

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Dacomitinib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. September 2019  
von 10:20 Uhr bis 11:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Couybes  
Herr Dr. Bergner

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Friedrich  
Frau Wunsch

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

Herr Killer  
Herr Panni

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

Frau Dr. Brinkmann  
Herr Leverkus  
Herr Dr. Moran  
Frau Wohlleben

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

Frau Dr. Ries  
Herr Dr. Tchernook

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

Herr Prof. Dr. Huber

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Kumpf

Beginn der Anhörung: 10:20 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. Zunächst einmal bitte ich um Entschuldigung, aber Sie werden es ja ähnlich durchlitten haben: Stellwerksstörung. Wir sind hier noch ein bisschen dünn besetzt. Ich hatte heute Morgen einen Termin bei Herrn Spahn. Normalerweise stehen vor dem BMG immer jede Menge Taxen. Da habe ich gesagt: Ja, ich springe flott in das Ding hinein. Aber das war nix: Die S-Bahn fuhr nicht, Taxen haben mich ignoriert. Das wird das Mietkraftdroschekengewerbe noch bitter bereuen; aber gut, schauen wir mal.

Deshalb heiße ich Sie mit einiger Verspätung zu der Anhörung Dacomitinib herzlich willkommen, jetzt zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms. Im Stellungnahmeverfahren hat zum einen der pharmazeutische Unternehmer, die Firma Pfizer Pharma GmbH, eine Stellungnahme abgegeben, zudem die DGHO in Zusammenarbeit mit der AIO, dann die DGP, also die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, AstraZeneca, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Lilly, Roche und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für Pfizer sind Herr Leverkus, Frau Dr. Brinkmann, Herr Dr. Moran und Frau Wohlleben anwesend. Dann müsste für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Huber da sein, wenn er nicht verspätet ist. – Er ist noch nicht da; dann ist er verspätet. Des Weiteren müssten für AstraZeneca Herr Couybes und Herr Dr. Bergner da sein, dann Frau Friedrich und Frau Wünsch von Bristol – ja –, ferner von Lilly Herr Killer – ich hoffe, der Name ist kein Programm – und Herr Panni – jawohl –, dann Frau Dr. Ries und Herr Dr. Tchernook von Roche – jawohl – und schließlich Herr Dr. Rasch und Herr Kumpf vom vfa. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Dies ist erkennbar nicht der Fall.

Wir beraten heute über die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli 2019. Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend zu dieser Dossierbewertung und zu den für ihn maßgeblichen Belangen Stellung zu nehmen. Ich weise noch darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen, und bitte Sie deshalb, Ihren Namen und die Institution zu nennen, die Sie vertreten. – Bitte schön, Herr Leverkus.

(Herr Leverkus (Pfizer): Wir versuchen es einmal ohne Mikrofon! – Widerspruch der Stenografin – Frau Dr. Behring: Da fehlen die Mikrofone, oder?)

– Die Woche fängt gut an. – Herr Leverkus, wir bleiben tiefenentspannt.

(Es werden Mikrofone aufgestellt, die jedoch zunächst nicht funktionieren)

– Kommen Sie herüber, Herr Leverkus. Dann kann der Techniker in der Zwischenzeit basteln; wir haben das Problem ja dann den ganzen Tag.

(Herr Leverkus [Pfizer] setzt sich auf einen für Mitglieder des Unterausschusses vorgesehenen Platz)

– Herr Leverkus, unter erschwerten Bedingungen: Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Ich danke Ihnen vielmals. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Wie gewohnt möchte ich Ihnen zunächst meine Kollegen vorstellen. Am nächsten links von mir sitzt Frau Jessica Wohlleben; sie ist in meinem Team für das Nutzendossier Dacomitinib

zuständig. Daneben sehen Sie Frau Dr. Brinkmann; sie ist in der Abteilung Medizin für Dacomitinib zuständig. Neben Frau Dr. Brinkmann sitzt Herr Dr. Michael Moran; er leitet in der Abteilung Medizin den Bereich Hämatologie, Nierenzellkarzinom und Lungenkrebs. Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich leite den Bereich Nutzenbewertung bei Pfizer.

Die einleitenden Worte werde ich mir mit Herrn Moran teilen, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, Herr Vorsitzender.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber gern.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Herr Moran wird die medizinischen Grundlagen erläutern, ich würde anschließend auf unsere Stellungnahme eingehen.

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

**Herr Dr. Moran (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Gerne möchten wir die Gelegenheit nutzen, hier mit Ihnen den Wirkstoff Dacomitinib näher zu beleuchten und zu diskutieren. Dacomitinib wird für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit aktivierenden EGFR-Mutationen angewendet.

Auch 2019 ist das nicht-kleinzellige Lungenkarzinom, auch NSCLC genannt, noch immer eine der häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland. Was bedeutet dies für die betroffenen Patienten und deren Angehörige? Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ihres Lungenkarzinoms befinden sich ungefähr 70 Prozent der Patientinnen und Patienten bereits in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium. Die Symptome sind meist unspezifisch und schwach ausgeprägt; manchmal zeigt sich lediglich Husten. Die Erkrankung gilt in diesem Stadium leider als nicht mehr heilbar. Innerhalb von fünf Jahren nach Erstdiagnose versterben über 90 Prozent der betroffenen Patienten. Der systemischen Therapie kommt jetzt eine besondere Bedeutung zu, aber das NSCLC ist durch eine geringe und nur kurzfristige Wirksamkeit der konventionellen Chemotherapie gekennzeichnet. Die korrekte molekularpathologische Diagnose muss unverzüglich gestellt und die passende Therapie muss gewählt werden. Zwar wurden in den letzten Jahren mit der Charakterisierung von Treibermutationen große Fortschritte in der Behandlung erzielt, dennoch erleiden die Patientinnen und Patienten trotz hoher Wirksamkeit der zielgerichteten Substanzen einen Progress.

Warum braucht man also noch einen weiteren EGFR-TKI? Für die Patientinnen und Patienten geht es in dieser Therapiesituation vor allem um die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei einer gleichzeitig möglichst geringen Belastung durch Nebenwirkungen und einer möglichst guten Lebensqualität. Für Dacomitinib konnte mit einem medianen Überlebensvorteil von mehr als sieben Monaten ein bisher noch nicht erreichtes Ausmaß in der Verlängerung des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden. Gerade in dieser palliativen Therapiesituation ist eine solch deutliche Verlängerung aus unserer Sicht in hohem Maße patientenrelevant.

Natürlich müssen auch die Belastungen durch Nebenwirkungen bedacht werden. Die im Vergleich zu Gefitinib vermehrt auftretenden TKI-spezifischen Nebenwirkungen von Dacomitinib gehen allerdings mit dem verbesserten Therapieansprechen der Behandlung einher. Bei Dacomitinib gibt es dann die Möglichkeit der Dosisreduktion ohne Verlust der Wirksamkeit. Zusammen mit einem geplanten Therapiemanagement können diese Nebenwirkungen gut kontrolliert werden. Gleichzeitig ist wichtig zu wissen, dass Dacomitinib als EGFR-TKI der Zweitgeneration ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie andere TKI in der Substanzklasse besitzt. Diese sind für die Ärzte bereits in der Versorgung bekannt.

Aus Patientenperspektive können Nebenwirkungen zugunsten der Chance auf ein verlängertes Gesamtüberleben toleriert werden. Therapiemanagement, sei es durch Dosisreduktion oder begleitende Therapien, kann effektiv funktionieren.

Aus medizinischer Sicht ist zusammenfassend Folgendes festzuhalten: Dacomitinib ist eine neue wichtige Therapieoption für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit fortgeschrittenem EGFR-mutiertem NSCLC, da die bedeutende Überlebensverlängerung von mehr als sieben Monaten bei der Schwere der Erkrankung als hoch patientenrelevant einzustufen ist. – Mein Kollege Herr Leverkus wird Ihnen nun zum besseren Verständnis zusätzliche Analysen, betreffend Nebenwirkungen und patientenberichtete Endpunkte, vorstellen.

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

**Herr Leverkus (Pfizer):** Gerne. – Die Ergebnisse eines weiteren finalen Datenschnittes für das Gesamtüberleben wurden mit der Stellungnahme vorgelegt. Die Ergebnisse bestätigen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als sieben Monate gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Aufgrund der Fragen des IQWiG haben wir weitere Analysen bezüglich der unerwünschten Ereignisse und der Lebensqualität vorgelegt, die uns helfen, den zeitlichen Verlauf und damit die Bedeutung der unerwünschten Ereignisse und der Lebensqualität besser einschätzen zu können. Bei den unerwünschten Ereignissen haben wir uns in der Stellungnahme auf die schweren unerwünschten Ereignisse mit CTCAE  $\geq 3$  konzentriert. Sie können als zusammenfassendes Maß klinisch relevanter unerwünschter Ereignisse angesehen werden.

Wie Herr Moran schon ausführte, sind die unerwünschten Ereignisse, die bei der Behandlung mit Dacomitinib auftreten, durch die Erfahrung mit anderen EGFR-TKI grundsätzlich bekannt. Durch Therapiemanagement, zu dem auch die Dosisreduktion gehört, sind diese gut in den Griff zu bekommen. Die Wirksamkeit bleibt trotz der Dosisreduktion erhalten.

Um dies zu zeigen, haben wir eine Landmark-Ereigniszeitanalyse vorgelegt, die das Auftreten von Ereignissen in beiden Studienarmen ab sechs Monate nach Behandlungsbeginn vergleicht. Sechs Monate entsprechen ungefähr der medianen Zeit bis zur Dosisreduktion. Darüber hinaus haben wir die Inzidenz der schweren UEs im Zeitverlauf für Patienten mit und ohne Dosisreduktion getrennt dargestellt. Das ist natürlich ein nicht randomisierter Vergleich, klar; aber die Inzidenzraten im Verlauf zeigen, dass Gefitinib-Patienten und Dacomitinib-Patienten ohne Dosisreduktion einen ähnlichen Verlauf der Inzidenzraten haben. Das anfängliche Risiko der Kohorte mit Dosisreduktion gleicht sich im Verlauf an dasjenige der anderen Gruppen an. Die Landmarkanalysen zeigen, dass sich die Zeit bis zum ersten schweren unerwünschten Ereignis nach sechs Monaten bzw. nach der Dosisreduktion im Dacomitinib-Arm nicht mehr statistisch signifikant von derjenigen bei mit Gefitinib behandelten Patienten unterscheidet. Unserer Meinung nach sollte der Vorteil im Gesamtüberleben daher auch nach der Saldierung erhalten bleiben.

Die patientenberichteten Symptome und Lebensqualität geben Auskunft darüber, wie die unerwünschten Ereignisse von den Patienten wahrgenommen werden. Um die Gewichtung dieser Endpunkte bei der Saldierung des Zusatznutzens besser ins Verhältnis stellen zu können, haben wir für die Stellungnahme daher jene patientenrelevanten Endpunkte noch einmal differenzierter im Verlauf dargestellt, die in der Ereigniszeitanalyse im Dossier mindestens einen beträchtlichen Nachteil gezeigt haben. Die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung ist sicherlich in einigen Behandlungsverläufen ein sehr wichtiger Parameter, bildet aber hier das Erleben der Patienten nicht realistisch ab. Die Dynamik des Verlaufes wird hierdurch nicht adäquat widerspiegelt, wie aus der Analyse der In-

zidenzraten und der Lebensqualitätsdaten hervorgeht. Mithilfe verschiedener Ansätze haben wir die Verläufe der patientenberichteten Endpunkte deskriptiv dargestellt, um mögliche Muster zu identifizieren.

Wir möchten daher die Aufmerksamkeit auf die im Dossier dargestellten MMRM-Analysen richten. Hier erfolgt die Analyse über den gesamten Zeitraum und nicht nur bis zur dauerhaften Verschlechterung. Es werden die Mittelwerte der Lebensqualität über den gesamten Zeitraum verglichen. Solche Analysen werden übrigens auch in der neuen Formatvorlage dergestalt gefordert, dass sie in jedem Dossier vorhanden sein sollen. Die MMRM-Analysen zeigen, dass für alle patientenberichteten Endpunkte keine klinisch relevanten und statistisch signifikanten Unterschiede der Mittelwerte über den gesamten Behandlungszeitraum bestehen. Daher sehen wir auch hier keinen Anlass, bei der Saldierung den OS-Vorteil zu negieren.

Der Vorteil im Gesamtüberleben wurde in der neuen Analyse, die auf dem finalen Datenschnitt beruht, noch einmal gesichert. Die Patienten im Dacomitinib-Arm leben im Median 7,1 Monate länger als die Patienten im Gefitinib-Arm. Das Konfidenzintervall wird kleiner und damit die statistische Sicherheit größer. Durch die Anwendung der IQWiG-Methodik kann jetzt für das Gesamtüberleben sogar ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet werden.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen: Für die unerwünschten Ereignisse sowie die patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität zeigen sich in einigen Endpunkten Nachteile für Dacomitinib am Anfang der Behandlung. Im weiteren Verlauf der Behandlung reduzieren sich diese Nachteile für die meisten Endpunkte jedoch auf ein mit der zVT vergleichbares Niveau. Die nur zeitweise nachteiligen unerwünschten Ereignisse sowie patientenberichtete Symptomatik und Lebensqualität können daher nicht zu einer Negierung des Vorteils im Gesamtüberleben von 7,1 Monaten führen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Leverkus, für diese einleitenden Worte, und Herr Moran für die Erläuterungen. – Ich habe zunächst eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, nachdem ich Herrn Professor Huber begrüßt habe, der – dies für das Protokoll – um 10:39 Uhr, auch nass wie der Vorsitzende, hier erschienen ist. Ich bitte auch Mitleid im Protokoll zu vermerken; er hat wahrscheinlich das gleiche Problem gehabt wie ich. Wir haben erst um 10:20 Uhr angefangen; insofern sind wir ein bisschen im Verzug.

Die erste Frage geht an den pU. Sie haben jetzt im Stellungnahmeverfahren noch einmal Daten nachgereicht; dazu gibt es eine technische Frage. Sowohl im Dossier als auch im Studienprotokoll und in den entsprechenden Publikationen zur Studie ARCHER 1050 wurde der relevante Datenschnitt zum Gesamtüberleben bereits als finale Analyse beschrieben. Deshalb sind wir ein bisschen irritiert, weil Sie jetzt wieder von einem finalen Datenschnitt sprechen, den Sie nun vorgelegt haben. Sie bezeichnen diesen Datenschnitt vom 13. Mai jetzt als den finalen Datenschnitt. Nun die Frage: Wie kommt er zustande, von welcher Relevanz sind die entsprechenden Daten?

Außerdem eine Frage sowohl an den pU als auch an Herrn Professor Huber: In der Studie wurden circa 75 Prozent asiatische Patienten untersucht. Erster Punkt: Wie steht es um die Übertragbarkeit der Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext?

Ferner folgende Frage, gerichtet an Herrn Huber: Wie ist der vorgelegte Vorteil von über sieben Monaten im Gesamtüberleben gegenüber der zVT angesichts der Vielzahl negativer Effekte, insbesondere hinsichtlich der Nebenwirkungen, einzuordnen? Wie wird der Stellenwert von Dacomitinib in der aktuellen klinischen Praxis gesehen? Über sieben Monate ist natürlich schon eine Ansage, die Nebenwirkungen sind natürlich auch eine Ansage, und Sie haben ja gerade ausgeführt, Herr Leverkus,

dass sich das im Verlauf dann doch ein wenig der zVT annähere und auch beherrschbar sei. Aber das müssen wir auf alle Fälle diskutieren, weil die Saldierung ja der entscheidende Punkt ist: Wie stark schlagen die negativen Effekte gegenüber dem unbestreitbaren positiven Effekt zu Buche?

Vielleicht fangen wir damit ab, dass Sie uns erklären, was der jetzt finale Datenschnitt ist, nachdem vorher im Dossier auch schon von einem finalen Datenschnitt gesprochen wurde. Dann sollte es um die Asiaten gehen, und sodann würden wir uns in die Ecke der Saldierung bewegen. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Wohlleben.

**Frau Wohlleben (Pfizer):** Der jetzt als finaler Datenschnitt bezeichnete Datenschnitt ist der finale Datenschnitt der Studie. Dies war im Protokoll geplant. Damit ist das der letzte Datenschnitt, der genommen wird, nach Protokoll in der Studie. Der finale OS-Datenschnitt ist der im Protokoll geplante finale Datenschnitt für das OS. Dies heißt aber natürlich nicht, dass die relevanten Endpunkte im finalen Datenschnitt nicht noch einmal betrachtet werden. Also, der jetzige Datenschnitt vom 13. Mai 2019 ist ein präspezifizierter, im Protokoll geplanter Datenschnitt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Asiaten? – Sonst würde ich an Herrn Huber geben.

**Frau Wohlleben (Pfizer):** Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie brauchen sich angesichts der Vorgeschichte dieser Anhörung für nichts zu entschuldigen.

(Heiterkeit)

**Frau Wohlleben (Pfizer):** Die Frage betraf die Anzahl der Asiaten. Dazu kann ich aus der statistischen Perspektive sagen, dass wir natürlich wie immer Subgruppenanalysen durchgeführt haben, ebenso Interaktionstests. Für den Endpunkt Gesamtüberleben waren diese Interaktionstests nicht signifikant, was eben bedeutet, dass man von einem statistischen Standpunkt aus die Gesamtpopulation betrachten kann. Auch für die Nebenwirkungen hat sich kein Muster ergeben. Es gab vereinzelte signifikante Interaktionen, aber im Gesamtbild waren sowohl die Nebenwirkungen als auch die Patient Reported Outcomes nicht signifikant. – So viel zum Statistischen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Huber, dann vielleicht auch noch mal zu Ihrer Einschätzung zu den Asiaten und zu der Saldierung, 7,1 Monate oder 7,3 Monate versus der Nebenwirkungen. – Bitte schön, Herr Huber.

**Herr Prof. Dr. Huber (DGHO):** Ich denke, der Überlebensvorteil gegenüber Gefitinib ist klar. Etwas problematisch ist tatsächlich, wie wir die Nebenwirkungen einschätzen. Hierzu muss man natürlich einerseits sagen, dass sie mit einer Dosisreduktion in der Regel beherrschbar sind; andererseits kann natürlich zum Beispiel ein schwerer Durchfall am Anfang durchaus für den Patienten deutliche Probleme bereiten.

Das Problem ist für uns: Wie ist die Dosierung eigentlich einzuschätzen? Ein ähnliches Problem hatten wir bei Afatinib, wir hatten ein ähnliches Problem bei Ceritinib. Das heißt, möglicherweise – aber das ist jetzt wirklich Hypothese – sollte die Dosisfindung eigentlich nach Spiegelbestimmungen erfolgen. Ich kann dazu nicht wirklich etwas sagen, weil die Studie das nicht hergibt. Umgekehrt muss man sagen: Wenn eine Dosisreduzierung erfolgt ist, ist kein Nachteil im Überleben erkennbar, sodass ich endgültig diese Frage nicht wirklich beantworten kann. Meines Erachtens würden wir in der Sum-

me das Überleben bei relevanter Dosisreduktion als Vorteil von Dacomitinib gegenüber Gefitinib sehen.

Der Anteil der kaukasischen Population ist tatsächlich niedrig; es sind auch keine deutschen Patienten eingeschlossen. Wenn man nach den Subgruppenanalysen geht, scheint es keine Interaktion zu geben, sodass hier kein großes Warnsignal entsteht. Andererseits ist es natürlich so: Wenn die Dosisreduktion relevant ist, wäre es möglich, dass es für die unterschiedlichen Populationen auch unterschiedliche Dosisempfehlungen geben könnte. Aber auch das ist hypothetisch und konjunktiv.

In der Summe würden wir wie folgt zusammenfassen: Bei Dosisreduktion, wenn nötig, ist der Überlebensvorteil höher einzuschätzen als die Nebenwirkungsraten. Aber nochmals in die Runde, an alle eigentlich, die sich mit Tyrosinkinase-Inhibitoren befassen: Mir fehlen ein bisschen die Dosisfindungsstudien, und mir fehlen die Spiegelbestimmungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe noch eine Frage zu dem von Ihnen genannten finalen Datenschnitt. Nach unserer Kenntnis war er weder im Protokoll noch im SAP noch im Dossier genannt. Könnten Sie einmal eine Seitenangabe geben, zum Beispiel aus dem Protokoll, wo das genau stehen soll?

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

**Frau Wohlleben (Pfizer):** Die Seitenangabe suche ich sofort heraus. Es ist im Protokoll festgelegt, dass nach 48 Monaten, nach vier Jahren, ein finaler Datenschnitt stattfindet. Das ist dieser Datenschnitt. Ich werde das sofort heraussuchen und dann noch einmal darauf zurückkommen. Ich hoffe, das ist in Ordnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl, danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Dann habe ich noch eine Frage: Falls er präspezifiziert war und das ein finaler Datenschnitt war, warum haben Sie dann nur Daten zum Gesamtüberleben nachgereicht und nicht zu allen patientenrelevanten Endpunkten? Das würde mich ja dann doch wundern. Wenn ich den Datenschnitt nicht nur für das OS mache, sondern eigentlich für die komplette Studie, dann würde ich auch erwarten, dass alle Endpunkte ausgewertet werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Wollten Sie das sofort beantworten, oder wollen Sie es zuerst suchen? – Ja, bitte schön, Frau Wohlleben.

**Frau Wohlleben (Pfizer):** In den Unterlagen sind alle Informationen aus dem Datenschnitt eingereicht worden. Wir haben uns natürlich den Datenschnitt angesehen, soweit das in der Zeit möglich war, und haben betrachtet, wie groß der Zugewinn für die patientenrelevanten Endpunkte, die Nebenwirkungen, ist. Diese wurden in dem Datenschnitt natürlich erfasst. Hier gab es keine Veränderungen im Median des Auftretens der Nebenwirkungen. Das ist einer der Gründe, warum wir diese nicht mehr ausführlich dargestellt haben.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Ich habe noch eine Rückfrage. Mir ist jetzt nicht so ganz klar, warum es hier eine große Rolle spielt, ob das nun präspezifiziert ist oder nicht; denn die klassischen Dinge der konfirmatorischen Statistik wie das Alphaniveau spielen in diesem Verfahren sowieso keine Rolle. Der



Datenschnitt ist präspezifiziert, und selbst wenn er nicht präspezifiziert wäre, ist mir im Prinzip nicht klar, welche Konsequenz dies für das Verfahren hätte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wollen Sie darauf eingehen, Herr Vervölygi? – Nein, Sie brauchen nicht, Sie sollen nicht.

Wir haben die Spruchpraxis, dass wir sagen, gewillkürte Datenschnitte, um irgendetwas aufzuhübschen, sind immer mit einer gewissen Skepsis zu betrachten. Wenn sie gelegentlich eines Nutzenbewertungsverfahrens aufgrund einer vom IQWiG kritisch angemerkten Passage im Dossier durchgeführt werden, dann muss man ganz genau überprüfen, wie valide die Dinge sind, weil man ansonsten Gefahr läuft, dass pharmazeutische Unternehmer, natürlich rein zufällig, möglicherweise Datenschnitte zu einem Zeitpunkt erheben, da man sagt: Na ja, jetzt hat man halt etwas Gutes, jetzt hat man etwas Schlechtes.

Was mich natürlich alarmiert, ist Folgendes: Wenn wir schon Datenschnitte bekommen, insbesondere wenn sie präspezifiziert sind, dann würden wir uns gerne angucken, ob das, was bei Nebenwirkungen herausgekommen ist, relevant ist oder nicht relevant ist, weil wir sehr häufig Wertungsunterschiede feinsten Art in der Beurteilung der Frage sehen, ob etwas nun relevant ist oder nicht relevant ist, mit aller Zurückhaltung. Bei uns ist schon häufig vorgetragen worden, na ja, da hat es jetzt keine statistisch signifikante Veränderung gegeben; der eine sagt so, und der andere sagt so. Deshalb ist das für uns wichtig.

Wenn er präspezifiziert ist, okay. Dann stellt sich aber die Frage: Wenn er präspezifiziert ist, wieso ist dann nicht das komplette Portfolio dargetan worden? Falls er nicht präspezifiziert ist, dann stellt sich die Frage: Ist das jetzt irgendwie willkürlich gegriffen an einem Tag X, an dem man zufälligerweise aufgrund der bereits vorgenommenen Entblindung dann eben irgendwelche positiven Effekte hatte, oder ist das einigermaßen logisch herzuleiten? Deshalb ist das einfach eine Frage: Wie ist das am Ende seriös oder weniger seriös einzuordnen? – Dies nur als allgemeine Erläuterung. – Ja, bitte, dann dürfen Sie noch einmal, Herr Leverkus.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Bevor wir da in die technischen Details hineingehen – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, das ist kein technisches Detail, sondern das ist eine Grundsatzfrage. Es ist immer ganz hübsch, wenn wir die Daten bekommen, die vorher auch im Studienprotokoll stehen.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wenn es nicht im Studienprotokoll steht, dann sollte es eine plausible Begründung dafür geben, wieso. Wenn Herr Vervölygi im Dossier irgendetwas angemerkt und moniert hätte, wieso es nicht dabei ist, und Sie dann etwas geliefert hätten, dann sagen wir, okay. Da ist der Anlass ja dann eben die konkrete Kritik. Aber dass wir hier einen Überlebensvorteil haben, sehen wir; das haben wir vorher auch gesehen, und das wird jetzt noch einmal bestätigt. Dass wir Nebenwirkungen haben, das haben wir vorher auch gesehen. Wenn das jetzt präspezifiziert wäre, hätte man gern gesehen, dass die Nebenwirkungen dann eben in der gleichen Linie laufen. Wenn sie besser gelaufen wären, hätten Sie es uns mit Sicherheit mitgeteilt. Vielleicht sind sie auch ein My schlechter. – Aber bitte schön.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Punkt eins: Generell ist es bei den Interimsanalysen, die man halt macht, natürlich so: Je später die Interimsanalyse durchgeführt wird, umso sicherer sind eigentlich die Ergeb-

nisse. Da gibt es selbst dann im Prinzip keine Manipulationsmöglichkeiten, wenn es nicht präspezifiziert ist.

Punkt zwei. Für unsere Fragestellung ist es in der Regel so, dass sie am Anfang auftreten. Wie Frau Wohlleben eben ausgeführt hat, ist es ja bei den unerwünschten Ereignissen so: Wir haben jetzt noch mehrere Informationen, weil noch länger gewartet worden ist. Aber da kommt im Prinzip auch nichts Neues mehr hinzu. Wir konnten in der kurzen Zeit für die Stellungnahme auch kein vollständiges Dossier machen. Die Musik spielt im Prinzip am Anfang und nicht am Ende, und die meisten Patienten haben im Prinzip ja auch schon unerwünschte Ereignisse bekommen. In der Dossievorlage diskutieren wir auch über Informationsgewinn, über die Frage, welche Informationen man da noch hat, und da sind wir eigentlich davon überzeugt, dass die Informationen, die jetzt die UEs betreffen, die Lebensqualität betreffen, in dem Datenschnitt im Dossier schon abgebildet sind. Generell verstehe ich natürlich Ihre Bedenken, die man dies haben muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak und dann Herrn Vervölgyi.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an den pU: Bezogen auf den 2017er-Datenschnitt hat sich ja keine Effektmodifikation im OS gezeigt, asiatisch versus nicht asiatisch. Wurden für den jetzt nachgereichten neuen Datenschnitt Effektmodifikationen untersucht?

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

**Frau Wohlleben (Pfizer):** Ja, wir haben es uns auf jeden Fall aufgrund der Kürze der Zeit angeguckt. Wir haben es auch berechnet, und der Interaktionstest hat sich nicht verändert. Der p-Wert ist sogar noch mehr in Richtung eins gegangen.

(Herr Leverkus [Pfizer]: Das können wir gerne nachreichen!)

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

**Herr Dr. Jantschak:** Wurden diese Analysen zusammen mit der Stellungnahme eingereicht?

**Frau Wohlleben (Pfizer):** Diese Analysen wurden noch nicht eingereicht; wir können das aber noch tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, bis Freitag. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Noch eine kleine Anmerkung zu dem Datenschnitt. Es geht natürlich nicht um die Alphaadjustierung, wie Sie das eben angedeutet haben, sondern darum, ob der Datenschnitt in Kenntnis oder in Unkenntnis der Ergebnisse erfolgt ist. Das ist in einer offenen Studie, die schon vorher mehrere Datenschnitte hatte, sicherlich infrage zu stellen.

Ich habe eine Frage zu den Nebenwirkungen. Die Startdosis ist ja in der Fachinformation mit 45 mg festgelegt; das heißt, alle Patienten bekommen zu Beginn 45 mg. Sie hatten als Argument angeführt, dass man durch die Dosisreduktion die Nebenwirkungen gut beherrschen könne, und haben dann dahin gehend diese Landmarkanalysen vorgelegt. Da bin ich mir nicht ganz darüber im Klaren, welche Aussage Sie daraus ziehen wollen, weil Sie dann genau die Zeit derjenigen Patienten aus der Auswertung herausnehmen, die eine Dosisreduktion benötigen, das heißt, die vorher schwere Nebenwirkungen gehabt haben. Das würde ja im Umkehrschluss oder Ihrer Logik folgend bedeuten,

dass die schweren unerwünschten Ereignisse, die vorher auftreten, nicht relevant wären. – Vielleicht könnten Sie dazu noch ein paar Takte sagen.

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

**Herr Leverkus (Pfizer):** Die Landmarkanalyse ist eine zusätzliche Analyse. Wir wollen im Prinzip nicht sagen, dass man die anderen Analysen jetzt nicht betrachten soll. Wir sehen natürlich am Anfang – das geben wir zu –: Da ist ein erhöhtes Risiko vorhanden. Es ging im Prinzip jetzt nur noch einmal darum, zu verstehen, wie der zeitliche Verlauf ist. Bei den unerwünschten Ereignissen, die wir dargestellt haben, sehen wir im Prinzip, dass am Anfang ein relativ hohes Risiko vorhanden ist, insbesondere der Patienten, die später eine Dosisreduktion bekommen, hier natürlich in der Interpretation wieder ein bisschen vorsichtig, weil das ein nicht randomisierter Vergleich ist.

Die Landmarkanalyse sagt: Wenn ich nach den sechs Monaten schaue und mir da diese beiden Gruppen angucke, dann ist die Zeit bis zum ersten Ereignis nach diesen sechs Monaten im Prinzip gleich; ich sehe da keinen statistischen Unterschied mehr. Das spricht eigentlich für die These, dass nach den ersten sechs Monaten kein Unterschied mehr besteht. Das, was wir in der Deskription gesehen haben, wird durch die Landmarkanalyse unterstützt.

Herr Vervölgyi, Sie wissen ja auch, dass die Analyse dieser Event-Daten relativ komplex ist. Der Mittelwert im Zeitverlauf ist einfacher zu handhaben. Von daher muss man dabei auch noch einmal die Lebensqualitätsparameter mit berücksichtigen, und die gehen im Prinzip ja auch in die Richtung, sagen im Prinzip das Gleiche, dass nach den sechs Monaten ein erhöhtes Risiko besteht, aber im Mittel über das Gesamte eben nicht. Das soll die Aussage sein.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Genau zu den Lebensqualitätsdaten habe ich eine Rückfrage. Im Dossier betraf Ihre primäre Analyse die Zeit bis zur Verschlechterung. Die MMRM-Analysen waren im Dossier als supportive Analysen bezeichnet. Das heißt, es gab die primäre Analyse – das war die Zeit bis zur ersten Verschlechterung –, dann gab es eine Sensitivitätsanalyse – das war die Zeit bis zur stetigen Verschlechterung –, und dann kam noch einmal eine supportive Analyse dazu.

In der Stellungnahme hört sich das ein bisschen anders an; denn da stellen Sie die MMRM-Analysen eigentlich in den Vordergrund, indem Sie sagen, das sei die primäre, eigentlich zu betrachtende Analyse, weil daraus klar werde, dass sich nachher kein Unterschied mehr zeige. Das ist eine Aussage, die zum Beispiel, wenn man sich das Symptom Diarrhö anschaut, nicht ganz stimmt, weil die Kurve zwar nach oben und dann wieder nach unten geht; trotzdem liegt sie im ganzen Zeitverlauf immer über der Schwelle von zehn Punkten. Also auch da kann man natürlich nicht unbedingt sagen, dass die Patienten danach nicht mehr unter ihren Symptomen leiden.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Sie haben vollkommen recht. Diarrhö und dieses Gefühl des wunden Mundes bleibt im Prinzip. Aber es gibt auch andere. Aber bei den anderen Symptomen, bei denen die Zeit bis zur Verschlechterung anschlägt, sehen wir im Prinzip, dass das nicht der Fall ist, dass es da nur am Anfang anschlägt und sich über den Zeitverlauf im Prinzip herausmittelt, außer diesen beiden natürlich. Deshalb haben wir uns die Daten ja auch noch einmal angeguckt. Sie haben noch einmal einige Nachfragen geäußert, denen wir nachgegangen sind. Dadurch sind wir im Prinzip zu dem Schluss gekommen, dass das Wesentliche eigentlich am Anfang spielt und dass deshalb die supportiv eingesetzten Analysen eine größere Bedeutung bekommen, insbesondere durch die nochmalige Diskussion der Verfahrensordnung.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe, ist es aber so, dass nicht für alle Symptome gilt, dass das im Zeitverlauf einfacher wird,

(Herr Leverkus [Pfizer]: Nein, nein!)

sondern für einzelne Symptome ist es so, für andere aber dann wiederum nicht?

**Herr Leverkus (Pfizer):** Für die Mehrzahl der Symptome ist es so, dass sie sich im Prinzip im Zeitverlauf verstetigen und angleichen; aber es gibt zwei Symptome, bei denen das nicht der Fall ist. Das muss man so sagen, genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak, dann Frau Ossevorth.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an den pU. Die Dosisreduktionen, die in der Studie durchgeführt wurden, waren auch Thema einer Publikation von Corral et al. Dazu stelle ich meine erste Frage. Sie postulieren in der Veröffentlichung, dass die Dosisreduktion bzw. eben die Nebenwirkungen mit den Blutspiegeln der Patienten in Verbindung stehen. Da ist meine Frage, ob die Blutspiegel dieser drei Gruppen, die in der Arbeit von Corral et al. untersucht wurden, statistisch signifikant unterschiedlich waren. Das konnte ich der Publikation nicht entnehmen. Sie argumentieren, dass Patienten, die hier eine Dosisreduktion durchgeführt haben, keinen Nachteil im OS zeigen. Wenn man sich nun die Kaplan-Meier-Kurven dieser drei Gruppen ansieht, also 45 mg Dosisreduktion auf 30 mg und die Patienten, die anschließend auf 15 mg reduziert haben, dann scheint es so zu sein, dass es bei den Patienten, die die Dosis reduziert haben, eher einen OS-Vorteil gibt. Können Sie dazu noch einmal ausführen?

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

**Herr Leverkus (Pfizer):** Wir teilen uns das auf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann möchte ich aber gern Herrn Huber auch noch einmal danach fragen, weil er eben diese Korrelation zum Spiegel angesprochen hatte. Das ist ganz spannend. – Bitte schön, Herr Leverkus.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Wir müssen aufpassen: Das sind nicht randomisierte Vergleiche. Erstens. Was wir im Prinzip sehen, ist ein Unterschied in dem Dosispiegel. Dies haben wir, glaube ich, in der Stellungnahme nachgereicht. Aber da gibt es auch große Überlappungen. Also, das ist jetzt kein Biomarker oder so etwas. Es erklärt einen Teil dieser ganzen Sache, aber es erklärt nicht alles.

Zweitens sind es nicht randomisierte Vergleiche. Wir würden also nicht so weit gehen zu sagen, dass diejenigen, die einen hohen Dosispiegel haben, auch länger überleben. Ich glaube, dieser Schluss geht zu weit. Wir können sagen, dass es im Prinzip keine Unterschiede, keine Wirkabschwächungen gibt; das ist klar. Aber da kann noch viel Selektionsbias mit enthalten sein, sodass man das nicht daraus schließen kann.

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

**Frau Dr. Brinkmann (Pfizer):** Ich kann letzten Endes das, was Herr Leverkus eben sagte, nur unterstützen. Aus klinisch-medizinischer Perspektive ist es auch wichtig, zu wissen, dass in allen drei Gruppen eben immer mit 45 mg gestartet wurde. Damit diese Analyse überhaupt in diese Darstellung

kam, hatten die Patienten auch im Minimum 14 Tage 45 mg in der vollen Dosierung. Das heißt, allein aus dieser Perspektive kann man pharmakologisch schon gar nicht sagen, wie lange man die 45 mg dort gebraucht hätte, um in der niedrigen, mittleren und hohen Gruppe effektiv wirksam zu sein; das ist das eine.

Das andere ist, wie Herr Leverkus schon sagte, dass aufgrund dieser eher explorativen Analyse kein Rückschluss gezogen werden kann, ob das tatsächlich auch eine Anfangsdosierung sein könnte, die relevant ist. Das können wir mittels dieser Analyse nicht sagen; dazu wären zusätzliche Studien nötig, die wir nicht haben. Für uns ist es eher interessant, sich einfach anzugucken, wie sich die Patienten verhalten haben, die später eine Dosisreduktion hatten, und daraus sozusagen im Umkehrschluss einen Rückschluss zu finden, warum denn Leute möglicherweise mehr Nebenwirkungen hatten als andere, aber trotzdem nach Dosisreduktion erhaltene Wirksamkeit hatten. Dieser Umkehrschluss ist zulässig; aber nicht umgekehrt die Dosisfindung; das geht nicht mit dieser Analyse.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Wann fanden diese Dosisreduktionen hauptsächlich statt? Das geschah doch eigentlich eher zu Beginn der Therapie. Da stellt sich für uns jetzt noch eine zweite Frage: Die Überlebenszeitkurven kreuzen sich. Das heißt, es gibt einen Teil der Patienten, die nicht von der Therapie mit Dacomitinib profitieren. Sind das vielleicht diejenigen Patienten, die die hohe Dosis, umgangssprachlich gesagt, durchgezogen haben?

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

**Frau Dr. Brinkmann (Pfizer):** Zu Ihrer ersten Frage, wann die Dosisreduktion stattfand: Es ist grundsätzlich eine zweistufige Dosisreduktion gewesen; der Umstieg von 45 auf 30 mg war im Median nach 13 Wochen. Wenn es dann weiterging, war der erste Median von 45 mg auf 30 mg acht Wochen, und dann weitere zwölf Wochen. Also, die Patienten waren relativ lange auf der hohen Dosierung. – Zur Beantwortung der statistischen Frage gebe ich das Mikrofon weiter.

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

**Herr Leverkus (Pfizer):** Wir sehen im Prinzip keinen Zeiteffekt im Overall Survival. Den Fakt, den Sie da sehen, dass die Kurven so ein bisschen wabern, ist Zufall. Von daher sollte man das jetzt auch nicht überbewerten und überinterpretieren. Es gibt keinen Hinweis darauf, dass es da zeitliche Unterschiede in dem Overall Survival gibt. Damit gibt es auch keine Hinweise darauf, dass da irgendwelche Patientengruppen am Anfang irgendwie schlechter sind oder besser sind oder irgendetwas. Wir sehen Rauschen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Wohlleben noch dazu.

**Frau Wohlleben (Pfizer):** Ich ergänze das noch ganz kurz: Natürlich haben wir es uns aber angesehen, um sicher zu sein, dass wir da nichts übersehen, was relevant sein könnte. Speziell haben wir uns das Gesamtüberleben in den ersten zwölf Monaten noch einmal angesehen und kommen hier auf keine signifikanten Unterschiede. Wir haben also hier keinen Nachteil für die Patienten, falls das die Frage war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Huber und dann Frau Ossevorth.

**Herr Prof. Dr. Huber (DGHO):** Es ist sicherlich schwierig, retrospektiv solche Diskussionen zu führen. Ich könnte natürlich das Postulat aufstellen, dass die Patienten auch keinen Schaden genommen hätten, wenn sie mit einer niedrigeren Dosis angefangen hätten. Klinisch ist es durchaus so, dass Patienten, die zum Beispiel im Hinblick auf Durchfall, nachfolgende Niereninsuffizienz etc. bei einer ambulanten Therapie gefährdet sind – das ist ja unser Thema; wir wollen diese Patienten ja ambulant halten –, bei anderen Substanzen schon gefährdet sein können, wenn wir mit einer zu hohen Dosis anfangen. Deswegen würden wir uns eigentlich schon Spiegelbestimmungen wünschen. Ich weiß, dass sie generell nicht durchgeführt werden. Warum man es hier nicht macht, ist vor allem dann nicht verständlich, wenn man sich überlegt, dass man bei Gemcitabin und bei Digoxin Spiegel macht, also bei ganz normalen Dingen.

Das ist jetzt nicht Schuld der Firma Pfizer, sondern das ist ein generelles Thema, wie es auch ein generelles Thema ist, dass die Dosisfindungsstudien klassisch bei Tyrosinkinase-Inhibitoren nicht gemacht werden. Das heißt, wir wissen eigentlich nicht sicher, was die ideale Dosis ist, um bei diesen Patienten zu starten. Klassisch ist Ceritinib, bei dem nachträglich, nach der Zulassung, sogar die Dosis reduziert wurde, weil man festgestellt hat, dass man auch mit einer niedrigeren Dosis adäquate Spiegel und adäquate Wirkung erreicht. Dies spricht nicht gegen Ihre Substanz in ihrer Wirkung; aber ich möchte trotzdem einmal anfügen, dass dies meines Erachtens generell ein Thema ist, worüber wir sprechen sollten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Huber. – Was ich Ihrer Antwort entnommen habe, ist klar: Trotz der Publikation von Corral et al. sehen Sie im Augenblick keine wissenschaftlich belastbare Korrelation zwischen einer bestimmten Einstiegsdosis und der Wirksamkeit, sondern Sie sagen, das müsste noch untersucht werden, weil ja Herr Jantschak klar gefragt hat: Wir haben nur drei Gruppen. Kann man das mit einer gewissen Evidenz aus dem Spiegel ableiten? – Im Augenblick nicht? – Okay. – Frau Ossevorth, bitte.

**Frau Ossevorth:** Eine verpackte Frage an Professor Huber: Es geht jetzt nochmals um die Nebenwirkungen, die sich unter dem TKI zeigen. Wir haben ja nun auch zwei TKI, die sich gegeneinander vergleichen. Das heißt zum einen: Wie ist der Stellenwert jetzt hier einzuschätzen? Wir haben aus dem EPAR ebenfalls entnommen, dass es auch verfrühte Sterblichkeit gab; sie haben wir gerade schon diskutiert. Es bewegt sich in einem Graubereich – das sehen wir alle –, aber es ist eben so, dass die Sterblichkeitsrate erhöht war, also death without objective progression. Das heißt, wir haben nicht einmal einen Progress und trotzdem eine erhöhte Frühsterblichkeit im Dacomitinib-Arm.

Im Nachgang habe ich an dieser Stelle noch folgende Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Wie kann es sein, dass Patienten eine weitere Chemotherapie oder eine weitere Therapie bekommen – auch das ist dem EPAR zu entnehmen –, ohne einen Progress zu haben? Auch da sind es mehr Patienten, 10 Prozent im Dacomitinib-Arm und 8 Prozent im Gefitinib-Arm. Aber zunächst interessiert mich der Stellenwert von Dacomitinib versus anderer TKI, und dies vor allem vor dem Hintergrund der frühen Sterblichkeitsrate, die wir doch haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Huber, erster Teil.

**Herr Prof. Dr. Huber (DGHO):** Das ist für mich ein bisschen schwer zu beantworten, weil das natürlich jetzt retrospektiv aus einer Studie ist, wo die Daten nicht so perfekt vorliegen. Die Frühsterblichkeit könnte mit Toxizität zusammenhängen, ja. Ich glaube, ich kann es nicht wirklich aus den Daten ablesen, dass es definitiv so ist. – Was war dann noch die Frage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nach dem Stellenwert in der Versorgung.

**Herr Prof. Dr. Huber (DGHO):** Meines Erachtens spricht der Vorteil im progressionsfreien Überleben bei Dosisanpassung für Dacomitinib im Vergleich zu Gefitinib.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zweiter Teil pU. Wer macht das? – Sie stehen jetzt so unter dem Eindruck der Aussage von Herrn Huber?

**Herr Leverkus (Pfizer):** Nochmals zur Frühsterblichkeit. Wie gesagt, wir sehen da keine statistisch signifikanten Unterschiede in dem frühen Bereich. Es gibt möglicherweise deskriptiv einen kleinen Unterschied. Aber wir sehen da keinen statistisch signifikanten Unterschied.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Rückfrage an Herrn Huber. Sie haben sich jetzt zu Gefitinib geäußert, Stellenwert Dacomitinib gegenüber Gefitinib. Jetzt eine konkrete Rückfrage: Welchen Patienten würden Sie in der Versorgung mit Dacomitinib und nicht mit Osimertinib behandeln?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Huber. – Jetzt hat sich Herr Leverkus schon so gefreut!

**Herr Prof. Dr. Huber (DGHO):** Wir haben in unserer Stellungnahme gesagt, dass sich natürlich die Standpunkte im Zeitpunkt der Studien und der Zulassung verschoben haben. Im Moment wäre natürlich Osimertinib unsere bevorzugte Substanz. Aber selbstverständlich, es gibt keinen Vergleich zu Dacomitinib, und es gibt keinen Vergleich zu Afatinib. Das heißt, es wäre durchaus denkbar, dass wir dann, wenn wir mit Dacomitinib anfangen – hierzu gibt es auch theoretische Überlegungen, ebenso wie für Afatinib –, ein anderes Resistenzmuster haben, was vielleicht sogar günstiger behandelbar ist. Im Moment denken wir, Osimertinib ist eine sehr gut verträgliche Substanz, bewirkt ein gutes PFS und ein gutes Langzeitüberleben. Deswegen würden wir im Alltag diese Substanz einsetzen; aber wir haben nicht den wirklichen Vergleich.

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

**Frau Dr. Boldt:** Ich habe noch eine Verständnisfrage an den pU. Sie sagten, die Dosisreduktionen wurden im Mittel nach 13 Wochen durchgeführt. Wieso hat man so lange gewartet? Das sind ja fast drei Monate. Traten die frühen Nebenwirkungen so spät auf, oder wie kam das zustande?

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

**Frau Dr. Brinkmann (Pfizer):** Das ist der Median, den ich vorhin genannt habe. Es gab durchaus Patienten, die früher oder auch später die Dosisreduktion erhielten. Vielleicht ist auch Folgendes dazu ganz interessant: Nicht jede Nebenwirkung in jedem Grad führt automatisch sofort zur Dosisreduktion. Zum Beispiel führte die angesprochene Diarrhö, die den Patienten offensichtlich am meisten belastet, gar nicht in so großen Prozentzahlen tatsächlich zur Dosisreduktion, nämlich nur bei 14 Prozent aller Patienten. Genauso sehen Sie an der Therapieabbruchrate, dass das für die meisten Patienten durchaus tolerierbar war, sodass es eben nicht zum Studienabbruch kam. Aber, wie gesagt, die Wochen, die ich genannt habe, waren die Mediane; das heißt, da war tatsächlich nach oben und nach unten Luft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nur, damit ich es für mich richtig sortieren kann: Sie hatten in Ihrem vorvorletzten Wortbeitrag gesagt: Alle haben mindestens 14 Tage die 45er-Dosis bekommen,

dann kamen diese Mediandaten. Daraus schließe ich, Minimum 14 Tage. Wenn der Median elf Wochen ist, dann haben wir halt einige mit 16 Wochen, 20 Wochen etc. Also, Ihre Frage jetzt ganz konkret beantwortet, Frau Boldt: Alle haben die 14 Tage gehabt, und danach gab es große Streuung. – Ist das richtig? Habe ich das so richtig im Kopf?

**Frau Dr. Brinkmann (Pfizer):** Genau, das ist für diejenigen Patienten richtig, die dann in die kinetischen Analysen eingegangen sind, richtig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Boldt, Nachfrage, und dann Frau Ossevorth.

**Frau Dr. Boldt:** Meine Frage ging ein bisschen in die Richtung, dass ich 13 Wochen als recht spät erachte. Das ist dann in der Versorgungspraxis doch schwierig zu entdecken. Vielleicht kann der Fachexperte noch etwas dazu sagen, inwiefern man das gut monitoren kann.

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

**Herr Prof. Dr. Huber (DGHO):** Wir wollen natürlich diese Patienten ambulant führen, und deswegen gilt natürlich Folgendes: Nebenwirkungen hängen auch davon ab, wie damit umgegangen wird, wie der Patient das sieht. Wir versuchen durchaus, am Anfang die Patienten nach einer Woche zu sehen, dann alle vier Wochen, bis wir sicher sind, dass die Situation so in Ordnung ist. Aber Patienten sind manchmal auch weiter vom Zentrum weg und kommen nicht unbedingt immer zu den Terminen. Das heißt, es ist manchmal tatsächlich schwierig, das in der Praxis adäquat zu adjustieren.

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

**Frau Ossevorth:** Ich bin mit der Beantwortung meiner Frage hinsichtlich der folgenden Antitumorthherapie sowohl bei Dacomitinib als auch bei Gefitinib nicht ganz zufrieden. Mir fehlt immer noch die Beantwortung, warum Patienten eine Antitumorthherapie bekommen haben, obwohl sie keinen Progress hatten. Das ist mir noch nicht so ganz klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist bislang auch überhaupt nicht beantwortet worden. Insofern haben Sie sich also sehr zurückhaltend ausgedrückt. Dieser Teil Ihrer Frage ist ausgespart worden. – Bitte.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Das können wir jetzt nicht beantworten. Das ist aber für die Ergebnisse des Trials auch nicht entscheidend, weil ja die Rate in den beiden Gruppen ähnlich zu sein scheint.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Dacomitinib wirkt ja gegen die Mutationen del19 oder L858R. Hat es noch gegen andere EGFR-Aberrationen hohe Affinität?

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

**Frau Dr. Brinkmann (Pfizer):** In der ARCHER 1050 wurden nur diese beiden Mutationen untersucht, Deletion 19 und L858R. Es gibt frühere Studien, bei denen auch unspezifischere EGFR-Mutationen eingeschlossen waren, allerdings in einer sehr geringen Endzahl, sodass dazu keine Aussage getroffen werden kann.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Wer möchte zusammenfassen? – Herr Leverkus, bitte.

**Herr Leverkus (Pfizer):** Noch ganz kurz: Vielen Dank für die interessanten Fragen und für die Diskussion. Ein Vorteil im Gesamtüberleben von im Medium über sieben Monaten ist ein bedeutenderer Vorteil als die überwiegend nur temporären Nachteile bei den unerwünschten Ereignissen und den patientenberichteten Endpunkten. Dacomitinib weist somit gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Gefitinib einen Zusatznutzen auf. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, ganz herzlichen Dank auch, Herr Professor Huber, dass Sie unter Aufbietung aller Kräfte dem hiesigen öffentlichen Personennahverkehr getrotzt haben und gekommen sind.

Wir werden das, was heute besprochen worden ist, selbstverständlich zu berücksichtigen haben. Wir hatten ja eben die Bitte, dass bis Freitag dann noch ein paar Daten nachgeliefert werden. – Herr Jantschak, das müssen Sie einfach vorhalten. Was bis Freitag nicht da ist, können wir uns am Ende des Tages nicht mehr angucken. – Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Somit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:25 Uhr