit eingereicht, aber einen großen Mehrwert hat er eigentlich nicht.

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

**Herr Dr. Mayer:** Das verstehe ich jetzt nicht. Sie haben doch gerade eben gesagt, Sie haben nach dem neuen Analyseplan die Auswertungen gemacht und nicht, wie Herr Kaiser monierte, die ursprünglichen genommen. Jetzt sagen Sie aber gerade, der neue war explorativ. Der ursprüngliche Plan hatte doch eigentlich, so wie ich das jetzt von Herrn Kaiser verstanden habe, mehr Analysen bzw. Analysen geplant, die Sie nicht dargelegt haben. Sie haben eher die späteren im nachgereichten SAP durchgeführt. Ich bin gerade verwirrt.

**Frau Fimm (AstraZeneca):** Nein, das ist nicht richtig. Wir haben den ursprünglichen Analyseplan verwendet. Das waren alles Sachen, die wir eingereicht haben. Das war die Veränderung zur Baseline, das waren die Verbesserungsraten, und es war die Time-to-Event-Analyse bei der Verschlechterung. Das haben wir eingereicht; das war alles, was ursprünglich im Protokoll und SAP geplant war, und das sind eben auch die Sachen, auf die wir uns hier stützen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Wir haben uns jetzt schon über die zulassungskonforme Einnahme des Komparators Erlotinib unterhalten. Dennoch äußere ich noch einmal die Frage an die Praktiker, auch in Richtung DGHO: Wie wichtig ist für Sie der explizite Hinweis im Studienprotokoll auf die Art und Anwendung der Studienmedikation, damit hier auch wirklich ein zulassungskonformer

Einsatz erfolgt? Die entscheidende Frage, weil wir hierzu keine Daten haben, ist dann eben: Wie beurteilen Sie aus Ihrer klinischen Praxis die Wirksamkeit von Osimertinib bei diesen seltenen aktivierenden EGFR-Mutationen? Gibt es hierbei eine Möglichkeit, die Daten aus der Studie FLAURA auf diese zu extrapolieren oder nicht? Es ist ja vom pU vorgetragen worden, es als übertragbar anzusehen. – Herr Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (DGHO):** Bezüglich des ersten Punktes, so muss ich gestehen, war ich ein bisschen kalt überrascht, weil ich bisher in diesem Gremium und in der gesamten Diskussion über TKI noch nie diese Diskussion hinsichtlich der Einnahme mitbekommen habe, vielleicht allenfalls bei den MEK-Inhibitoren.

Es ist richtig, was Herr Kaiser sagt: Es ist absolut korrekt, dass im Rahmen einer klinischen Studie GCP-gerecht darauf hingewiesen werden muss und das Studienprotokoll hinsichtlich der Applikation absolut klar sein muss. Dass hier aber suggeriert wird, dass die Pharmakokinetik und Pharmakodynamik des Erlotinibs in irgendeiner Weise das Studienergebnis verfälscht oder beeinflusst hat, ist meiner Ansicht nach eine These, die überhaupt nicht gestützt ist. Die ersten Zulassungen des Erlotinibs sind bei Patienten durchgeführt worden, die keine Mutation hatten oder die nicht dezidiert auf Mutationen untersucht worden sind, sodass vieles von den Pharmakodynamiken und -kinetiken auch aus dieser Zeit stammt. Erst später, nachdem die Mutationsanalysen gefunden worden sind, ist das Medikament speziell bei Kollektiven eingesetzt worden, deren Angehörige eine EGFR-Mutation haben.

In der Klinik wissen wir aus ganz alten klinischen Erfahrungen, dass man bei einem Patienten mit einer EGFR-Mutation mit ganz wenig Erlotinib schon Remissionen erzielen kann, dass die Empfindlichkeit der Patienten mit einer EGFR-Mutation, auf dieses Medikament eine Remission zu entwickeln, extrem hoch ist, sodass hierbei die klassische Pharmakokinetik, Pharmakodynamik im Grunde genommen gar nicht einen so großen Effekt hat – ich würde das jetzt einmal theoretisch in den Raum stellen –, sodass die hier aufgestellte These, dass der Vergleichs-Arm besonders schlecht sei, weil da irgendetwas vielleicht nicht ganz richtig gelaufen sei, meiner Ansicht nach eine durch nichts bewiesene These ist. – Das war der erste Punkt.

Der zweite Punkt bezieht sich auf die seltenen Mutationen. Da haben Sie recht, diese Mutationen sind in der Studie nicht inkludiert. Meines Wissens gibt es eine kleine Untersuchung mit Osimertinib, die zeigt, dass es auch eine Wirksamkeit hat. Aber es ist natürlich nicht im randomisierten Vergleich durchgeführt worden. Also, ich glaube, dieser Kritikpunkt ist und bleibt nicht ausräumbar. Man kann es vielleicht aufgrund dieser kleinen Phase-II-Studie übertragen, die zeigt, dass es auch bei diesen Patienten eine Wirksamkeit hat. Aber dazu, ob es da genauso wirksam ist wie Afatinib, sage ich: Das können wir nicht wissen. Ich glaube, diese Übertragung wäre sehr theoretisch.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Vielleicht zu Ihrem letzten Punkt, weil Sie eben auch beschrieben haben, es gebe da Daten, die möglicherweise auch bei dieser Population eine Wirksamkeit zeigten. Die Beschreibung, dass es keinen Zusatznutzen bzw. keine Daten für einen Zusatznutzen gibt, widerspricht ja nicht der Wirksamkeit. Vielmehr geht es hier um die Frage, ob es einen Nachweis dafür gibt, dass Osimertinib in dieser Gruppe besser ist. Das ist etwas ganz anderes, als zu sagen, es hat ein positives Nutzen-Risiko-Verhältnis. Das ist etwas, was auch einige Stellungnehmende hier verwechselt haben. Die Zulassung wird dadurch überhaupt nicht hinterfragt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller und danach Herr Hastedt.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe auch noch zwei vertiefende Fragen zu den Themen, die wir schon länger diskutiert haben, und dann noch eine dritte zu einem anderen Themenkomplex.

Das eine ist noch einmal eine Frage zu den seltenen Mutationen. Sie, Herr Eberhardt, haben sich eben dazu geäußert, dass sie hier eben keine Daten vorlegen. Darauf bezieht sich meine Frage. Bei Afatinib – Sie hatten darauf Bezug genommen, dass unklar wäre, ob Osimertinib hier ähnlich gut oder ähnlich wirken würde wie Afatinib – wurde in der Anhörung lange diskutiert, dass eben die Gruppe der anderen Mutationen, die ja zusammengefasst wurde, diese extrem heterogene Restgruppe ist, in der man sozusagen alles zusammengeworfen hat, was nicht die beiden häufigen Mutationen sind, und dass man das Problem hat – das wurde auch schon damals diskutiert, natürlich auch nur aufgrund von Fallserien oder auch Einzelfällen –, dass manche von diesen Mutationen auf Afatinib äußerst gut ansprechen und andere überhaupt nicht. Wir haben sie halt zusammengeworfen und dafür in der Fachwelt auch viel Kritik bekommen.

Deshalb wundere ich mich jetzt etwas, dass Sie da auf Afatinib abheben. Genau dazu, wie Sie das sehen, würde ich gerne noch einmal etwas hören. Einfach ganz konkret: Wie gehen Sie in der Praxis vor, wenn Sie Patienten haben? Welche Mutationen bestimmen Sie in der Praxis? Bestimmen Sie diese seltenen Mutationen überhaupt im Detail, haben Sie die Info? Wenn Sie sie haben: Wie gehen Sie vor? Falls Sie sie nicht haben: Wie gehen Sie dann vor? Therapieren Sie mit TKI? Therapieren Sie vielleicht mit Platin, Chemotherapien usw.?

**Herr Dr. Eberhardt (DGHO):** Ich kann dazu Folgendes sagen. Erstens. In den letzten zwei, drei Jahren wird das in den meisten großen Zentren – ich spreche hier von den großen universitären Zentren und Lungenkrebszentren – im Rahmen der Pathologien zum Teil mit NGS-Methoden gemacht. Das heißt, hier werden wirklich auch die ganz seltenen Mutationen bestimmt, von denen man vorher noch nie gehört hat und bei denen man dann selbst übers Internet in die Database hineingehen und gucken muss: Was ist das überhaupt für eine Mutation? Sie werden bestimmt. Vorher war das schon mal in großen Zentren ungefähr seit sieben, acht Jahren der Fall. Es ist aber richtig, dass dies an manchen kleineren Pathologien vielleicht so gar nicht durchgeführt und auch nicht in der Tiefe der Analyse gemacht worden ist. Ich würde sagen, die großen Zentren haben das gemacht. Wir haben immer schon solche Befunde bekommen. Natürlich ist das immer eine Einzelfallentscheidung. Man geht nach der Database, und dann überlegt man, ob man das in diesem Fall gesondert einsetzt.

Es ist absolut klar, dass, wenn Sie sterisch an diesem Molekül der TKI-Bindungsstelle – – Am EGF-Rezeptor können Sie horrend viele Mutationen haben, und jede einzelne Mutation verändert selbstverständlich die Sterik und kann natürlich dieses Protein, dieses Enzym, was es ja eigentlich ist, auch beeinflussen. Insofern ist es äußerst schwierig. Da haben manchmal einzelne Patienten eine Mutation, die man einmal in fünf Jahren sieht. Wir werden für diese Patienten nie irgendwelche prospektiven Daten, geschweige denn randomisierte Studien bekommen – Phase III sowieso nicht –, noch nicht einmal eine Phase-II-Studie. Das heißt, hier ist Learning by Doing angesagt. Man muss also manchmal bei diesen Patienten tatsächlich ein Therapieversuch machen, und das ist momentan das Afatinib. Wie gesagt, es gibt einzelne Daten jetzt auch zu Osimertinib. Da muss man aber erst noch einmal sehen, wie sich das entwickelt. Sicherlich wäre es gut, wenn da auch mehr gemeinsam gemacht würde, auch international. Aber es ist halt schwierig, weil es zu wenig Patienten sind. Deshalb ist meines Erachtens eine prospektive Evidenz in dieser Gruppe nur äußerst schwierig zu erheben.

**Frau Dr. Müller:** Eine ganz kurze Nachfrage. Sie argumentieren jetzt so, dass Sie im Prinzip wirklich Einzelfallentscheidungen treffen, wenn Sie irgendwelche Daten zu dieser Mutation finden, und an-

sonsten probieren Sie etwas, und wenn man die Information nicht hat, würde man am ehesten Afatinib nehmen, nicht Erlotinib und Gefitinib; so habe ich das verstanden.

**Herr Dr. Eberhardt (DGHO):** Dann würde man doch am ehesten Afatinib nehmen.

**Frau Dr. Müller:** Am ehesten. Das heißt, Sie sagen, und ich meine, so sagt es auch die EMA, die diese Ausweitung der Zulassung damit begründet hat, dass die anderen TKI ja auch zugelassen wären, so ungefähr – deshalb habe ich so nachgefragt –, und einen deutlichen Safety-Benefit zeigten. Sie haben einfach gesagt: Ja, man weiß eigentlich nichts, außer dass es ein paar einarmige Studien gibt, die aber eben auch mehrere Mutationen zusammenwerfen würden, und die argumentieren eigentlich damit, dass man es eben ausprobieren muss. Man wird keine Evidenz erhalten, sagen Sie. – Gut. Dann habe ich noch eine Frage zu diesem leidigen Erlotinib.

**Herr Dr. Eberhardt (DGHO):** Vielleicht darf ich nur ganz kurz ergänzen. Wenn ein Patient eine Mutation hat, die anspricht, dann sieht man das doch innerhalb der ersten vier bis sechs Wochen. Das ist die Indikation. Es ist ein so seltener Fall, dass man vier Wochen Therapie macht und dann ganz kritisch reanalysiert: Hat der Patient einen Benefit, ja oder nein?

**Frau Dr. Müller:** Das heißt, Sie probieren aus, und Sie würden bei diesen Patienten zuerst einen TKI einsetzen, wie ich es jetzt verstanden habe, und nicht platinbasierte Chemotherapie, wahrscheinlich auch vor dem Hintergrund der besseren Verträglichkeit, nehme ich an. – Gut.

Dann habe ich noch eine Frage zu dem Erlotinib-Thema oder zu der zulassungskonformen Dosierung und möglichen Verzerrung, die Herr Kaiser recht deutlich erläutert hat. Es geht darum, dass möglicherweise, wenn zu nahe an der Mahlzeit eingenommen wurde, mehr Nebenwirkungen auftreten, beispielsweise weil die Bioverfügbarkeit größer ist. Das ist, glaube ich, das Hauptargument. Beim Overall Survival hat ja auch das IQWiG gesagt, dass man hinsichtlich der Effektrichtung nicht sagen kann, ob sie von einer höheren Dosierung mehr profitieren oder ob es vielleicht auch durch vermehrte Safety-Probleme nachteilig bezüglich des Overall Survival wirkt. Ich denke, da ist die Richtung nicht so klar.

Meine jetzige Frage bezieht sich auf die Größenordnung. Also, wir haben jetzt vom pU keine Subgruppenauswertung hierzu bekommen. Ich weiß auch nicht ganz genau, wie sie aussehen sollte. Aber damit man sich vorstellen kann, worum es geht: Es handelt sich ungefähr, grob gesagt, um gut ein Drittel der Zentren, die überhaupt Erlotinib eingesetzt haben. Zumindest bei den deutschen Zentren geht man eigentlich davon aus – so hatte ich Sie verstanden, Herr Dr. Bischoff –, dass zulassungskonform dosiert wird, weil man ja mit Erlotinib schon lange Erfahrung hat. Das heißt, es wäre ein gewisser Anteil, bei dem möglicherweise – ich sage das ganz vorsichtig – gewisse Unsicherheiten bestünden. Könnten Sie sich vorstellen, dass die Unsicherheit so groß ist, dass es sich auf das Ergebnis für die gesamte Population, von denen ja zwei Drittel ohnehin Gefitinib bekommen haben, Ihrer Erfahrung nach relevant auswirkt? Es soll ja auch mal vorkommen, dass einige Patienten die Dosierung nicht ganz exakt einhalten. Wie sind da Ihre Erfahrungen? Es müsste ja dann einen ganz starken negativen Effekt auf die Safety haben, damit es insgesamt für die Gesamtgruppe einen relevant verzerrenden Effekt hat. Das würde mich interessieren, falls Sie da Erfahrungen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe jetzt Herrn Bischoff und Herrn Professor Grohé dazu.

**Herr Dr. Bischoff (Thoraxklinik Heidelberg):** Erstens habe ich ja versucht darzustellen, dass es eigentlich keine Unsicherheit gibt. Zweitens ist es so, dass Dosisreduktionen selbstverständlich im Protokoll gemäß den entsprechenden Nebenwirkungen präspezifiziert sind. Auch da ist also klar, wer welche Dosis gekriegt hat, und es sind keine Verzerrungen zu erwarten. Sie hatten ja angeführt, etwa

nur ein Drittel war in dem Erlotinib-Arm; das heißt, zwei Drittel sind im Gefitinib-Arm. Die Ergebnisse sind so exorbitant gut unterschiedlich, dass ich da keine Verzerrungen erwarten würde.

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

**Herr Prof. Dr. Grohé (DGP):** Ich würde mich bezüglich der Bioverfügbarkeit Herrn Bischoff anschließen. Bezüglich der ersten Frage von Ihnen: Seltene Mutationen werden in drei Gruppen abgebildet, die sich auch in der aktuellen S3-Leitlinie wiederfinden. Es gibt TKI-sensible Mutationen und solche, die TKI-refraktär sind. Bei den refraktären, den Exon-20-Mutationen, so muss man sagen, sogenannten Insertions-, Deletionsmutationen, gibt es jetzt schon erste Studien, die das gezielt zu adressieren versuchen. Ich glaube, da ist für uns wichtig, dass wir mehr Daten zu diesen seltenen Mutationen haben, die in großen Kollektiven in Abhängigkeit davon, wo man lebt, bis zu 20 Prozent der nachweisbaren EGFR-Mutationen ausmachen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Herr Kaiser noch einmal dazu und dann Herr Hastedt, Herr Jantschak und Herr Köhler. – Herr Kaiser.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich komme ganz kurz zu den Mutationen, weil Sie das gerade angesprochen haben, was ich sehr relevant finde. Deswegen muss man sich ernsthaft die Frage stellen, ob man hier in diesem Fall ohne Daten – denn das wäre die Konsequenz – sagt, Osimertinib hat einen Zusatznutzen gegenüber Erlotinib und Gefitinib. Das ist ja die Frage. Umgekehrt muss man dann sagen: Erlotinib und Gefitinib sind bei diesen Patienten schlechter als Osimertinib. Diese Daten gibt es schlicht und einfach nicht. Es geht nicht darum, dass man Osimertinib nicht einsetzen könne – das ist hier überhaupt nicht die Fragestellung –, sondern darum, dass man diese Daten an der Stelle einfach nicht hat.

Frau Müller, in dem Zusammenhang mit dem verzerrenden Aspekt nur Folgendes: Wenn wir davon ausgehen würden – und Sie haben ja die Situation beschrieben: zwei Drittel, ein Drittel –, dass eine potenzielle Verzerrung durch die Erlotinib-Einnahme den Effekt grundsätzlich infrage stellen würde, dann wäre unsere Bewertung in der Dossierbewertung anders ausgefallen. Wir haben das Problem – ich glaube, das sollte man adressieren –, dass wir möglicherweise eben keine genaue Einschätzung vornehmen können. Dann ist es für eine Information natürlich wichtig, in welcher Größenordnung es genau liegt. Wir stellen hier nicht infrage, dass es einen Überlebensvorteil gibt. Wir fragen uns nur, ob und wann –– Wie gesagt, das ist eine einfache Analyse mit einem Interaktionstest. Dabei geht es auch gar nicht um Power, sondern einfach um die Frage: Interaktion, ja oder nein? Mit einer einfachen Analyse könnte man das adressieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Hastedt, dann Herr Jantschak und Herr Köhler.

**Herr Dr. Hastedt:** Herr Grohé hat es eben schon ganz kurz angesprochen. Zu den seltenen Mutationen möchte ich die Kliniker doch noch um ein paar Informationen zu den Exon-20-Insertionen bitten, die ja auch vom Anwendungsgebiet umfasst sind. Sie haben, soweit ich weiß, eine Sonderstellung, zum Beispiel in der DGHO-Leitlinie. Deshalb folgende Fragen: Wie behandelt man Patienten, die Tumoren mit Exon-20-Insertionen haben? Stimmt es, dass die Exon-20-Insertionen dann eigentlich auch die mit Abstand größte Gruppe der seltenen EGFR-Mutationen sind? Die DGHO-Leitlinie spricht alleine für die Exon-20-Insertionen von einem Anteil von bis zu 12 Prozent an den EGFR-Mutationen.

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

**Herr Dr. Eberhardt (DGHO):** Das ist aber trotzdem, auch wenn da „12 Prozent“ steht, eine superkleine Gruppe. Also, ich kann mich erinnern, ich habe in den letzten drei oder vier Jahren einen solchen Patienten gesehen. Ich will nur sagen: Das ist eine äußerst kleine Gruppe von Patienten. Insofern bleibe ich dabei: Klar, es gibt bisher diese Daten von Afatinib; ansonsten gibt es halt nicht viel. Das ist leider das Problem.

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

**Herr Dr. Hastedt:** Gut. Eigentlich waren meine Fragen jetzt nicht beantwortet. Wie behandelt man Patienten mit Exon-20-Insertionen? Gibt man da einen TKI, ja oder nein? In der DGHO-Leitlinie steht klar: Nein.

Dann zu den 12 Prozent: Wie gesagt, es steht in der Leitlinie. Es mag sein, dass das diskutiert wird. Aber die Frage wäre auch: Sind die Exon-20-Insertionen denn für sich genommen, egal, wie viel Prozent es sind, mit Abstand die größte Gruppe der seltenen EGFR-Mutationen?

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

**Herr Dr. Eberhardt (DGHO):** Wie gesagt, wir würden diese Patienten tatsächlich mit Chemotherapie behandeln. Anteilsmäßig 12 Prozent versus vielleicht die anderen 4, 5 Prozent: Es wird wahrscheinlich stimmen, dass das die größte Gruppe ist. Aber wie gesagt, es ist eine sehr kleine Patientenzahl. Sie haben Recht. Wir haben das so geschrieben, dass wir da eben momentan nicht einen TKI empfehlen.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe auch eine Frage an Herrn Eberhardt, noch einmal zu den beiden Hauptmutationen, dieser Del 19 und L858R. Sind diese Tumore mit den Mutationen, wenn sie nachgewiesen wurden, relativ homogen, oder sind diese Mutationen oft noch mit anderen Mutationen vergesellschaftet?

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

**Herr Dr. Eberhardt (DGHO):** Im Zeitalter des NGS sehen wir natürlich, dass es durchaus Vergesellschaftungen gibt. Je empfindlicher die Nachweismöglichkeit ist, desto mehr sehen wir jetzt auch, dass Patienten schon eine primäre T790-Mutation haben, diejenige Mutation, für deren Träger ja primär das Osimertinib entwickelt worden ist, ebenso beispielsweise p53-Mutationen. Das sind aber Daten, die praktisch erst in den nächsten Jahren generiert werden und dann interessant sein werden. Normalerweise ist es tatsächlich so, dass wir diese beiden großen Gruppen unterscheiden, die del 19 und die L858. Das sind die klassischen EGFR-Mutationen, die für uns dann TKI-Indikationen darstellen, neben den seltenen, über die wir gerade gesprochen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Können diese Hauptmutationen auch mit Exon-20-Insertionen vergesellschaftet sein?

**Herr Dr. Eberhardt (DGHO):** Das habe ich bisher noch nie gesehen, aber ich würde sagen: Nichts ist ausgeschlossen. Das könnte ich mir vorstellen.

**Herr Prof. Dr. Grohé (DGP):** Vielleicht kann ich das ergänzen. Wenn Sie das zu analysieren versuchen, kommen Sie bei großen Datensätzen aus Deutschland bei kaukasischem Hintergrund, Mitteleuropäer, in der Tiefensequenzierung auf ungefähr 4 Prozent, bei denen Sie eine zusätzliche andere Mutation finden, aber nicht nur Exon 20, sondern dann auch Exon 18, Subgruppen-Punktmutationen .

Je genauer Sie suchen, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit, dass Sie auch etwas finden. Aber dass die beiden Hauptmutationen, Deletion 19 und Exon 21 L858R, mit anderen Mutationen aus dem EGFR-Rezeptor-Mutationsspektrum vergesellschaftet sind, ist extrem selten, wie Herr Eberhardt sagt. Aber wir sehen natürlich unterschiedliches Ansprechen bei Standardmutationen, die gut laufen müssten, und aus irgendwelchen Gründen wird es höchstwahrscheinlich Kommutationen geben, die dann die Effektivität der sehr guten Substanzen hemmen. Das wird schon so sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Köhler.

**Herr Köhler:** Bei Afatinib wurde gezeigt, dass Exon-21-Mutationen mit diesem Wirkstoff schlecht oder nicht behandelbar sind. Würden Sie hier Osimertinib nehmen oder etwas anderes?

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

**Herr Dr. Eberhardt (DGHO):** Ich sage es jetzt einmal sehr kritisch: Sie spielen auf eine stattgehabte firmeninterne Metaanalyse an, bei der man Daten aus zwei großen randomisierten Studien angesehen hat und wo dann gezeigt werden konnte, dass ein Überlebensvorteil bei Deletion 19 für das Afatinib nachgewiesen wurde. Nichtsdestotrotz war der Benefit für Afatinib ebenfalls vorhanden; aber es war zumindest kein OS-Benefit nachweisbar. Man kann natürlich auch spekulieren, dass es möglicherweise auch an den Patientenzahlen in den beiden Subgruppen lag, dass möglicherweise ein solcher Benefit hier nicht herauskam. Das war für uns in der TKI-Behandlung die erste Analyse, die überhaupt einen hohen OS-Benefit zeigte.

Jetzt haben wir hier aber eine ganz andere Situation. Bei dem OS-Benefit, den wir hierbei für das Osimertinib bereits jetzt sehen, wird man sicherlich hinterher auch noch einmal darüber nachdenken müssen. Aber es wird natürlich Schwierigkeiten bereiten, da Subgruppenanalysen zu machen, die ja auch nicht im Voraus geplant sind. Wir reden hier immer über einen möglichen Bias und Verzerrung; aber wenn wir natürlich Statistik nur so betreiben, dass wir die Subgruppenanalysen so machen, wie wir sie gern mal haben wollen, dann, so würde ich sagen, werden wir auch in neun von zehn Fällen Analysen und Ergebnisse bekommen, angesichts derer uns Fragezeichen im Gesicht stehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Köhler? – Nachfrage?

**Herr Köhler:** Ja, zu einem anderen Punkt. – Es wurde die sehr gute Verträglichkeit begründet und besprochen. Ich sehe aber in der Arbeit von Griesinger, dass hier Nebenwirkungen aufgetreten sind, die bei anderen oder den Vergleichspräparaten, von denen eines wegen Wirkungslosigkeit und eines wegen nicht benannter Unverträglichkeiten abgesetzt wurde oder die nicht mehr weiterverfolgt werden – – # [, nicht auftraten.] Da geht es um Blutbildveränderungen bei bis zu 10 Prozent der Patienten. Was sagen Sie dazu?

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

**Herr Dr. Bergner (AstraZeneca):** Ich weiß nicht direkt, welche Arbeit von Professor Griesinger Sie ansprechen. Aber wir können – –



**Herr Köhler:** Jetzt in der *Pneumologie* Nummer 12, diejenige Arbeit, die auch von Ihnen unterstützt publiziert wurde.

**Herr Dr. Bergner (AstraZeneca):** Ich kann ja generell einfach einmal auf die FLAURA-Studiendaten eingehen. Da ist es generell so: Ja, es gibt Effekte auf das Blut und das lymphatische System. Das sind aber generell Nebenwirkungen, die sehr niedergradig sind – Grad 1, 2 –, nur in ganz seltenen Fällen einer aktiven Behandlung bedürfen und zu keiner Dosisreduktion oder Dosisunterbrechung in der FLAURA-Studie geführt haben, und dies wiederum vor folgendem Hintergrund: Wir sehen bei Grad 3-Nebenwirkungen insgesamt ja den Vorteil für Osimertinib. Selbst wenn man das auf die einzelnen SOC- oder PT-Ebenen herunterdekliniert, gibt es bei Grad-3-Nebenwirkungen keinen einzigen Nachteil zu Osimertinib, nur die positiven Vorteile bei Grad-3-Nebenwirkungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ich habe jetzt Frau Müller, Herrn Kaiser und Herrn Jantschak.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch zwei Fragen an die DGHO oder an Sie, Herr Professor Grohé. Zum einen geht es um Folgendes: Die DGHO hat in einer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass ein nicht geringer Prozentsatz der Patienten eine Osimertinib-Folgetherapie erhalten hat. Dazu stelle ich noch einmal eine Frage, vielleicht auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Soweit ich das verstanden habe, war im Studienprotokoll vorgesehen, dass ein Crossover nach Progress erlaubt war, wenn sich bei den Patienten dann eine T790M-Mutation zeigte; das heißt, man hat es scheinbar nicht vorher bestimmt. Da wurde eben von der DGHO darauf hingewiesen – das war ein nicht geringer Anteil; es waren 25 von insgesamt 48 Patienten, die die Osimertinib-Folgetherapie erhalten haben –, dass sich dadurch möglicherweise der OS-Benefit zuungunsten von Osimertinib verzerren könnte. Das war die eine Frage.

Meine andere Frage ist wahrscheinlich etwas schwierig und wird nicht so gerne beantwortet. Aber in der aktuellen Onkopedia-Leitlinie wird Osimertinib für die beiden häufigen Mutationen, die untersucht wurden, immer noch gleichwertig mit Afatinib empfohlen. Ich weiß, Sie haben keinen direkten Vergleich. Deshalb frage ich: Wie sind klinisch Ihre Erfahrungen bezüglich des Nebenwirkungsspektrums bei Ansprechen?

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

**Herr Prof. Dr. Grohé (DGP):** Fangen wir mit Folgendem an: Es gibt eine S3-Leitlinie Lungenkarzinom, die von allen großen Fachgesellschaften unterstützt ist, und es gibt eine Onkopedia-Empfehlung, die auch gar nicht AWMF-basierte, AWMF-gestützte Informationen aktualisiert, was sehr wichtig ist.

(Frau Dr. Müller: Ja, alles klar!)

Sie haben zwei Themenbereiche angesprochen, die uns sehr wichtig sind, so die Therapiesequenz: Wir wissen sehr wenig über die Sinnhaftigkeit der Therapiesequenz. Wir wissen, dass wir nach Auftreten eines Erst- und Zweitgenerationsprogresses bei Afatinib oder Erlotinib und T790M-Nachweis Osimertinib geben können. Diese Therapiesequenz ist belegt. Wir wissen noch nichts darüber, wer der beste Nachfolger nach Osimertinib-Versagen ist. Die uns vorliegenden initialen Datensätze zeigen, dass das PFS und auch die Vorabanalyse des OS bei Osimertinib in der Erstlinie gut sind; aber wir wissen nicht, was in Zukunft die Therapiesequenz der Wahl sein wird. Deswegen brauchen wir so dringend Registerdaten. Das ist der erste Punkt.

Zum zweiten Punkt, den Sie beschrieben haben: Es gibt natürlich nur eine Gleichwertigkeit anhand der Analyse dessen, was wir an Datensätzen haben. Wir warten die OS-Daten von der FLAURA-Studie noch einmal ab, die nächstes Jahr kommen werden, um dann eine abschließende Bewertung auch zur Beurteilung der beiden häufigsten Mutationen vornehmen zu können. Exon-19-Deletionen laufen nun einmal deutlich besser als L858R. Auf Exon-21-Mutationen bezieht sich auch Ihre Frage. Wir brauchen diese Informationen, um das abschließend beurteilen zu können. Der Datenschnitt soll nächstes Jahr kommen.

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

**Frau Dr. Müller:** Der finale Datenschnitt war einer der Gründe für die Frage. Ich wusste nicht so genau, dass der geplante OS-Datenschnitt nächstes Jahr kommen soll. Ich wusste nur, dass dieser Zeitpunkt noch in der Zukunft liegt; deshalb habe ich die Frage nach einer möglichen Verzerrung zu dem Crossover gestellt.

Man kann ja ein Problem haben, wenn man bei einem erheblichen, erklecklichen Anteil von Patienten mit Crossover ein längeres Follow-up hat, dass unter Umständen die formal reiferen Daten zumindest zum Gesamtüberleben möglicherweise dann stärker verzerrt sind. Solche Konstellationen hatten wir. Das war eigentlich der zweite Grund für die Frage nach dieser Crossover-Rate, die ja doch relativ hoch ist. Ich glaube, über 40 Prozent hatten eine Osimertinib-Folgetherapie, entweder die meisten im Rahmen, wenn ich das richtig verstanden habe, des gestatteten Crossover laut Prüfplan, ein Teil aber einfach auch einfach – Sie haben es ja gesagt – als reguläre Folgetherapie, was ja in der Praxis in der Secondline auch üblich ist.

**Herr Prof. Dr. Grohé (DGP):** Erstens ist es ein Segen für den Patienten, dass es solche Substanzen gibt. Diejenigen Patienten, die diese seltenen Mutationen haben, profitieren immens davon, dass sie eine orale, gut verträgliche therapeutische Option haben, auch in der Sequenz. Das ist die reale Versorgungssituation, sodass man das jedem Patienten selbstverständlich anbieten würde. Was wir zum jetzigen Zeitpunkt wissen, Frau Müller, ist natürlich, dass wir in der Erstlinie Substanzen haben, die besonders effektiv sind, und das können wir primär auch zu dem Zeitpunkt des Patientengesprächs im Wort beurteilen. Ich glaube, das ist auch das Wichtigste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Bergner.

**Herr Dr. Bergner (AstraZeneca):** Einmal noch ergänzend und bestätigend: Quasi für alle Patienten, die momentan eine Folgetherapie erhalten haben, kam zu 43 Prozent Osimertinib infrage. Wenn wir das noch einmal in den Kontext setzen – wir gehen davon aus, dass die Resistenzmutation bei ungefähr 50 Prozent der Patienten auftritt –, sehen wir jetzt, dass nahezu jeder Patient, der potenziell Osimertinib bekommen könnte, das auch in der Studie in der Secondline bekommen hat. Also sehen wir jetzt schon mit dem erkennbaren OS-Benefit eine relativ hohe Patientenzahl an Switchern. Nichtsdestotrotz haben wir den OS-Benefit, wie wir ihn jetzt schon sehen. Es ist also anzunehmen, dass sich der Anteil mit der Zeit nicht noch einmal verschieben wird.

(Zuruf von Frau Dr. Müller)

– Ja. Aber generell auch noch einmal: 43 Prozent der Patienten, die es tendenziell bekommen können, haben das bekommen. Wenn man nur schaut, wie viele Patienten überhaupt eine Secondline bekommen haben und wie viele davon Osimertinib, dann sind es lediglich 26 Prozent der Patienten.

(Frau Dr. Müller: Von den infrage kommenden genannten 26 Prozent?)

– Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Okay. – Dann habe ich jetzt Herrn Kaiser und Herrn Jantschak und dann noch einmal Herrn Köhler.

**Herr Dr. Kaiser:** Ich müsste noch einmal kurz zu den Pros zurückkommen, und zwar nur deswegen, weil Sie ja umfangreich Daten nachgereicht haben und sich hinterher auch die Frage stellen wird, wie im Verfahren mit diesen nachgereichten Daten umgegangen wird. Sie haben eben durch Ihre Angaben zu den SAP ein wenig den Eindruck erweckt, als ob das, was Sie vorgelegt haben, dem entspricht, wie der ursprüngliche SAP war.

Der ursprüngliche SAP, Version II, hatte keine MMRM-Analysen. Er hatte nur Verschlechterungsraten, Verbesserungsraten und Zeit-bis-Auswertungen. Die Version III, die letzte gültige Version des General-SAPs vor dem Datenschnitt, hatte überhaupt keine Verbesserungs- und überhaupt keine Verschlechterungsraten mehr und auch keine Zeit-bis-Analysen mehr, sondern nur noch MMRM-Analysen. Erst in dem Pro-Bericht, in dem Pro-SAP, waren diese gemeinsamen Analysen definiert, dies allerdings auch mit den entsprechenden Verbesserungs- und Verschlechterungsraten.

Das heißt, der Eindruck, den Sie eben erweckt haben, das, was Sie vorgelegt haben, entspreche dem General-SAP, ist nicht richtig. Das heißt, sie sind schlicht und einfach weiterhin unvollständig. Sie machen so einen Mix aus dem, was Sie am Anfang definiert haben, und dem, was Sie am Ende definiert haben. Aber das ist ja beliebig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Fimm.

**Frau Fimm (AstraZeneca):** Um das noch einmal klarzustellen: Dieser Pro-SAP, von dem Sie sprechen, wurde erst nach dem Studienbericht veröffentlicht. Das heißt, er war zu dem Zeitpunkt, da die Studienberichte veröffentlicht wurden, gar nicht gültig. Wir hätten, wie Sie richtig gesagt haben, mit dem SAP III nur das MMRM machen müssen. Aber wir haben trotzdem, weil wir wussten, dass die Responderanalysen für das Verfahren immer sehr wichtig sind, die ursprünglich in den Vorversionen definierten Analysen auch noch einmal durchgeführt – das betraf die Zeit bis zur Verschlechterung und die Verbesserungsraten –, einfach deshalb, damit das Bild vollständig ist, weil wir wissen, dass das MMRM eigentlich immer nur eine Notlösung ist. Deswegen haben wir das so gemacht, sowohl im Dossier als auch bei der Stellungnahme.

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

**Herr Dr. Kaiser:** Nur, damit wir uns da nicht missverstehen: Genau diese Verbesserungsraten fehlen ja. Es fehlt ja genau diese bestätigte Verbesserung, bestätigte Verschlechterung, die Sie ebenfalls definiert hatten.

**Frau Fimm (AstraZeneca):** Das stimmt nicht, das ist im Dossier.

**Herr Dr. Kaiser:** Nein.

**Frau Fimm (AstraZeneca):** Doch!

**Herr Dr. Kaiser:** Nein.

(Heiterkeit)

Auch nicht in Ihrer Stellungnahme.

**Frau Fimm (AstraZeneca):** Das ist im Dossier eingereicht worden.

**Herr Dr. Kaiser:** Sie haben in diesen Stellungnahmen diese Daten nicht drin.

(Frau Dr. Müller: Aber im Dossier, oder?)

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Rückfrage. Das heißt, die Analysezeiten bis zur bestätigten Verschlechterung sind im Dossier enthalten, aber dann nur bis Woche 36, und Sie haben jetzt mit der Stellungnahme Analysen bis Woche 60 nachgereicht, aber dann nur Time-to-Event-Analysen ohne bestätigte Verschlechterung?

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

**Herr Dr. Bergner (AstraZeneca):** Vielleicht in der Zwischenzeit, in der wir die Ergebnisse dazu noch einmal herausuchen, Folgendes: Zum Ersten haben wir umfassend Ergebnisse zu den patientenberichteten Endpunkten dargelegt. Das heißt, zunächst einmal war der verwendete Fragebogen validiert und gemeinhin eingesetzt worden. Zum Zweiten haben wir die Ergebnisse und die Analysen, die wir präspezifiziert haben, dargestellt und darüber hinaus, um den Anforderungen des Verfahrens gerecht zu werden, noch weitere Analysen durchgeführt und sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme eingereicht. Alle Ergebnisse zeigen in gleichgerichteter Art und Weise, dass die Lebensqualität und auch die Symptomatik, berichtet durch die Patienten, zwischen der Therapie unter Osimertinib und den zweckmäßigen Vergleichstherapien ausgeglichen ist. – Das habe ich gesagt, um es noch einmal in den Kontext dieser Diskussion zu setzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Köhler bitte.

**Herr Köhler:** In der schon zitierten Arbeit, bei der Herr Radke (?) aus Ihrem Haus Zweitautor ist, heißt es, dass es Hinweise gibt oder dass potenziell – wörtlich – die Blut-Hirn-Schranke überschritten werden kann und Sie jetzt eine Studie bei entsprechenden Hirnmetastasen machen; zumindest steht das in dieser Publikation. Gibt es weitere Befunde, die darauf hindeuten, dass die Blut-Hirn-Schranke bei diesen schwerkranken Patienten, die Sie sehr oft haben, überschritten wird?

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

**Herr Dr. Bergner (AstraZeneca):** Auch hier möchte ich primär auf die FLAURA-Studienergebnisse eingehen. Hier wurde zum einen das progressionsfreie Überleben für die Patienten mit bestätigten Hirnmetastasen bei Eintritt in die Studie gegenüber denjenigen Patienten analysiert, die zu Beginn der Studie keine Hirnmetastasen hatten. Hier sehen wir beim progressionsfreien Überleben genau die gleichen klinischen Effekte für Osimertinib; es wirkt also bei den Patienten mit Hirnmetastasen genauso gut. Zum anderen wurde da auch erneut analysiert: Wie sieht es rein für die Progression der bestehenden Hirnmetastasen aus? Auch da sehen wir wieder die gleichgerichteten positiven Effekte für Osimertinib mit den gleichen Hazard Ratios, die wir bei allen anderen Effektivitätseindpunkten auch sehen.

Sie sprechen jetzt eine spezifische Studie für Hirnmetastasen bzw. leptomeningeale Erkrankungen an, die wahrscheinlich in dieser Arbeit noch vorgängig zur AURA-3-Studie erwähnt ist. Die Studie läuft noch, und gleichzeitig gab es im letzten Jahr eine Publikation, worin zumindest die Gehirngängigkeit, die vorher erst präklinisch bei Affen gezeigt wurde, auch im Menschen gezeigt wurde, sodass man sagen kann: Osimertinib überschreitet die Blut-Hirn-Schranke. Das ist erst einmal eine primäre

Erklärung dafür, dass die potenzielle Wirksamkeit im Hirn bestehen könnte. Da muss man dann die klinischen wirklich dezierten Hirnergebnisse abwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich schaue mal in die Runde. – Herr Jantschak noch einmal.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Frage an die Praktiker, und zwar zu der Nebenwirkung der TKI-induzierten Dermatitis. Inwieweit werden die Patienten in der Praxis durch Erlotinib bzw. Gefitinib hierdurch belastet, und wie wird der Vorteil eingeschätzt, den Osimertinib hier scheinbar liefert?

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

**Herr Dr. Eberhardt (DGHO):** Die dermatologischen Nebenwirkungen von Osimertinib sind deutlich geringer und haben einen etwas anderen Charakter als bei Gefitinib und Erlotinib, was wir schon seit vielen Jahren kennen. Bei Erlotinib und Gefitinib gibt es tatsächlich immer auch Situationen, in denen wir tatsächlich das Medikament absetzen müssen, in denen die Patienten das abbrechen, weil das solche lokalisierten Ekzeme hervorrufen kann und manchmal tatsächlich auch diesen typischen Rash im Dekolleté-Bereich, der sehr ausgeprägt Juckreiz induziert und für die Patienten also zu einer ziemlichen Belastung wird. Man kann das natürlich immer auch gut behandeln, wenn man einen Hautarzt hat, der direkt mit an Bord ist und einem hilft, den Patienten mitzubehandeln. Aber es gibt tatsächlich Patienten, die dann Erlotinib und Gefitinib absetzen. Das Osimertinib ruft eher einen masernartigen Ausschlag hervor, der meines Erachtens relativ unproblematisch ist. Das ist tatsächlich auch ein Benefit der Substanz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht kurz zusammenzufassen. – Bitte schön, Herr Ikenberg.

**Herr Ikenberg (AstraZeneca):** Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte im Anschluss an die Diskussion nochmals zwei Punkte aufgreifen, die für uns von besonderer Bedeutung sind. Das sind zum einen die seltenen Mutationen und zum anderen die zulassungskonforme Einnahme von Erlotinib.

Zu den seltenen Mutationen ist festzuhalten, dass es sich hierbei um eine relativ kleine Patientengruppe handelt, bei der in dem speziellen Anwendungsgebiet von Osimertinib insbesondere die Patienten mit einer De-Novo-T790M-Mutation herausgerechnet werden müssen. Somit ergibt sich auf Grundlage bereits im zurückliegenden Verfahren akzeptierter Literatur sowie neu hinzugekommener Evidenz ein Anteil von lediglich 8 Prozent an den Patienten der Gesamtpopulation und der Zielpopulation von Osimertinib.

Zum zweiten Punkt, zur zulassungskonformen Einnahme von Erlotinib: Dieses Thema wurde ausführlich diskutiert, und die These, dass es hier aufgrund der Änderung im Protokoll zu einer nicht zulassungskonformen Einnahme kommt, konnte ganz klar nicht belegt werden. Wir weisen noch einmal darauf hin, dass dies auch im Widerspruch zu dem im Protokoll klar gegebenen Hinweis auf die Fachinformation stünde. Somit gehen wir in der Gesamtschau davon aus, dass von einer zulassungskonformen Einnahme von Erlotinib auszugehen ist.

Insgesamt sehen wir auf Grundlage der randomisierten kontrollierten Studie FLAURA, die den Vergleich gegenüber den beiden zweckmäßigen Vergleichstherapien vornimmt, einen beträchtlichen Zusatznutzen für Osimertinib im Anwendungsgebiet als belegt an. – Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ikenberg. – Meine sehr verehrten Damen und Herren, danke, dass Sie hier waren und unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das jetzt in unsere Bewertung und in unsere Betrachtung einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12:16 Uhr