

Mündliche Anhörung



gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V

hier: Wirkstoff Larotrectinib (D-495)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Februar 2020
von 11:00 Uhr bis 12:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Gabriel

Herr Jülich

Herr Dr. Leopold

Herr Dr. Strauss

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

Herr Dr. Stock

Frau Urbisch

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

Frau Rämsch

Frau Dr. Rößler

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Herr Dr. Kaskel

Herr Scherr

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

Frau Dr. Bender

Frau Hoffmann

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Garbe

Frau Dr. Kurucz

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

Herr Prof. Dr. Keilholz

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH):**

Frau Dr. Scheer

Herr Prof. Dr. Witt

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Krause

Herr Prof. Dr. Ludwig

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband 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 Gemeinsamen Bundesausschusses, §-35-a-Verfahren Larotrectinib, erste tumoragnostische Zulassung EMA, jetzt spannende Anhörung. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Januar 2020, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Bayer Vital GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Pathologie und der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Lilly Deutschland GmbH, Medac, Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma AG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, wie üblich, die Anwesenheit kontrollieren, da wir ein Wortprotokoll führen und bitte Sie sofort darum, dass Sie gleich das Mikrofon benutzen und Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen, wenn Sie das Wort ergreifen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Bayer Vital GmbH, müssten da sein: Frau Dr. Gabriel, Herr Jülich, Herr Dr. Leopold und Herr Dr. Strauss, ja, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Prof. Dr. Ludwig und Herr Prof. Dr. Krause, ja, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Prof. Dr. Wörmann und Herr Prof. Dr. Keilholz, für die Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie Herr Prof. Witt sowie Frau Dr. Scheer, für Boehringer Herr Dr. Stock und Frau Urbisch, ja, für Lilly Frau Rämsch und Frau Dr. Rößler, für Medac Herr Erdmann, für MSD Sharp & Dohme Herr Dr. Kaskel und Herr Scherr, ja, für Roche Frau Dr. Bender und Frau Hoffmann, für Sanofi Frau Dr. Garbe und Frau Dr. Kurucz und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? Ich habe den Überblick verloren. Es ist so viel heute. – Alle sind aufgerufen. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend zur Dossierbewertung zu den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Wer möchte das tun? – Bitte schön, Frau Gabriel.

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): Guten Tag! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass Sie heute hierhergekommen sind. Wie die zahlreiche Besucherschaft zeigt, ist es sicherlich ein sehr interessantes Thema, das wir heute haben. Bitte lassen sie mich kurz einige einleitende Worte sagen. Davor möchte ich aber noch das Team der Bayer AG bzw. der Bayer Vital vorstellen: zu meiner Linken von der Medizin Herr Dr. Strauss, von der globalen Zulassung Herr Dr. Leopold, zu meiner rechten Herr Jülich, der für das Dossier verantwortlich zeichnet, und mein Name ist Anja Gabriel von der Abteilung für Market Access.

Worum geht es heute? Larotrectinib mit Handelsname Vitakvi ist das erste Medikament in Europa, das eine tumorartunabhängige Zulassung für Kinder und Erwachsene erhalten hat. Im Folgenden möchte ich auf einige Aspekte eingehen, nämlich auf das Patientenkollektiv, das heute im Mittelpunkt steht, auf die NTRK-Genfusion, auf die klinischen Studienergebnisse und letztendlich auf die Ableitung des Zusatznutzens.

Zum Patientenkollektiv: Die Zulassung lautet wie folgt: Larotrectinib als Monotherapie wird zur Behandlung von erwachsenen und pädiatrischen Patienten mit soliden Tumoren mit einer NTRK-Genfusion angewendet, bei denen eine lokal fortgeschrittene oder metastasierte Erkrankung vorliegt oder eine Erkrankung, bei der eine chirurgische Resektion wahrscheinlich zu schwerer Morbidität führt und für

die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Das bedeutet: Viele dieser Patienten gelten als austherapiert, der Tumor schreitet höchstwahrscheinlich fort. Ihre Perspektive ist in dem Sinne aussichtslos, als dass alle verbleibenden Maßnahmen kaum Aussicht auf Erfolg haben oder dass diese Maßnahmen ein hohes Risiko für Nebenwirkungen oder bleibende Schäden, zum Beispiel nach einer Amputation, mit sich bringen.

Betrachtet man vor diesem Hintergrund die Ergebnisse der Larotrectinib-Studien, wird klar, dass sie außergewöhnlich positiv sind. Auf der anderen Seite sehen wir jedoch, dass ein Basket-Trial als Grundlage der ersten tumorunabhängigen Indikation nicht den klassischen Anforderungen der Methodik zur Nutzenbewertung entspricht.

Betrachten wir die NTRK-Genfusion. Es handelt sich um eine sehr seltene Indikation. Bei der NTRK-Genfusion handelt es sich um einen außergewöhnlich starken onkogenen Treiber, für den Larotrectinib als hochselektives Arzneimittel entwickelt wurde. Es handelt sich also um eine Art Schlüssel-Schloss-Prinzip. Angesichts der kritischen Ausgangssituation kann die Wirkung von Larotrectinib für einige der betroffenen Patienten, zum Beispiel im Falle einer Vollremission oder einer abgewendeten Amputation, als dramatisch angesehen werden.

Was bedeutet nun „sehr selten“? Aktuelle Studien gehen von einer Prävalenz der NTRK-Genfusion von etwa 0,2 Prozent bei allen soliden Tumoren im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium aus. Dies entspricht den Kriterien einer ultra-rare Disease. Die meisten dieser Patienten bleiben überdies unentdeckt, da bei vielen Tumorentitäten keine genomische Testung vorgenommen wird. Trotz der Seltenheit konnte die EMA allerdings aufgrund technischer bzw. rechtlicher Kriterien keine Orphan-Drug-Designation, keinen ODD-Status für Larotrectinib in der tumorübergreifenden Indikation vergeben. Sie greift mit der Formulierung „no satisfactory treatment“, also keine zufriedenstellende Therapieoption, in der Fachinformation allerdings wörtlich eines der Kriterien dieser Orphan Designation auf.

Die so beschriebene Therapiesituation und somit auch die zweckmäßige Vergleichstherapie ist patientenindividuell zu verstehen und nicht auf bestimmte Therapielinien festgelegt. Aufgrund der Seltenheit der NTRK-Genfusion, verteilt über eine Vielzahl an Tumorentitäten bei sehr unterschiedlichen Therapiesituationen, war und ist eine klassische randomisierte, kontrollierte Studie, ein RCT, zumindest in einem angemessenen Zeitrahmen nicht durchführbar. Wir sind uns dessen bewusst, dass die Patientenbasis im Vergleich zu anderen Therapiegebieten relativ klein ist. Bayer hat mit den Ergebnissen der drei einarmigen Studien, die auch für die europäische Zulassung herangezogen wurden, die best verfügbare Evidenz eingereicht und transparent dargestellt. Aufgrund der beschriebenen Therapiesituation und der guten Wirksamkeitsergebnisse in Verbindung mit der guten Verträglichkeit ist die Evidenz aus unserer Sicht geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten.

Was bedeutet nun die biologische Rationale, was bedeutet onkogener Treiber? Bisher wurden Krebserkrankungen getrennt nach der Tumorentität betrachtet. Für viele Tumorentitäten wurden darüber hinaus in den letzten Jahren genomische Eigenschaften, das heißt Mutationen identifiziert, die den Krankheits- und Therapieverlauf beeinflussen. Einige dieser Mutationen finden sich bei mehreren Entitäten. Für die NTRK-Genfusion belegen nun mehrere Studien, dass dies die maßgebliche die Krebserkrankung bestimmende Ursache unabhängig von der Organmanifestation ist. Das hat mehrere Konsequenzen. Zum einen folgt die EMA dieser biologischen Rationale, indem sie erstmals für Larotrectinib bei der NTRK-Genfusion eine histologieunabhängige Zulassung erteilt. Zum anderen gilt: Die Indikationsstellung erfordert eine sorgfältige Diagnostik. Wie in den Einschlusskriterien der Studie definiert und im Label angegeben, muss auch in der Versorgung das Vorliegen einer solchen Genfusion mit Hilfe eines validierten Tests bestätigt werden.

Was bedeutet das nun für die Patienten, und wie sehen die klinischen Studienergebnisse aus? Ich möchte nochmals betonen: Es handelt sich um Patienten in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium in einer so gut wie aussichtslosen Situation. In dieser für den Patienten schwierigen Situation erwies sich Larotrectinib als außergewöhnlich wirksam und sehr verträglich. Die drei klinischen Studien zu Larotrectinib laufen noch. Wir möchten ihnen heute kurz die gepoolten Ergebnisse des neuesten Datensets zum Datenschnitt vom Juli 2019 vorstellen, die wir erstmalig mit der Stellungnahme eingereicht haben.

Hier liegen die Bewertungen des Review-Comitees RIC für 164 Patienten vor im Vergleich zu den 93 in dem Datenschnitt, der in unserem Dossier berücksichtigt wurde. Dazu kommen ZNS-Patienten. Hier sind es mittlerweile 24 Patienten, vorher waren es neun. Um es vorwegzunehmen: Die Ergebnisse des neuen Datenschnitts mit 164 Patienten sind sehr konsistent zu den im Dossier dargestellten Daten. Im Einzelnen: Der Median des Gesamtüberlebens wurde nicht erreicht, das untere Konfidenzintervall liegt bei 44,4 Monaten. Die Bedeutung der Endpunkte Ansprechen und progressionsfreies Überleben, PFS, wird kontrovers diskutiert. Beide Endpunkte sind jedoch aus Sicht von Bayer patientenrelevant. Es bestätigt sich das hohe, frühe und dauerhafte Ansprechen der Patienten. Die Gesamtansprechrate betrug 73 Prozent. Die mediane Dauer des Ansprechens wurde nicht erreicht. Das untere Konfidenzintervall liegt bei 27,6 Monaten. Der Anteil an Patienten mit einer Vollremission bzw. einer chirurgisch erzielten Vollremission als bestem Ansprechen betrug 24 Prozent.

Die Tumorgröße konnte unter Larotrectinib im Median um 67,9 Prozent reduziert werden, was eine spürbare Erleichterung der Symptomlast erwarten lässt – wie in zahlreichen Fallbeispielen eindrucksvoll dokumentiert. Hier sei vor allen Dingen auf die Tumoren hingewiesen, die sich im Kopf-Hals-Bereich manifestieren, die oft sehr ausladend sind, sowie solche, die sich im Bewegungsapparat manifestieren und die Beweglichkeit entsprechend einschränken. Dazu war die Therapie mit Larotrectinib sicher und verträglich. Nur zwei Patienten – das entspricht 1 Prozent – brachen die Therapie wegen therapiebezogener Nebenwirkungen ab. Dies alles spiegelt sich messbar in den aktualisierten Lebensqualitätsdaten wider. Häufig findet sich generell bei Krebspatienten eine Verschlechterung der Lebensqualität, sei es durch Krankheitsprogression oder durch Nebenwirkungen der Therapie. Bei Larotrectinib jedoch zeigte etwa die Hälfte der Erwachsenen eine anhaltende und klinisch relevante Verbesserung, bei den Kindern waren es drei Viertel.

Wie schon erwähnt, liegen vor allen Dingen aufgrund der Seltenheit der Erkrankung keine direkten vergleichenden Daten vor. Da in früheren onkologischen Studien der NTRK-Status nicht erfasst wurde, halten wir einen historischen Vergleich nicht für aussagekräftig. Aus unserer Sicht stellt ein intraindividuell Vergleich den einzigen derzeit möglichen Vergleich dar, der sowohl die histologische als auch die genomische Situation berücksichtigt. Vergleicht man intraindividuell das progressionsfreie Überleben unter Larotrectinib mit dem unter der vorherigen systemischen Therapie, wiesen 68 Prozent der Patienten eine Verdoppelung, 42 Prozent der Patienten sogar eine Verfünffachung des PFS auf. Insgesamt sind also die Ergebnisse des aktuellen Datenschnitts nicht nur konsistent zu den früheren, sondern tendenziell sogar besser.

Ein besonderes Augenmerk gilt darüber hinaus den pädiatrischen Patienten. Anders als bei vielen anderen onkologischen Therapien liegt für Larotrectinib direkte Evidenz vor, da ein spezielles Studienprogramm für Kinder aufgesetzt wurde. Es gibt in der einen Studie, der NAVIGATE-Studie, Patienten über 12 Jahre, die SCOUT-Studie ist eine reine Studie für pädiatrische Patienten. Dabei wurden 31 Kinder identifiziert, für die beim Einschluss in die Studie keine Heilungsmöglichkeit außer einer Amputation oder entstellenden Operation bestand. Bei keinem dieser pädiatrischen Patienten wurde bis zum e-PAS4-Datenschnitt eine Amputation durchgeführt. Dabei erzielten zehn Kinder eine Vollremission und

weitere fünf Kinder eine chirurgische Vollremission; das heißt, fast die Hälfte dieser 31 Patienten erzielte eine Vollremission.

Was folgt daraus? Was leiten wir für den Zusatznutzen ab? Die Patienten im Anwendungsgebiet befinden sich in einem weit fortgeschrittenen Therapiestadium, ihre derzeitig verbleibenden Therapieoptionen sind per definitionem nicht zufriedenstellend. Larotrectinib bewirkte in dieser Situation ein hohes und lang anhaltendes Ansprechen. Das progressionsfreie Überleben war im Vergleich zur individuellen Vortherapie deutlich verlängert. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde eine anhaltende Verbesserung der Lebensqualität im Laufe der Therapie beobachtet. Bei keinem der pädiatrischen Patienten, denen zum Studieneinschluss eine Amputation drohte, musste bis zum letzten Datenschnitt eine Amputation durchgeführt werden. Stattdessen wurde bei einem dieser Kinder allein durch die medikamentöse Therapie mit Larotrectinib eine Vollremission erzielt. Bei weiteren wurde die Tumormasse so weit reduziert, dass der Tumor vollständig chirurgisch entfernt werden konnte – ohne Amputation.

All diese gezeigten Ergebnisse deuten in dieselbe Richtung: Sie sind plausibel und konsistent, sowohl über die verschiedenen Endpunkte hinweg als auch über die Zeit. Diese herausragenden Ergebnisse wären bei nicht zufriedenstellenden Therapieoptionen nicht zu erwarten gewesen.

Zusammenfassend kann, da keine Vergleichsarme vorliegen, keine Quantifizierung vorgenommen werden. Die erzielten Effekte bei den schwerkranken Patienten sprechen aber klar für einen Zusatznutzen zugunsten von Larotrectinib. – Ich danke für die Aufmerksamkeit und denke, es gibt viele Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Gabriel, für diese Einführung. Dann schaue ich in die Runde. Wer möchte? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe zunächst zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Für die Nutzenbewertung des Wirkstoffs sind sicherlich auch Daten mit einer längeren Beobachtungsdauer relevant. Sie haben jetzt den neuen Datenschnitt vom 15. Juli 2019 eingereicht. Da ist meine Frage: Warum haben Sie den Studienbericht nicht mit der Stellungnahme eingereicht? Und: Warum haben Sie nicht nach den untersuchten Tumorentitäten differenziert, obwohl das IQWiG die Relevanz auch der Daten dieser Untergruppen hervorgehoben hat?

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

Herr Jülich (Bayer Vital): Zum ersten Punkt, dem Studienbericht: Der lag uns zum Zeitpunkt der Einreichung der Stellungnahme noch nicht vor. Er ist aber seit letzter Woche verfügbar, und wir können ihn jetzt gerne nachreichen.

Zum zweiten Punkt: Wir haben für das neue Datenset bereits die Subgruppenanalysen für alle Endpunkte nach Tumorentitäten durchgeführt und haben sie auch mit eingereicht. In der Zusammenfassung der Stellungnahme sind sie nicht detailliert dargestellt. Aber die Subgruppenanalysen liegen auch für den neuen Datenschnitt vor. Darüber hinaus möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass wir auch das Datenset, das Follow-up zu diesem ersten primären Analyseset, kurz den PAS, der für die FDA-Zulassung herangezogen wurde – – Hier liegen jetzt Langzeitdaten für 55 Patienten für das Datenset vor. Für das Gesamtüberleben liegt eine mediane Beobachtungsdauer von 32,5 Monaten vor. Das heißt, hier gibt es erste Hinweise zur Langzeitwirksamkeit von Larotrectinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage dazu, damit wir den Datenschnitt vom 15. Juli einordnen können: Die EMA verlangt erst später Daten. Können Sie diesen Datenschnitt vom 15. Juli einmal einordnen? Wie ist der zustande gekommen – wir hatten ursprünglich im Dossier den anderen

Datenschnitt –, damit wir sehen können: Ist das ein prädefiniertes Datenschnitt, oder wie ist der einzuordnen? – Herr Strauss, bitte.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Da die Studien weiter rekrutieren, insbesondere die Kinderstudie SCOUT und die Erwachsenenstudie, obwohl sie auch Kinder ab 12 Jahre einschließt, NAVIGATE, gibt es sukzessive immer wieder neue Auswertungen. Ab diesem Jahr wird es immer zum August-Schnittpunkt einen Datenschnitt geben, so wie es auch im Juli 2019 – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, der war prädefiniert?

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Ja, jetzt auch mit der EMA abgesprochen, und die werden dann jeweils eingereicht werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Leopold.

Herr Dr. Leopold (Bayer Vital): Die Datenpunkte sind aufgrund der Conditional Marketing Authorisation definiert, und wir müssen daraufhin jedes Jahr ein Review-Dossier einreichen. Damit wir diese Einreichung immer zum März des Jahres durchführen können, liegt der Datenschnittpunkt dann die entsprechenden Monate davor und ist im Moment auf August festgelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Rückfrage. Sie sagten, dass Sie die Daten zu den einzelnen Tumorentitäten dargestellt hätten. In Ihrer Stellungnahme finde ich aber nur die Aufsplittung für den Endpunkt Ansprechrate. Was ist mit dem Gesamtüberleben oder mit den Nebenwirkungen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jülich.

Herr Jülich (Bayer Vital): Das ist richtig, wir haben in der Stellungnahme die Ergebnisse nach Tumorentität für das Ansprechen, Ansprechdauer dargestellt. In der Zusammenfassung sind die sonstigen Ergebnisse nach Tumorentität nicht noch einmal detailliert aufgeschlüsselt. Wir haben aber die Subgruppenanalysen, die nach Tumorentität durchgeführt worden sind, gemeinsam mit der Stellungnahme eingereicht; sie hängen der Stellungnahme an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, Frau Wieseler.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage an die Kliniker zum Stellenwert des neuen Wirkstoffes, insbesondere bei den pädiatrischen Patienten. Kann man dazu schon etwas sagen? Und: Wie sieht es bei Kindern bei dem Nebenwirkungsprofil aus, wenn es dazu Erfahrungen gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann gehen wir einmal durch. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir halten das heute auch für ein ungewöhnliches Verfahren. Eigentlich ist das ein Verfahren, das wir seit Jahren erwartet haben. Nachdem es Basket-Trials gab, haben wir gedacht, dass irgendwann auch solche Verfahren kommen müssten. Die bisherigen Erfahrungen waren eher in anderer Richtung. Wenn die BRAF-Inhibitoren, die Sie hier diskutiert haben, gesehen werden, hatte man eher das Gefühl, dass die Ergebnisse nicht gleichgerichtet waren. BRAF war Melanom, 40, 50 Prozent Ansprechrate, Überlebenszeitverlängerung, beim kolorektalen Karzinom kaum wirksam. In meiner Lieblingskrankheit, der Haarzell-Leukämie, 95 Prozent Ansprechen, das schmilzt die Leukämie weg; also ungewöhnlich.

Insofern ist es jetzt spannend, NTRK-Inhibitoren zu haben. Ich weiß nicht, ob Sie das bekommen haben. Wir haben uns in den letzten drei Monaten mit den Fachgesellschaften zusammengesetzt und ein Positionspapier dazu gemacht, weil wir denken, dass diese Art von Umgang eine eigene Herausforderung ist, und das geht über die Nutzenbewertung hinaus, sondern es ist die Frage, wo wir die Diagnostik einsetzen.

Das Thema ist: Wir haben hier formal einen Treiber, der von hoher Bedeutung ist, aber das Patientenkollektiv ist ganz bunt, auch biologisch. Wir haben drei NTRK-Partner, NTRK 1, 2 und 3, und wir haben bei den malignen Tumoren inzwischen über 25 Genfusionspartner. Also, es ist ganz heterogen, auch verglichen mit BRAF zum Beispiel. Wir unterscheiden trotzdem – und das ist für unser Positionspapier wichtig – zwei distinkte Gruppen innerhalb dieser eigentlich heterogenen Gruppe. Das ist einmal die Gruppe der Patienten, die diese NTRK-Mutation mit sehr hoher Prävalenz haben, nämlich 90 Prozent und mehr, wo die molekulare Diagnostik obligater Teil der Diagnostik insgesamt ist, weil diese Mutationen pathognomonisch für diese Art von Krankheiten sind. Das sind vor allem vier pädiatrische Erkrankungen. Dann hängt völlig anders, aber auch von einer anderen Bedeutung die Gruppe der malignen Tumoren daran, wo die Inzidenz weit unter 1 Prozent ist, die trotzdem gut ansprechen, aber völlig anders anzugehen sind, weil die Suche nach den Abreizungen ganz anders ist. Deshalb sind wir heute in etwas größerer Stärke aufgetreten.

Wenn es für Sie okay ist, wäre mein Vorschlag, dass wir zunächst bei den Pädiatern beginnen, die neuropädiatrisch ansprechen – das sind die mit der größten Zahl von behandelten Patienten in Deutschland, auch mit Zahlen, die über die Register hinausgehen –, das Zweite wäre Herr Prof. Witt vom DKFZ in Heidelberg, dann Frau Dr. Scheer; sie ist in der Studiengruppe der Weichteilsarkome bei den Pädiatern, behandelt eigene Patienten in Stuttgart, und das Dritte wäre für die CCCs in Deutschland Prof. Keilholz, der die soliden Tumoren darstellen würde. Ich glaube, das können wir konzentriert fokussiert hinbekommen, wenn das für Sie okay wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, dann machen wir das so, und danach machen wir die AkdÄ. – Herr Witt, bitte sehr.

Herr Prof. Dr. Witt (GPOH): Ich bin Kinderonkologe aus Heidelberg und vertrete hier die Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie. Wir haben ein nationales Sequenzierpräzisionsmedizinprogramm, mit dem wir alle Kinder mit einer rezidierten Tumorerkrankung molekular charakterisieren und diese NTRK-Fusion zuverlässig feststellen können. Wir sehen, etwa 2 bis 3 Prozent der Gesamtpopulation an Kindern, die ein Rezidiv ihrer onkologischen Erkrankung haben, tragen diese NTRK-Fusion. Die verteilt sich in der Tat in sehr viele verschiedene Entitäten. Die häufigsten, die wir sehen, sind Gliomerkrankungen, aber eben auch Sarkomerkrankungen – Frau Scheer wird spezifisch zu den Sarkomerkrankungen etwas sagen –, sodass wir in absoluten Zahlen, um Ihnen eine Vorstellung zu geben, von 10 bis 15 bis maximal 20 Kindern pro Jahr in Deutschland sprechen. Weil diese Studie nahezu populationsbasiert ist, können wir Ihnen diese Größenordnung mitteilen.

Ich werde jetzt kurz zu den Gliomen referieren, weil das mein Schwerpunkt ist, und Frau Scheer zu den infantilen Fibrosarkomen. Bei den Gliomen ist es so, dass nur ein kleiner Teil der Tumoren eine NTRK-Fusion trägt, die etwa bei 2 bis 5 Prozent liegt. Ausnahmen sind die sogenannten infantilen hochgradigen Gliome. Dort finden sich diese Fusionen bis zu 30 Prozent. Das sind aber, wie gesagt, nur einzelne Kinder pro Jahr in Deutschland. Die Standardtherapie bei diesen Kindern ist im Moment eine Operation. Bei Säuglingen und Kleinkindern will man unbedingt eine Strahlentherapie vermeiden, weil die schwere langzeitneurokognitive Folgen nach sich zieht – wir sprechen hier von Schulfähigkeit versus keiner

Schulfähigkeit –, sodass wir versuchen, mit einer Nichtstrahlentherapie das Alter der Bestrahlung hinauszuschieben. Auch dort gibt es bisher keine guten Standardtherapieverfahren, sodass wir sagen können: Mit diesem neuen Medikament in den Fällen, in denen wir es gesehen haben, sehen wir tatsächlich ein Ansprechen, einen Benefit bei den Patienten, was wir in der Form noch nicht gesehen haben.

Ihre zweite Frage war zum Nebenwirkungsprofil. Da sehen wir bei den Kindern Grad III/IV-Toxizitäten gar nicht bis fast gar nicht und allenfalls reversible Grad-I/II-Toxizitäten. Wenn ich das gegenüber anderen typischen Phase-I/II-Studien einordne, die wir in den letzten zehn Jahren gesehen haben, ist das eine ganz andere Größenordnung an Toxizitäten, wo wir in Phase-I/II-Studien regelhaft 50 bis 90 Prozent Grad-III/IV-Toxizitäten sehen. Insofern ist das eine ganz klare, sehr gute Verträglichkeit, auch im Säuglingsalter.

Was wir einschränkend sagen müssen, ist, dass wir keine Langzeitbeobachtungsdaten für entwicklungsbiologische Themen in der Kinderonkologie haben, also Wachstum, Pubertät, neurokognitive Langzeitentwicklung. Das können wir im aktuellen Stand nicht sagen. Wenn wir aber die Population betrachten, um die es geht, Kinder, die oft in einer aussichtslosen Therapiesituation sind: Die Überlebensraten bei schwersten hochgradigen Gliomen im Kindes- und Jugendalter liegen irgendwo zwischen 0 Prozent, beim diffus intrinsischen Ponsgliom beispielsweise, bis zu mittleren Überlebenszeiten von neun bis zwölf Monaten bei nicht resezierbaren hochgradigen Gliomen. Da muss man, glaube ich, die langzeitentwicklungsbiologischen Toxizitäten, die Sie vielleicht nach zehn, 15 Jahren sehen würden, in der Risiko-Nutzen-Bewertung anders einordnen, als wenn Sie eine nicht tödliche Erkrankung haben, von der wir hier sprechen. – Soweit kurz zu den Gliomen, und ich würde an Frau Scheer für die infantilen Fibrosarkome weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Witt. – Frau Dr. Scheer, bitte.

Frau Dr. Scheer (GPOH): Ich habe die große Ehre, die infantilen Fibrosarkome vorzustellen. Das ist ein Tumor, der normalerweise keine großen Probleme macht. Er kommt bei sehr jungen Kindern, also im Kleinkind- oder im Säuglingsalter relativ selten vor. Wir diagnostizieren drei Patienten pro Jahr in Deutschland, manchmal nur eins, manchmal sechs, aber im Schnitt drei pro Jahr. Die Therapie ist relativ einfach: Der Tumor wird reseziert, und es reicht eine R1-Resektion. Das heißt, es ist keine aggressive Erkrankung. Die Probleme beginnen, wenn die R1-Resektion nicht möglich ist. Das ist bei der Hälfte der Fälle der Fall. Diese Patienten bekommen eine neoadjuvante Chemo, und die meisten sprechen auch an. Probleme machen die Patienten, die nicht ansprechen. Da ist es so: 50 Prozent der Tumoren sind an Extremitäten und 50 Prozent am Stamm. Ist der Tumor an der Extremität, muss die Extremität amputiert werden. Ist der Tumor im Thorax oder im Kopf, wird der Patient nicht überleben.

Wenn wir uns die Daten der letzten drei großen publizierten Studien zum infantilen Fibrosarkom anschauen, sehen wir: Das sind drei Studien, die alle etwa 50 bis 60 Patienten haben. Das heißt, zwischen 1975 und dem Jahr 2013 können wir den Verlauf von 172 Patienten ohne Larotrectinib überblicken, und wir können sehen, dass 162 Patienten überlebt haben, zehn Patienten sind gestorben, und zwar neun davon am Tumor und ein Patient an einer Therapienebenwirkung der konventionellen Chemotherapie, der VOD. Wenn wir uns die 162 Überlebenden anschauen, sehen wir, dass 20 Patienten davon entweder eine Amputation hatten oder einen schweren funktionellen Schaden erlitten haben, das heißt, 17 Prozent von Patienten, denen wir eigentlich noch helfen wollen. Das bedeutet, wenn wir das auf Deutschland herunterbrechen, drei Patienten pro Jahr, sagen wir: zehn Patienten in drei Jahren, können wir mit dem Medikament Larotrectinib in drei Jahren eine Amputation und ein Leben retten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Scheer. – Dann Herr Prof. Keilholz.

Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO): Ich will ganz kurz auf die biologische Besonderheit der Fusionen eingehen. Vor zwei Wochen ist der nächste Katalog der ICGC erschienen, International Cancer Genome Consortium, ein riesiger Atlas mit vielen tausend Patienten, die sporadisch durch die Tumor untersucht wurden. Die Hauptmessage ist, dass ein Tumor durchschnittlich ungefähr fünf Treiber hat. Das heißt, das ist eine gewisse Vielfalt. Die Besonderheit bei den Fusionen mit den TRKf-Partnern ist, dass diese Fusionen exklusiv in Abwesenheit anderer starker Treiber auftreten. Das erklärt die klinische Besonderheit bei diesen Patienten. Wir untersuchen in den Cancer Centern in molekularen Tumorboards inzwischen eine ganze Reihe von Patienten mit nicht zufriedenstellender Therapiealternative auf Mutationsprofile hin und finden diese NTRK-Fusionen eigentlich nur dann, wenn wir keinen anderen starken Treiber finden. In diesem Fall wenden wir diese Medikamente an.

Dann muss man überlegen: Wenn die Resistenz irgendwann auftritt, ist es doch so, dass andere Treiber kommen. Das ist in der Regel nicht der Fall, sondern der typische Mechanismus, wenn irgendwann im Verlauf eine Resistenz auftritt, ist, dass weitere Mutationen und genetische Alterationen genau in diesem Molekül stattfinden. Das ist wirklich eine Besonderheit, die man bei den anderen zielgerichteten Therapeutika nicht so findet, dass wirklich dieses Molekül entscheidend ist und keine anderen Treiber da sind. Das passt sehr gut zu den gesamten klinischen Beobachtungen. Es ist egal, welche Erkrankung das ist. Wenn diese Fusion da ist, dann ist die der entscheidende Treiber und kann durch die wirksamen Medikamente blockiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Keilholz. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Zusammenfassungen zum Zwecke des Verfahrens sind zunächst, glaube ich, zwei. Das erste ist: Die Vergleichstherapie ist innerhalb der jeweiligen Entität. Wir haben nicht eine Entität mit einer Vergleichstherapie für alles, sondern die Vergleichstherapie ist in der Entität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, statt BSC-Patienten individuelle Therapie entitätsbezogen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die best verfügbare Therapie wäre genau das Richtige. Ich glaube, bei den Pädiatern ist deutlich geworden, wenn ich den Vergleich zu einer aggressiven Chemo oder zu einer Amputation habe, dann ist das best verfügbar. Wir machen es nicht am Ende des Lebens, es ist keine end-of-live-Therapie, und das trifft auch in der Onkologie zu. Wenn ich eine Entität des Mammakarzinoms habe, wo ich fünf oder sechs andere Alternativen habe, dann rutscht das ganz nach hinten. Bei einer Entität, wo ich nichts habe, rutscht es nach vorne. Deshalb: Best verfügbare Therapie; so würden wir es auch bewertet sehen wollen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – AkdÄ, Herr Prof. Krause.

Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ): Vielen Dank. – Ist es in Ihrem Sinne, dass wir jetzt quasi das allgemeine Statement abgeben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich würde darum bitten. Wir haben jetzt das andere durchgemacht, da kommen wir zu den Kleinigkeiten.

Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ): Wir haben das intern sehr intensiv diskutiert. Es ist so, dass ich, als ich das Dossier gelesen habe – – Wenn man die Publikationen liest, gibt es selbstverständlich Fälle, die spektakulär gut ansprechen und bei denen das auch lange hält. Das ist zweifellos eine hochwirksame

und hochspannende Substanz. Das Problem ist aber die Zulassung. Die Zulassung bezieht sich auf alle malignen Erkrankungen, die diese Fusion oder eine dieser Fusionen haben. Dafür ist die Evidenz einfach problematisch. Wir sind nicht wesentlich davon überzeugt, dass tatsächlich die best verfügbare Evidenz dafür da ist.

Wenn man die pädiatrischen speziellen Tumoren beiseitelässt, bei denen das sicher eindrücklich ist und die Situation ganz anders aussähe, wenn die Zulassung speziell dafür beantragt gewesen wäre, dann haben wir zum Beispiel als größte Gruppe in den Entitäten die Weichteilsarkome, die mit sehr vielen nicht fusionierten Erkrankungen verdünnt sind, wo das sicher keine dominierende Mutation ist. Es ist mir nicht plausibel, warum nicht Versuche unternommen wurden, historische Daten beizubringen. Es gibt zahlreiche akademische Materialbanken, wo man retrospektiv für Patientenkollektive so eine Typisierung machen könnte und wo man damit zum Beispiel den tatsächlichen Nutzen dieses Medikaments für eine Patientengruppe verbessern könnte, bei der im Moment der Vergleich völlig unklar ist. Die Überlegung, dass es quasi keinen alternativen Treiber gibt, ist abstrakt, sehr spannend. Die Frage ist, wie viele Fälle – ich habe diese Daten jetzt nicht vor meinem Auge – von genau solchen nichttypischen Tumoren dabei sind, also von alltäglichen Malignomen, wo diese Fusion auch einmal vorkommt, und ob das da auch der Fall ist. Die klinischen Daten deuten nicht darauf hin. Da gibt es Entitäten, wo wir ganz niedrige Ansprechraten mit sehr geringen Fallzahlen haben, wo eben nicht alles darauf hindeutet: Er muss nur diese Fusion haben, dann wird fast jeder Patient ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krause. – Herr Ludwig ergänzend.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde das gerne kurz ergänzen. Wir haben in unserer Stellungnahme acht Punkte gelistet; die wir kritisch sehen, die werde ich jetzt nicht vorlesen, das liegt Ihnen alles vor. Einen Punkt möchte ich trotzdem noch einmal hervorheben: Wir hätten uns schon im Dossier gewünscht, dass historische Kollektive bei den seltenen Erkrankungen, die gerade angesprochen wurden, in der Pädiatrie, aber durchaus bei Erwachsenen Speicheldrüsenkarzinom, papilläres Schilddrüsenkarzinom im Dossier gewesen wäre, sodass wir die relativ hohe Überlebensquote zwischen 72 und 75 Prozent in der ePAS-Population besser hätten interpretieren können. Das haben wir etwas vermisst.

Ich möchte kurz unsere Kritik mit dem zusammenfassen, was letztlich bei der EMA ausführlich diskutiert wurde. Das ist für alle nachzulesen, und zwar im EPAR, also im Europäischen Bewertungsbericht auf den Seiten 149 bis 151. Der erste Punkt ist schon bei dem angekommen, was Herr Keilholz gesagt hat. Dort wurde die Scientific Advisory Group vom CRMP, also vom Zulassungsausschuss, konkret gefragt: Wie sicher können wir sein, dass es sich um die entscheidende Treibermutation handelt? Herr Keilholz hat die neue Auswertung zitiert, die noch nicht alle von uns im Detail lesen konnten. Die letzte Auswertung wurde 2018 im CERL publiziert. Diese zeigt klar, dass es bei den meisten malignen Erkrankungen jenseits der sehr seltenen pädiatrischen nicht eine Treibermutation, sondern mehrere Treibermutationen gibt. Deshalb ist das, was Herr Krause gesagt hat, glaube ich, sehr wichtig. Die Scientific Advisory Group – das sind onkologische Spezialisten und Biometriker – hat ganz klar gesagt: Die Hypothese, dass diese NTRK-Genfusionen in den Krankheiten, für die dieser Wirkstoff jetzt eingesetzt wird, universelle und einzige Treiber sind, ist aus ihrer Sicht sehr unwahrscheinlich. Das heißt, sie bezweifeln, dass diese einzige Treibermutation wirklich Bestand hat, wenn man mehrere Entitäten untersucht hat.

Die zweite Frage war: Was ist letztlich die prognostische Bedeutung der NTRK-Genfusionen in den unterschiedlichen Entitäten, die damit im Rahmen dieser Studie behandelt wurden? Da wurde aus Sicht der SRG klar gesagt: Die prognostische Bedeutung ist derzeit angesichts der Heterogenität und der sehr begrenzten Daten unklar.

Das Dritte war die Frage: Sind die Anwendungsgebiete, die letztlich vom CRMP der EMA zugelassen wurden, adäquat bezüglich der Daten, die vorliegen? Auch da hat die SRG-Onkologie klar gesagt: Wir glauben nicht, dass derzeit die zugelassenen Indikationen widerspiegeln, was wir an verfügbaren Daten haben, sodass hier sicherlich weitere Daten aus den laufenden Studien, aber auch weitere Daten aus anderen Studien benötigt werden.

Die letzte Frage war: Was erscheint wichtig, dass man die Bedeutung dieser Treibermutation in weiteren klinischen oder auch experimentellen Studien wirklich belegen kann? Es wurde darauf hingewiesen – und das, finde ich, ist ein ganz wichtiger Punkt –, dass man eine sehr umfangreiche Analytik, also ein Comprehensive Sequencing NGS, in den relevanten Tumorarten braucht, die mit dieser Therapie behandelt werden sollen, dass man diese Daten im Augenblick nicht hat und von daher Probleme mit der breiten Zulassung sieht.

Ich glaube, diese vier Punkte sind wirklich sehr elementar, und wir dürfen heute nicht so tun, als ob wir genau wüssten, dass das die Treibermutation bei diesen Erkrankungen ist. Wenn überhaupt – das haben wir in unserer Stellungnahme klar formuliert –, glauben wir, dass die sehr seltenen kindlichen Tumoren, die angesprochen wurden, sehr relevant sind, gerade vor dem Hintergrund möglicherweise verstümmelnder Operationen. Von daher glauben wir, dass dort die Daten, so begrenzt sie sind – wir reden in der Regel über einstellige Patientenzahlen –, aussagekräftig sind, aber dass es für dieses gesamte Kollektiv nicht ausreicht und wir uns deshalb der IQWiG-Einschätzung angeschlossen haben, dass wir derzeit für das gesamte Kollektiv keinen Zusatznutzen aufgrund dieser einarmigen Studie mit begrenzter Beobachtungsdauer und fehlenden historischen Vergleichen sehen, die durchaus möglich gewesen wären – in der Pädiatrie haben wir sie eben schon gehört –; trotz – und das ist unbestritten – eines sehr interessanten Wirkstoffes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Strauss, bitte.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Ich möchte gern zu einigen der gerade angesprochenen Punkte Stellung nehmen, einmal zur Bedeutung der NTRK-Genfusion als der das Tumorgeschehen bestimmenden genomischen Alteration. Wir sind davon überzeugt – und mehr und mehr Daten, die sukzessive veröffentlicht werden, sprechen dafür –, dass bei der Mehrzahl der Patienten diese NTRK-Genfusion allein der tumorunterhaltende genomische Treiber ist. Am deutlichsten wird das sogar in einer vergleichenden Analyse aus den Studienkollektiven. Sie wissen, dass die Phase-I-Studie und der Phase-I-Teil der SCOUT-Studie nicht nur Patienten eingeschlossen hat, die diese Genfusion hatten, sondern unter diesen Patienten waren 73, die die NTRK-Genfusion nicht gehabt haben. In der Phase I ging es primär um die Sicherheit.

Ein Vergleich – der ist mit der Stellungnahme eingereicht worden – der Ansprechrate dieser nicht NTRK-positiven Patienten aus dem Studienkollektiv mit denen, die diese NTRK-Genfusion hatten, zeigt eine Ansprechrate von 1 Prozent der negativen versus 73 Prozent der positiven. Eine weitere Analyse, die leider erst nach Fristende für die Stellungnahme aus diesem vergleichenden Ansatz hervorgegangen ist und die jetzt beim AACR-Kongress veröffentlicht wird, ist die zum Gesamtüberleben. Die NTRK-negativen Patienten in diesem Studienkollektiv haben ein medianes Gesamtüberleben von 10,7 Monaten, die NTRK-positiven von 44,4 Monaten. Das zeigt, allein mit der spezifischen Hemmung des TRK-Fusionsproteins – und nichts anderes macht Larotrectinib: es hemmt keine anderen Kinasen – erreichen Sie solch eine Wirksamkeit.

Zur Bedeutung bei anderen, gewöhnlich sehr häufig auftretenden alltäglichen Tumorerkrankungen, wie zum Beispiel dem kolorektalen Karzinom: Da ist es in der Tat so, dass die Ansprechraten momentan nicht wie in dem Gesamtkollektiv an die 80 Prozent herankommen, sondern nur bei 38 Prozent liegen.

Einmal denke ich, dass das eine Frage der Fallzahl ist – wir sprechen hier nur von acht Patienten –, und zum Zweiten muss man diese Ansprechrate und die Dauer des Ansprechens insbesondere im Vergleich zu den vorhandenen Therapien sehen. Sie haben hier im G-BA zwei Therapien bewertet: Trifluridin-Tipiracil und Regorafenib in der dritten und vierten Therapielinie des kolorektalen Karzinoms. Da gab es Ansprechraten von unter 2 Prozent; hier haben wir immerhin 38 Prozent. Das mittlere Gesamtüberleben betrug sechs Monate. Hier ist das Gesamtüberleben über 20 Monate – bei diesen wenigen Patienten wohl gemerkt. Es ist also auch bei diesen alltäglichen Indikationen in der Onkologie eine über dem Durchschnitt vorhandene Wirksamkeit.

Zur prognostischen Bedeutung der NTRK-Genfusion: Wir hatten schon einige Literaturarbeiten und Zitate mit der Stellungnahme eingereicht, die zeigen, dass eine NTRK-Genfusion eher ein prognostisch ungünstiges Ereignis für ein Tumorgeschehen ist. Es kommen laufend neue Veröffentlichungen, die das unterstreichen. Es gibt bisher keine einzige Veröffentlichung, die zeigt, dass eine NTRK-Genfusion eine prognostisch günstigere Konstellation eines Tumors ist. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Strauss. – Jetzt hatte sich noch Herr Prof. Keilholz gemeldet, dann habe ich Frau Wieseler, Herrn Kuhn und Herrn Jantschak. – Herr Keilholz.

Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO): Ich möchte kurz zu der Verbindung mit anderen Treibern bei den sporadischen Fällen Stellung nehmen; nicht bei den Patienten, bei denen die NTRK-Fusionen pathog-nomonisch sind. Herr Ludwig und Herr Krause haben zu Recht gesagt, man müsste ein großes Kollektiv mit NGS oder breiterem Profiling untersuchen, um zu sehen, ob das wirklich alleinige Treiber sind. Das kommt aber in den ICGC-Daten heraus. Auch in den Comprehensive Cancer Centern und in den molekularen Tumorboards, sowohl auf nationaler wie internationaler Ebene, schauen wir in der Regel nicht nach NTRK, sondern wir machen breites Profiling, sowohl NGS als auch FISH als auch Immunhistologie in einem breiten Ansatz, um gute Treiber zu finden.

Da ist die allgemeine Erfahrung, dass die NTRK-Fusion fast immer ausnahmslos die einzigen starken Treiber sind. Wir finden manchmal Beispiele mit anderen Treibern, die dann sehr subklonal in ganz niedriger Allelfrequenz vorkommen. Da kennen wir das von anderen zielgerichteten Therapien. Wenn wir einen Treiber adressieren, kommt es zu einer Selektion, und der andere Treiber kommt hoch. Das haben wir bisher bei den NTRK-Fusionen nicht gefunden, dass ein subklonaler anderer schwacher Treiber, gerade FGFR-Rezeptor-Alteration und so etwas hochkommt. Es spricht wirklich alles dafür, dass das die Haupttreiber sind. Natürlich sind das keine systematischen Analysen, sondern das ist die Breite der Erfahrung in den molekularen Tumorboards. Das sind in Deutschland ungefähr 2 500 Patienten im Jahr, die an den Cancer Centern geprofilert werden. Da sind die NTRK-Fusionen seltene Ereignisse – 0,2 Prozent der Fälle. Das heißt, wir haben keine systematische Analyse quer durch alle Tumorerkrankungen und werden das in den nächsten fünf Jahren wahrscheinlich auch nicht bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Keilholz. – Frau Wieseler, dann Herr Kuhn und Herr Jantschak.

Frau Dr. Wieseler: Ich habe zwei Fragen. Vielleicht zu Beginn noch einmal zur Klärung für mich: Sie haben eben davon gesprochen, dass Sie alle Daten für die patientenrelevanten Endpunkte nach Tumorentitäten ausgewertet haben. Können Sie für mich bitte noch einmal beschreiben, für welche Endpunkte das der Fall ist, weil wir zum Beispiel nach meiner Kenntnis für die UE ausschließlich die Gesamtraten haben, aber nicht die schweren UE, die Abbrüche und die SUE, also die Endpunkte, die uns

interessieren? Ganz konkret auch die Frage: Liegen in diesem Datensatz die Daten für das Overall Survival nach Tumorentität vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Jülich.

Herr Jülich (Bayer Vital): Ich beginne vielleicht mit den Daten zum Overall Survival, weil das eben angesprochen wurde. Die Analysen wurden nach Tumorentität durchgeführt. Ich kann sie für das neueste Datenset, für den ePAS4, kurz zusammenfassen. Da haben wir jetzt 164 Patienten. Es ist so, dass für die Gesamtpopulation das mediane Überleben nicht erreicht worden ist. Die untere Grenze des 95-Prozent-Konfidenzintervalls liegt bei 44,4 Monaten. Wir sehen für die meisten Tumorentitäten, dass der Median nicht erreicht wurde. Vereinzelt wurde er erreicht, so zum Beispiel für die Schilddrüsenerkrankungen, für das Kolorektalkarzinom und auch für die GIST-Indikation, zudem noch für weitere Tumorentitäten, zu denen bisher nur vereinzelt Patienten eingeschlossen werden konnten. Dort, wo das Median erreicht wurde, ist es, wenn man das deskriptiv den historischen Vergleichsdaten gegenüberstellt, schon sehr eindrucksvoll und deutlich höher, als das, was bisher unter den Standardtherapien erzielt wurde. Das basiert aber zum Teil auf sehr kleinen Patientenkollektiven. Wir gehen davon aus, dass sich das mit zunehmender Rekrutierung der Patienten weiter bestätigt. Aber momentan sind für viele Entitäten noch wenig Patienten eingeschlossen.

Für die Patienten, wo wir zum Beispiel mindestens zehn Patienten eingeschlossen haben, sind, wenn man sich die Zwölf-Monats-Überlebensraten anschaut, fast alle Tumorentitäten über 90 Prozent, wobei die mit Weichteilsarkom bei 88 Prozent liegen, also das Gesamtüberleben ist in der Population hoch.

Zum zweiten Punkt: Wir haben zu den unerwünschten Ereignissen auch Subanalysen für die Gesamtkategorie eingereicht, allgemein für die unerwünschten Ereignisse, für die unerwünschten Ereignisse Grad III und IV, für die schwerwiegenden Ereignisse. Dort zeigen sich allerdings auf Tumorentität keine relevanten Unterschiede hinsichtlich des Sicherheitsprofils.

Frau Dr. Wieseler: Okay. Vielen Dank. – Ich habe Ihrer Antwort entnommen, dass Sie auch das Overall Survival für diesen Datensatz 164 Patienten ausgewertet haben. Das ist ein eingeschränkter Datensatz zu diesem Datenschnitt. Sie haben eigentlich – das entnehme ich den Unterlagen – 208 Patienten. Das ist diese Populationsdefinition, dass Sie ausschließlich Patienten mit einem IRC-Assessment in die Population einschließen. Das mag für bildgebende Verfahren sinnvoll sein, für OS ist es das nicht, aber das ist vielleicht unbenommen.

Meine zweite Frage bezieht sich auf den Vergleich, den wir hier immer diskutieren. Es ist schon mehrfach angeklungen, dass es in dieser Situation, die sicherlich ungewöhnlich ist, nichtsdestotrotz sinnvoll gewesen wäre, historische Daten vorzulegen, um die Effekte, die Sie beschreiben, oder die Ergebnisse, die Sie unter Larotrectinib beschreiben, irgendwie einordnen zu können. Wir haben in unserer Bewertung versucht, die Interpretation dieser Daten zu unterstützen, zugegebenermaßen mit unzureichenden Daten für den Vergleich. Zum Beispiel ist am 23. Dezember eine Arbeit herausgekommen, in der das Memorial Sloan Kettering Cancer Center seinen Datensatz durchforstet und alle Patienten mit NTRK-Fusionen klinisch beschrieben hat. Herr Ludwig und Herr Wörmann haben bereits angesprochen, dass es auch andere akademische Datensätze gibt, die sich für diese historischen Vergleiche eignen würden, und sei es auch nur, nachdem sie verfügbares Material mehr sequenziert haben. Meine Frage ist: Warum haben Sie diese Daten, die seit Ende Dezember verfügbar sind und für die die Autoren beschreiben, dass die auch teilweise durch Sie finanziert worden sind, nicht genutzt, um einen historischen Vergleich vorzulegen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Keiner so richtig. Dann muss einer. – Herr Strauss.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Wir haben extensive Anstrengungen unternommen, auch im Haus, um historische Vergleiche tatsächlich plausibel und nachvollziehbar in Beziehung zu setzen. Wir haben uns dann aber dagegen entschieden, weil der NTRK-Fusionsstatus aller Patienten in diesen historischen Daten nicht verfügbar war. Sie sprechen jetzt konkret die Arbeit von Rosen und Mitarbeitern an.

Frau Dr. Wieseler: Richtig.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Diese Arbeit zeigt sehr schön, dass das Kollektiv der 27 oder 29 Patienten, die dort mit NTRK-Genfusionstumoren aus verschiedensten Entitäten behandelt und untersucht wurden, auch in Bezug auf ihre Erstlinien-, Zweitlinientherapie oder andere Therapien in Bezug auf die Wirksamkeit der NTRK-Inhibitionstherapie und der Patientencharakteristika sehr gut dem von uns vorgelegten Zulassungsdatensatz entsprechen. Ob sich die Daten dieser 27 Patienten, die aus verschiedensten Indikationen kommen, für einen historischen Vergleich eignen, weiß ich nicht. Das glaube ich auch nicht, weil das zu geringe Patientenzahlen sind.

Frau Dr. Wieseler: Also, das sind 76 Patienten. Das heißt, es sind mehr Patienten als Sie in Ihrem ursprünglichen Zulassungsdatensatz haben. Es ist richtig, es sind verschiedene Tumorentitäten, aber es sind sicherlich Daten für die häufigeren Tumorentitäten drin, die man sich anschauen könnte. Wir sind in einer Situation, in der Sie zum Vergleich überhaupt nichts vorlegen. Da ist einfach die Frage, warum Sie das, was vorhanden ist, nicht wenigstens in Ihrer Stellungnahme aufarbeiten. Sie haben mit den Daten zur Stellungnahme auch wieder keinerlei Vergleich vorgelegt. In dieser Situation, in der diese retrospektiven historischen Vergleiche die einzige Möglichkeit darstellen, wenn Sie keine anderen Daten sammeln, legen Sie noch nicht mal das vor. Das verstehe ich nicht. Meine Frage ist: Warum arbeiten Sie nicht wenigstens mit diesem Material und mit dem Material, das offensichtlich selbst in Deutschland verfügbar ist, das eben von klinischer Seite beschrieben wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strauss.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Ich bitte um Entschuldigung, dass ich die Patientenzahl falsch memoriert habe. Wie gesagt, wir finden die historischen Vergleiche der sich aus der gängigen Literaturrecherche ergebenden Studien nicht aussagekräftig, weil der NTRK-Genfusionsstatus fehlt. Diese konkrete Arbeit – – Ich kann jetzt nicht genau sagen, warum oder ob sie überhaupt geeignet wäre.

Zu den Daten, die aus deutschen Registern vorhanden sind: Wir haben zum Beispiel intensive Gespräche mit dem DKTK-Konsortium geführt, um die NTRK-genfusionspositiven Patienten zusammen mit den Patienten, die in dem INFORM-Register vorhanden sind, auszuwerten. Letztendlich war eine kombinierte Analyse aufgrund der Bestimmungen des INFORM-Registers nicht möglich. Bei den wenigen Patienten – es waren unter 50 –, die im DKTK-Register vorhanden waren, haben wir gesagt, das ist von der Fallzahl her für solch einen Vergleich nicht geeignet. Die von Herrn Prof. Keilholz angesprochenen Datenbanken sind so diffus verteilt, dass ich nicht glaube, dass wir zum Zeitpunkt zumindest der Dossiererstellung dort die Patienten, die auch immer mit den klinischen Daten – es ist das große Problem, die klinischen Daten dazu auch auswertbar zu haben – zusammenbekommen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich würde sagen, was Frau Wieseler äußert, ist ganz konkret. Lassen wir die diffusen im nationalen Kontext verfügbaren Daten. Wir hatten ein wenig die Hoffnung, als

wir von der Publikation vom 23. Dezember erfahren haben, bei der zumindest der Versuch unternommen worden ist, ein Stück weit eine Vergleichskohorte in irgendeiner Form zu klassifizieren, dass man versuchen würde, das irgendwie aufzuarbeiten, weil wir eben nicht nach dem Prinzip Glaube, Hoffnung, Liebe operieren, sondern irgendetwas vergleichen müssen. Es wäre schon ein Ansatz gewesen, wenn ich 76 Patienten habe, also mehr, als Sie in Ihrer ursprünglichen Studie hatten. Es wäre wenigstens der Mühe wert gewesen, zu schauen: Kann man hier in irgendeiner Form so etwas wie einen Vergleich hinbekommen? Das ist das, was Frau Wieseler adressiert hat.

Aber Sie haben das nicht unternommen. Dass es hier im nationalen Kontext und bei den von Herrn Keilholz erwähnten Daten sicherlich sehr große Probleme gibt, okay, aber in dieser Arbeit sind schon mal 76 Patienten zusammengetragen. Das verstehen wir einfach nicht, weil wir sagen: Wir sind hier in einer Bewertungssituation, die für uns natürlich auch schwierig ist. Es ist im Endeffekt sehr viel Hoffnung mit dieser Wirkstoffklasse verbunden, und diese Hoffnung manifestiert sich im Augenblick nicht in einem betrachtungsfähigen Vergleich. Das hätte man vielleicht etwas abmildern können, aber es ist, wie es ist. – Bitte schön, Herr Strauss.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Eine kleine Ergänzung zu der Arbeit von Rosen aus dem Memorial Sloan Kettering Cancer Center: Einige dieser Patienten sind auch Bestandteil unserer Studienpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. Okay. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht noch ergänzend: Was ich auch ein interessantes Ergebnis finde, ist, dass aus den Daten hervorgeht, dass in Ihrem Datensatz die infantilen Fibrosarkome sehr überrepräsentiert sind. Mit der guten Prognose, die diese Patienten haben, bedeutet das, dass die gepoolte Analyse in Richtung gute Ergebnisse gebiast ist, also noch einmal ein Punkt gegen die Verwendung der gepoolten Analyse, die sich aber, glaube ich, sowieso verbietet.

Ein weiterer Punkt ist, dass die Forscher diese Daten öffentlich verfügbar gemacht haben. Sie sind für jedermann und jede Frau zu nutzen. Das wäre vielleicht etwas, was Sie für Ihren Datensatz auch in Erwägung ziehen könnten, damit wir in dieser schwierigen Gemengelage einfach Informationen für diese Patienten zusammentragen können.

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

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Zu dem Einwand der besonders prognostisch günstigen infantilen Fibrosarkompatienten und unserem Datensatz: Das sind gerade die Patienten, die übrigbleiben, die Frau Dr. Scheer referiert hat, die keine andere zufriedenstellende Therapie gehabt haben und die von einer Amputation betroffen gewesen wären, also diese prognostisch günstige Erkrankung als solche, ja, aber die wenigen Patienten, die keine andere Therapieoption hatten und sehr schlecht dran waren, sind in unsere Studie eingeflossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das hat Frau Scheer auch ausdrücklich gesagt. Sie hat eins/eins in drei Jahren ausgeführt. Sie haben sich wunderbar in Ihrer Stellungnahme – Sie bekommen gleich das Wort – geäußert und die Gruppe spezifiziert und haben gesagt: Die Hälfte ist zunächst einmal unproblematisch, und bei der anderen Hälfte ist es auch der größte Teil, und da war bei Ihnen übriggeblieben: eine Amputation und ein Todesfall in drei Jahren. So hatten Sie es dann heruntergebrochen.

Frau Dr. Scheer (DGPO): Genau. Was wir jetzt mit den neuen Studien gesehen haben, ist, dass sehr viele Patienten aus dem Ausland gekommen sind, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Ich habe vorher nie so viele metastasierte infantile Fibrosarkome gesehen. In der Literatur sind nur 1 bis 16 Prozent der Fälle als metastasiert beschrieben. Ich habe noch nie so große und ausgedehnte Tumoren gesehen; das muss man natürlich wissen. Deshalb habe ich nur die deutschen Daten hier vorgestellt, damit man das in der Relation sieht. Ich habe aktuell das Gefühl, dass es eine große Verzerrung erstens in den Inzidenzzahlen des infantilen Fibrosarkoms gibt und zweitens auch in der Aggressivität. Vor Larotrectinib war das nie ein Problem. Man hatte dann Amputationen, okay, nicht schön, aber das Leben ist trotzdem gerettet, und man hatte einen Todesfall in drei Jahren, was für eine Krebserkrankung insgesamt auch nicht so viel ist, muss man sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Wörmann und dann Frau Wieseler.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht noch einmal grundsätzlich wegen der Philosophie des jetzigen Vorgehens: Die Grundidee war, ob es vielleicht so etwas wie eine NTRK-Entität gibt, ob die gleich zu werten ist, dass man sie vergleichen kann. Das ist nicht unser jetziger Ansatz. Wir glauben weiterhin, dass die Bewertung des Einsatzes auch beim Individuum im Kontext von Organbezug und Histologie stattfindet und dann eben, was wir formuliert hatten, best verfügbare Therapie. Vielleicht ändert sich das in einigen Jahren, wenn man ein homogeneres Bild hat. Aber es war kein Zufall, wir haben ganz bewusst mit Herrn Prof. Witt und Frau Scheer die Kollegen eingebracht, die die einzelnen Entitäten sehen und dann sehen, ob beim Gliom eine mutilierende Operation oder eine Strahlentherapie bei einem Infanten der richtige Weg ist oder potenziell dann doch eine NTRK-gezielte Therapie. Zum jetzigen Zeitpunkt würden wir das so differenziert sehen.

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

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht nur zur Erläuterung: Meine Bemerkung zum Bias in Ihrem Studiensatz durch den hohen Prozentsatz an infantilen Fibrosarkomen bezog sich primär auf das Overall Survival, und das wäre, so verstehe ich die Auswertung, tatsächlich gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ein wichtiger Punkt für uns ist auch das Nebenwirkungsspektrum. Es fällt auf, dass die schweren Nebenwirkungen nicht bei den Säuglingen, bei den Kindern aufgetreten sind, sondern bei den Erwachsenen. Zumindest diese Substanz hat grundsätzlich ein Potenzial für Interaktionen. Insofern glauben wir, dass das bei der Bewertung von Nebenwirkungen auch ein Punkt ist. Interaktionen treten aber auch bei denen auf, die andere Arzneimittel nehmen. Das ist natürlich die ältere Patientenpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Kuhn, dann Herr Jantschak.

Herr Kuhn: Ich hätte eine Frage zur Diagnostik. Herr Wörmann hat das schon ausgeführt: Es gibt eigentlich zwei Gruppen von Entitäten, einmal die, für die die NTRK-Mutation mit 90 Prozent oder zumindest 30 Prozent Häufigkeit praktisch pathognomonisch ist, und dann die sporadischen Tumoren; das Kolorektalkarzinom wurde angeführt. Ich habe mich durch die DGHO-Stellungnahme und das Positionspapier gewählt. Da sprechen Sie für die Immunhistologie von einer Spezifität von 81 Prozent, glaube ich. Das heißt, bei einer Prävalenz von 0,2 Prozent des Tumors bekäme ich bei 500 Patienten

95 falschpositive und einen korrektpositiven Patienten mit der NTRK-Genfusion, wenn ich das mit Immunhistologie mache. Meine Frage war: Wie gehen Sie als Kliniker daran? Haben Sie dort diagnostische Reihenfolgen? Erst Immunhistologie, dann FISH, dann NGS hinterher? Wie gehen Sie damit um?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da habe ich es einfacher, das mache ich nicht, das macht der Pathologe.

(Heiterkeit)

Es gab einen eingearbeiteten Kollegen von der Deutschen Gesellschaft für Pathologie. An diesem Paper haben sich 27 Leute beteiligt, darin sind die Pathologen sehr stark. Es ist eine große Frage bei den Pathologen, wo man es zurzeit einsetzt. Die einfache Antwort ist: Immunhistochemie ist eine gute Art der Selektion, wenn das gut etabliert ist. Es funktioniert aber grundsätzlich nicht bei den neurologischen Tumoren, weil es da eine hohe Untergrundaktivität gibt. Es ist nur für andere Tumoren geeignet. Der wichtige Punkt ist, dass bei denen, bei denen inzwischen ein NGS-Panel etabliert ist – – Die badenwürttembergische Initiative kennen Sie. Sie kennen beim Lungenkarzinom das NGS-Muster und die CCCs. Dann soll NTRK als Muster drin sein, und dann ist nicht FISH geeignet, sondern RNS-basiertes NGS ist der Standard. FISH ist selektiv, funktioniert bei denen, nach denen man sucht. Die Immunhistochemie ist nicht genau genug. Das ist zurzeit die Empfehlung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das so okay, Herr Kuhn? – Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Herr Keilholz hat angesprochen, dass das NTRK in den Tumoren fast ausnahmslos der entscheidende Treiber sei, wenn das diagnostiziert worden ist. Trotzdem gibt es 27 Prozent Patienten, die nicht ansprechen. Sind die primär resistent, oder gibt es im Hintergrund andere Mechanismen, weshalb die nicht ansprechen? Das würde mich als Erstes interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Strauss? Oder Herr Witt?

Herr Prof. Dr. Witt (DGPO): Ich kann kurz aus den Daten aus der INFORM-Studie referieren. INFORM ist ein populationsbasiertes molekulares Diagnostikregister, das wir in der Kinderonkologie aufgebaut haben. Das läuft jetzt seit fünf Jahren. Hier haben wir über 1 200 Kinder mit rezidivierenden Krebserkrankungen eingeschlossen. Wie gesagt, wir finden die NTRK-Fusion in 2 bis 3 Prozent der Fälle. Weil wir in diesem diagnostischen Programm eine whole Genome, whole exome sequencing haben, RNA-sequencing expression profiling und DNA-Methylierungsprofilierung, haben wir ein volles Bild der Tumorerkrankung. Wenn wir in die NTRK-fusionspositiven Tumoren hineinzoomen, wie gesagt – das sind 2 bis 3 Prozent der Fälle, wir sprechen von 20, 30, 40 Fällen –, dann finden wir bei den NTRK-fusionspositiven Tumoren across all entitys tatsächlich in den allermeisten Fällen nur eine NTRK-Fusion und nichts anderes darum herum.

Es gibt einzelne Fälle, die im MAP-Kinase-Signal-Transduktionsweg zusätzlich eine Ko-Alteration haben. Wenn ein Patient zum Beispiel eine NF-1 Keimbahnmutation hat und auf der Basis als Tumorpredisposition eine Tumorerkrankung entwickelt, kann er in seinem Tumor auch eine zweite Alteration haben. Wir haben einen oder zwei Patienten, die eine primäre Resistenz hatten, wo wir nach unserem Verständnis davon ausgehen, dass primär durch eine Ko-Alteration im MAP-Kinase-Signal-Transduktionsweg diese Patienten nicht angesprochen haben. Wir sprechen hier von einem oder 2 Patienten. Für across the board würde ich dem zustimmen, was Herr Keilholz gesagt hat, dass wir in

90 Prozent und mehr der Fälle einzig und allein NTRK-Fusionen und nichts anderes in diesem sehr umfangreichen molekularen Diagnostikprogramm finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig, Sie haben genickt. – Danke, Herr Strauss.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Noch einmal eine kurze Ergänzung. Ich glaube, die SRG und im EPAR ist ganz klar genau das betont, was Sie gesagt haben, weil das in pädiatrischen Tumoren selten eine große Bedeutung haben wird. Aber, wie gesagt, das sind sehr seltene Tumoren und daraus zu extrapolieren, was bei den sporadisch auftretenden Tumorerkrankungen NTRK der entscheidende onkogene Treiber ist oder sogar ein Schlüssel-Schloss-Prinzip vorliegt, dafür gibt es derzeit überhaupt keine Daten. Das muss man klar sagen. Die Problematik bei den sporadischen Tumoren, die mehr oder weniger in dieser Zulassung drin sind, ist, dass sie letztlich weniger als 1 Prozent ausmachen, dass wir dort bisher keine Befunde, keine gute Evidenz haben, dass NTRK ein entscheidender Treiber ist und wir von daher dringend Kriterien brauchen, wie wir bei diesen Patienten mit häufigen sporadischen Tumoren die molekulargenetische Diagnostik machen. Das ist keine Diagnostik, die sehr günstig ist. Das wurde eben schon angesprochen. Sie ist teilweise durchaus tricky und problematisch. Es ist nicht so, dass wir hier keine unspezifischen Reaktionen haben. Wir werden mittelfristig, obwohl ich sehr hoffe, dass Herr Keilholz mit seiner positiven Einschätzung Recht hat, erkennen, dass es auch andere Treibermutationen gibt, die sehr wohl bei diesen sporadischen Tumoren eine pathognomonische Rolle spielen und wir damit jetzt nicht erfolgreich sind. Von daher auch die Kritik insgesamt, dass die Zulassung bei seltenen Tumoren, wo wir den derzeitigen Stellenwert ganz genau kennen, berechtigt ist, aber dass diese weite Zulassung, basierend auf dem sehr überschaubaren Datenmaterial, aus unserer Sicht problematisch ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Strauss, dann sind Sie wieder dran, Herr Jantschak, dann Herr Opitz.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Die Resistenz primär, also die primäre Progression als bestes Ansprechen, kam tatsächlich bei einigen Patienten aus unserem Studienkollektiv vor. Bei drei Patienten wissen wir ganz genau, warum das der Fall ist: Ein Patient wurde vorher mit dem Präparat Entrectinib, eine Entwicklung der Firma Roche, die denselben Wirkmechanismus hat, behandelt, und hat darunter eine Resistenzmutation entwickelt, die bei einem Teil der Fälle früher oder später zum Versagen der Therapie führen wird. Das war zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses allerdings nicht bekannt, und diese Resistenzmutationen unter Entrectinib sind auch Resistenzmutationen unter Larotrectinib.

Bei zwei weiteren Patienten gab es tatsächlich andere bekannte Treibermutationen. Eine Patientin mit einem Mammakarzinom hatte eine Akt-Mutation, und ein Patient mit einem Appendixkarzinom hatte eine NRAS-Mutation. Aus der bisherigen Behandlungsrealität in Deutschland ist mir ein Patient mit einem Kolorektalkarzinom bekannt, der nur ein ganz kurzes Ansprechen hatte, weil er auch eine KRAS-Mutation hat. Gerade bei den Kolorektalkarzinomen kommt es relativ häufig vor, dass der sogenannte Mikrosatellitinstabilitätszustand im Tumorgenom eine begleitende Alteration ist. Hier haben wir jetzt keinen Hinweis dafür, dass diese Patienten schlechter ansprechen, aber potenziell würde sich eine Kombination mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor anbieten. Wie gesagt: Wir denken, dass auch bei den sporadischen Tumoren alle Daten, auch gerade aus dem vor drei Wochen im „Nature“ veröffentlichten Datensatz dafür sprechen, dass die NTRK-Genfusion, wenn sie denn da ist, bei über 90 Prozent der entscheidende onkogene Treiber für das Tumorgeschehen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Wie läuft das Ansprechen bei den Patienten, die damit behandelt werden, tatsächlich ab? Es gibt, wenn ich die aktuellen Daten anschau, 24 Prozent Patienten, die in der gepoolten Analyse tatsächlich ein complete response hatten, und 50 Prozent ungefähr hatten nur ein partial response. Ist anzunehmen, dass die Patienten, die ein partial response haben, möglicherweise im Laufe der Zeit noch ein complete response entwickeln, oder stabilisiert sich das dann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Strauss und dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Strauss (Bayer Vital): Es ist in der Tat so, dass die Zeit bis zu einem Ansprechen – in der Regel ein partielles Ansprechen – sehr kurz ist. In der Regel sieht man das schon bei der ersten Bildgebung, in den Studien nach 1,8 Monaten, also knapp zwei Monate. Alle acht Wochen wird die Bildgebung laut Studienprotokoll gemacht. Alle Fälle, die eine komplette Remission als bestes Ansprechen aufwiesen, hatten das in der Regel nicht bei der ersten Bildgebung, sondern zur zweiten, dritten, vierten Bildgebung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der erste Punkt ist wichtig für uns; wir haben es auch schriftlich fixiert. Das Ansprechen scheint wie bei anderen Inhibitoren sehr schnell zu sein. Das heißt, auch bei Nichtansprechen ist er schnell identifiziert und wird nicht ohne Wirksamkeit über lange Zeit behandelt. Das ist schon wichtig. Möchten Sie klinisch noch etwas dazu sagen?

Frau Dr. Scheer (DGPO): Klinisch ist es so, dass sich die Patienten sehr schnell bessern. Man merkt meist schon nach einer oder zwei Wochen, dass sich der Tumor weicher anfühlt. Die Kinder sind weniger wehleidig, auch die Bildgebung wurde sehr schnell kleiner, also deutlich schneller als mit konventioneller Chemotherapie, muss man sagen. Für uns Weichteilsarkomspezialisten ist es sehr ungewöhnlich, dass sich der Tumor in Luft auflöst oder in gar nichts mehr auflöst. Wir sind eigentlich gewöhnt, dass es am Ende einen Tumorrest gibt, und der wird operiert und normalerweise auch bestrahlt, wenn es irgendwie geht. Jetzt ist es das erste Mal, dass ich überhaupt sehe, dass praktisch wie bei einem Lymphom überhaupt nichts mehr da ist, also auch kein Rest.

Bei Patienten mit der partiellen Remission ist es so, dass wir sehr häufig davon ausgehen, dass Narbengewebe zurückbleibt. Das sehen wir zum Beispiel bei den GIST-Tumoren. Da ist dann ein fibrosiertes Gewebestück, und man erwartet manchmal nicht unbedingt mehr, dass es sich auch auflöst, sondern dieser Rest wird operiert. Das ist das, was wir normalerweise haben, diese complete response ist sehr ungewöhnlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, okay? – Dann habe ich Herrn Opitz.

Herr Opitz: In dem Positionspapier der DGHO und in unserer heutigen Diskussion zeigten sich die Besonderheiten für die Diagnostik und für die Therapieindikation. Ich hätte diesbezüglich zwei Fragen an die Fachgesellschaften. Erstens, ob nicht für die Entscheidung einer Therapie mit Larotrectinib zumindest das positive Votum eines interdisziplinären Organs bzw. molekularen Tumorboards erforderlich wäre. Die zweite Frage bezieht sich auf das Positionspapier der DGHO. Von den Fachgesellschaften wird vorgeschlagen, alle Behandlungen im Rahmen klinischer Studien durchzuführen oder in qualitätsgesicherten, prospektiv angelegten Registern zu dokumentieren. Diese Register sollten international vernetzt sein. Meine Frage ist, weil im EMA-Bericht auch diese europäischen Netzwerke für sel-

tene Krebserkrankungen mit soliden Tumoren im Erwachsenenalter oder die Netzwerke für Krebserkrankungen im Kindesalter erwähnt sind, ob diese europäischen Netzwerke geeignete Register wären, ob Sie da Erfahrungen haben und ob Sie an diese europäischen Netzwerke schon Daten melden.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erster Punkt, interdisziplinäres molekulares Tumorboard: Noch einmal ganz deutlich: Nach der deutschen Gesetzgebung ist ein Tumorboard sowieso nur ein empfehlendes Organ. Die Entscheidung über die Verordnung des Arzneimittels kann ein Arzt nicht an ein Tumorboard delegieren. Darauf würden wir auch Wert legen. Wir haben das intensiv bei den CarT-Zellen diskutiert. Wir legen größten Wert darauf, dass der, der die Verordnung macht, den Patienten kennt, und bei aller Qualität molekularer Tumorboards ist es nicht dasselbe. Wir bekommen eine größere Expertise. Das würden wir hoch schätzen. Trotzdem können wir die Verantwortung nicht wegdelegieren. Wir legen bei den Tumorboards größten Wert darauf, dass es immer die Formulierung ist: Es ist eine Empfehlung und eine Empfehlung an den Patienten, gegen die er sich natürlich auch entscheiden kann. Wir möchten nicht, dass Patienten das Gefühl haben, dass es eine Spinne gibt, die irgendwo über sie entscheidet und dann sagt, das Tumorboard hat entschieden wie in little britain, und dann muss man das tun.

Das ist jetzt leider eine grundsätzliche Diskussion. Die molekularen Tumorboards sind mit denen vernetzt, die mit ihnen kooperieren. Deshalb würden wir uns zum jetzigen Zeitpunkt, glaube ich, keinen Patienten aus der Breite der onkologischen Versorgung bei den soliden Tumoren vorstellen können, bei dem jemand ohne ein Tumorboard eine solche Diagnostik initiiert und eine Entscheidung allein gefällt hat. Ich kann es mir nicht vorstellen und möchte es mir auch nicht vorstellen. Deshalb ist es kein Zufall, dass Herr Keilholz für die CCC-Anwendung genau das auf nationaler Ebene anbietet.

Zum zweiten Punkt mit den Registern: Auch da haben Sie die Lernkurve bei den CarT-Zellen mitbekommen. Es hat eineinhalb Jahre gedauert von der EMA-Bewertung, dass das hinein muss, bis jetzt der erste Vertrag im Januar/Februar geschlossen wurde. Nein, die Strukturen gibt es noch nicht. Deshalb haben wir es im Februar 2020 extra noch einmal hineingeschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Witt und dann Herr Ludwig noch mal.

Herr Prof. Dr. Witt (DGPO): Ich kann vielleicht für die Kinderonkologie ergänzen. Die Fälle, die wir als NTRK-fusionspositive pädiatrische Tumoren über unser INFORM-Programm identifizieren, werden alle in einem wöchentlichen interdisziplinären molekularen Tumorboard unter Einschluss des lokalen behandelnden Arztes, der entitätenspezifischen Studiengruppe, der Fachgesellschaft und unter Einschluss des Teams in Heidelberg diskutiert und dokumentiert und in das Register überführt, die über viele Jahre laufen, wo wir auch das klinische Follow-up haben. Wir sind auf europäischer Ebene mit den Kollegen in Frankreich und in U.K. vernetzt, die jetzt begonnen haben, ähnliche Programme aufzubauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Witt. – Herr Prof. Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Aus pädiatrischer Sicht habe ich keine Zweifel, da ich mehr als 30 Jahre mit pädiatrischen Hämatologen und Onkologen sehr eng zusammengearbeitet habe. Die sind sehr gut vernetzt und auch sehr gut strukturiert. Ob das, was Herr Prof. Wörmann gesagt hat, für die Erwachsenensituation tatsächlich heute schon der Status quo ist, wage ich etwas zu bezweifeln. Aufgrund

zahlreicher Gutachten, die ich in den letzten Jahren zur Bedeutung molekulargenetischer Befunde für eine Therapieentscheidung geschrieben habe, habe ich sehr häufig gesehen, dass diese Vernetzung oder auch die kritische Entscheidung und dann die Information des Patienten noch nicht immer funktioniert haben. Vielleicht wird das in Zukunft so sein.

Ich möchte aber einen Punkt herausstellen, der noch nicht angesprochen wurde. Was wir mit unserer molekulargenetischen Diagnostik, egal ob Immunhistochemie oder NGS oder what ever machen, ist eine momentane Diagnostik zu dem Zeitpunkt, an dem das Material gewonnen wurde. Jeder, der sich mit der Tumorbilogie etwas intensiver beschäftigt, weiß, dass wir bei vielen Tumoren, die wir heute nur schwer behandeln können – ich rede jetzt nicht über die pädiatrischen Tumoren – eine klonale Evolution haben und letztlich Resistenzmechanismen, die auch unter Larotrectinib aufgetreten sind.

Die Diagnostik müsste eigentlich eine dynamische sein. Das heißt, bei den Patienten, die nicht gut ansprechen, müsste man sich den Verlauf genau anschauen: Hat man immer noch diese Mutation, hat man andere Treiber Mutationen? Das heißt, in den Situationen sind wir derzeit mit der Molekulargenetik eindeutig noch im Hintertreffen und haben keine vernünftigen Erklärungen, warum klonale Evolution auftritt, die Krankheit möglicherweise nicht mehr anspricht oder aber, warum es zu einem Rezidiv kommt. Im Augenblick schauen wir uns zum Zeitpunkt der Diagnose diese Dinge an. Das ist ein sehr statischer Befund, und bei vielen Patienten ist es natürlich nicht so einfach, geeignetes Material im Verlauf der Erkrankung vom Ort des Rezidives im Rahmen einer klonalen Evolution zu bekommen. Das sollte man immer im Hinterkopf haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Ich schaue einmal in die Runde. – Herr Vosgerau.

Herr Dr. Vosgerau: Ich möchte noch einmal auf das Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ zu sprechen kommen. Das wäre auch in Richtung historischer Vergleich relevant. Der G-BA ist in dieses Verfahren mit einer Best-Supportive-Care als Vergleichstherapie gegangen. Das wurde von allen Stellungnehmern kritisiert, und es wurde eine patientenindividuelle Therapie oder eine best verfügbare Therapie vorgeschlagen, also nach allgemeinem Verständnis auch unter Einschluss von aktiven Therapien, was je nach Tumorentität eine Arzneimitteltherapie sein kann oder vielleicht eine Strahlentherapie oder Chirurgie, je nachdem, worum es geht. Jetzt sagt die Zulassung von Larotrectinib aber, dass Larotrectinib bei Patienten angewendet wird, für die keine zufriedenstellenden Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Das gilt erst einmal für die gesamte Patientenpopulation. In der Fachinformation wird hierzu weiter ausgeführt, dass Larotrectinib nur verwendet werden soll, wenn keine Therapieoptionen zur Verfügung stehen, für die ein klinischer Nutzen festgestellt wurde oder wenn diese Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Das wird unter „keine zufriedenstellende Therapieoption“ verstanden. Das ist vielleicht etwas schwierig in Übereinklang mit weiteren aktiven Therapien zu bringen. Das wären laut Zulassung Therapien, für die kein Nutzen festgestellt wurde. Da wäre meine Frage, wie man das in Übereinstimmung bringen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist das, was wir in der letzten Woche mit den Experten intensiv diskutiert haben, weil der Terminus „zufriedenstellend“ schwierig ist. Ich glaube, wir haben keine Leitlinien, in denen es den Terminus „zufriedenstellend“ gibt, auch wenn es bei der Orphan-Drug-Designation drin ist. Wir wollten deutlich machen, dass es zur zufriedenstellenden Therapie nicht nur die Wirksamkeit, sondern auch das Risiko für Langzeitnebenwirkungen gibt. Deshalb haben wir so deutlich das

Beispiel einer intensiven Strahlentherapie bei Säuglingen erwähnt. Ich kann das noch einmal ausführen. Selbst bei gleicher Effektivität bei deutlich geringem Nebenwirkungsprofil wäre es eine Option, auf die Strahlentherapie zu verzichten. Das würde ich unter „zufriedenstellend“ fassen wollen.

Herr Dr. Vosgerau: Herr Leopold.

Herr Dr. Leopold (Bayer Vital): Da ich für die Firma Bayer der Kontaktpunkt zur EMA bin, möchte ich ganz kurz aus dem Assessment-Report, den die CHMP zur Zulassung angefertigt hat, nicht zitieren, aber sinngemäß auf diesen Punkt zurückkommen. Die EMA hat zu keinem Zeitpunkt der Zulassung versucht, Larotrectinib auf eine spezielle Therapielinie zu reduzieren, sondern es ging dabei immer darum – und das wurde anerkannt –, dass es bei den derzeit bekannten Therapien in den einzelnen Tumorentitäten eine Reihe von Therapien gibt, bei denen die Verträglichkeit nicht gut ist oder die derzeit bekannte Wirkung dieser Therapie deutlich unter der liegt, die für Larotrectinib gezeigt werden kann. Deshalb ist genau dieser Punkt mit in die Indikation und auch in den Abschnitt 4.4 hineingekommen, der darauf Wert legt, dass durch die individuelle Bewertung des Patienten die Entscheidung für die Therapie gefunden werden muss.

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

Herr Kuhn: Ich habe eigentlich eine andere Frage, aber ich würde dazu vielleicht noch eine Rückfrage stellen wollen. Herr Vosgerau hat das gerade zitiert: Laut EMA wird keine zufriedenstellende Therapieoption in der Fachinformation Abschnitt 4.4 definiert als „keine Therapieoption zur Verfügung stehen, für die ein klinischer Nutzen festgestellt wurde“. Es wird da ein wenig auf die Evidenz abgestellt. Würden Sie als Kliniker noch Optionen sehen, die bei den Patienten infrage kommen, für die ein klinischer Nutzen nicht festgestellt wurde und die Sie dann in einer best verfügbaren Therapie einsetzen würden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht gebe ich das weiter, aber das waren die Beispiele, die wir mitgebracht haben. Bei einer Amputation bei einem Kind ist es schon eine Frage, ob wir das als Lastline „zufriedenstellend“ nehmen müssten, bevor wir Larotrectinib einsetzen, wenn eine Amputation möglich wäre. Da ist unser Verständnis, dass das nicht so wäre. Ja, ich glaube, wenn wir den Nutzenbegriff, wie Sie es tun, etwas größer fassen als nur Wirksamkeit, sondern auf langfristige Perspektive sehen, glaube ich, dass wir den Nutzenbegriff dann nicht neu definieren müssten.

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

Frau Dr. Scheer (DGPO): Uns ist in der weiteren Szene auch aufgefallen, dass das eine sehr, sehr weit gefasste Indikationsstellung ist, und wir haben ein wenig die Sorge, dass alle plötzlich diesen Saft verabreichen, ohne dass wir das verhindern können. Deshalb wird von der Weichteilsarkom-Community in den nächsten Monaten eine Stellungnahme herauskommen. Mitmachen werden die Amerikaner, die gesamteuropäischen Gruppen haben sich zusammengeschlossen, und wir werden das sicherlich nicht als Firstline-Therapie empfehlen, einfach deshalb, weil aktuell die Spätwirkungen überhaupt noch nicht bekannt sind und wir die Wirkung einer konventionellen Chemotherapie sehr gut abschätzen können. Ich glaube, dass diese weit gefasste Indikationsstellung – – Das macht auch ein Dilemma deutlich, dass nämlich bei jeder Entität und in jeder Altersgruppe wahrscheinlich unterschiedlich interpretiert werden muss. Ich glaube, dass sich die einzelnen Fachgesellschaften dazu sicherlich noch äußern müssten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Wir hatten noch eine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezüglich des Zulassungsverfahrens angekündigt. Sie hatten bei der europäischen Arzneimittelbehörde Orphan-Drug-Status für einige dieser seltenen Erkrankungen, unter anderem die infantilen High-grade-Gliome, die infantilen Fibrosarkome, und Sie haben sich trotzdem dann dafür entschieden, das Produkt weiter auch für die sporadischen NTRK-positiven Tumoren zur Zulassung zu bringen. Mich würde der Hintergrund interessieren, warum Sie sich nicht entschieden haben, das als Orphan Drug für die bekannten und wahrscheinlich mit NTRK-pathogonomonischen Tumoren zu entwickeln, sondern diese breite Zulassung zu erwirken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Leopold, bitte.

Herr Dr. Leopold (Bayer Vital): Wenn Sie sich die gesamten Subgruppen an Tumorentitäten ansehen, für die wir Daten aus unseren drei Studien zusammengefasst haben, werden Sie sehen, dass man dem Produkt und dem möglichen therapeutischen Nutzen nicht gerecht werden würde, wenn man es nur in diesen vier Tumorhistologien zur Zulassung gebracht hätte, bei denen ein Orphan-Drug-Status bestanden hat. Das würde bedeuten, dass man einer großen Anzahl von Patienten außerhalb dieser vier Entitäten den möglichen Nutzen des Produktes vorenthalten hätte. In dem Moment, wenn die EMA eine tumoragnostische Zulassung ausspricht, müssen wir die Orphan-Drug-Designations zurückziehen. Das ist ein technischer Prozess, weil das Gesamtprodukt in der Zulassung – – Wenn es Orphan-Drug-Status haben soll, geht das nur, wenn damit alle Orphan-Drug-Einzelindikationen abgebildet sind, die getestet wurden.

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

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ganz kurz: Für mich ist hier angekommen, es hat eine bedingte Zulassung, also eine Conditional Marketing Authorisation, die darauf basiert, dass die Datenlage unvollständig ist und jährlich sozusagen weitere Daten eingereicht werden. Zum Orphan-Drug-Status – das war eingangs nicht ganz richtig dargestellt: Es sind zwei Kriterien, die eine Rolle spielen: die Prävalenzkriterien, aber auch die wirtschaftlichen Kriterien. Die wirtschaftlichen Kriterien werden, wenn Sie sehr viele Indikationen haben, wo Sie diesen Wirkstoff einsetzen, nicht erfüllt. Das ist auch ein Grund, warum man derartigen, ja, ganz neuartigen Wirkstoffen mit Sicherheit keinen Orphan-Drug-Status gibt, weil die Möglichkeit, wie Sie es angesprochen haben, sie für verschiedene Indikationen einzusetzen, sehr groß ist.

Herr Prof. Dr. Krause (AkdÄ): Meine Anmerkung geht in die gleiche Richtung, ist aber ein etwas anderer Aspekt dieser Indikationsausweitung. Ich denke, man muss sich klarmachen, dass die sehr seltenen Indikationen im Volumen der Gesamterkrankungen, wenn man alle diagnostizieren würde, der viel größere Teil wären. Wir haben sicher viel mehr NTRK-fusionierte kolorektale Karzinome als diese ganz speziellen pädiatrischen Tumoren. Insofern wollte ich darauf abheben, dass eigentlich für diese Indikation der Nachweis der Wirksamkeit viel wichtiger ist – jetzt einmal gesundheitspolitisch gesehen – als für die sehr speziellen Indikationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krause. – Ich schaue in die Runde. Keine Fragen mehr. – Dann würde ich Ihnen, Frau Gabriel, die Möglichkeit geben, zusammenzufassen und das zu sagen, was Sie noch sagen wollten.

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): Ich wollte mich noch einmal zur Prävalenz äußern. Ja, wir kennen die Unsicherheit. Sie ist unter anderem dadurch bedingt, dass noch nicht regelhaft getestet wird. Nach allem, was wir wissen, liegt die Prävalenz, wie eingangs zusammengefasst, bei 0,2 Prozent aller fortgeschrittenen bzw. metastasierten soliden Tumoren, und die Gesamtsumme ist immer noch im ultraseltenen Bereich, selbst wenn alle Entitäten zusammengezählt werden. Wir wissen nicht, wie sich das entwickelt. Wir können die Entwicklung der letzten Monate und Jahre absehen. Danach ist die Prävalenz eher heruntergegangen. Die ursprünglichen Annahmen früherer Publikationen waren höher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Keine weiteren Fragen. Dann haben sie sofort die Möglichkeit, aus Ihrer Sicht die vergangenen 90 Minuten zusammenzufassen, noch einmal alles nachzuspielen, aber Sie müssen es nicht.

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): Das nehme ich gerne an. – Wir haben hier gut diskutiert, kontrovers diskutiert. Ich glaube, weniger kontrovers waren die Evidenzlage und die Bedeutung von Larotrectinib bei den Kindern, bei den pädiatrischen Patienten. Ich möchte noch einmal hervorheben, dass wir nach wie vor davon ausgehen, dass die NTRK-Genfusion eine sehr starke onkogene Treiberfunktion hat, auch in anderen Tumoren. Dafür spricht auch, dass Larotrectinib über diese Tumoren hinweg gewirkt hat.

Was wir leider nicht auflösen konnten, war ein Vergleich. Wir nehmen das mit. Wir könnten es vielleicht ansatzweise dadurch auflösen, dass die Patienten, die in dieser Rosen-Publikation identifiziert wurden, in dem Moment, in dem sie identifiziert wurden, in das Studienprogramm einfließen. Das sind die Patienten, zu denen anschließend auch der intraindividuelle Vergleich durchgeführt wurde, und der war mit 40 Prozent der Patienten, die im Vergleich zur individuellen Vortherapie ein fünffach verlängertes progressionsfreies Überleben hatten, sehr wohl relativ aussagekräftig.

An dieser Stelle, denke ich, ist es nach wie vor außergewöhnlich, wie hoch die Wirksamkeit in Form von früher, anhaltender und auch hoher Ansprechrate war. Ich denke, wir sind uns alle einig, dass das eine Neuerung darstellt, dass es nicht darum geht, einen Paradigmenwechsel hin zu generell tumoragnostischen Therapien zu haben, sondern in diesem speziellen Fall der Kombination von onkogenen Treiber und hochselektiven Arzneimittel diese Wirksamkeit gegeben ist – bei extrem guter Verträglichkeit. Auch das wurde mehrfach herausgestellt. Es ist jetzt auch daran, in diesem Setting des Conditional Approval durch weitere Evidenzgenerierung die Fragen, die noch bestehen, aufzuklären. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns alle Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden auszuwerten haben, was wir an Erkenntnissen im Stellungnahmeverfahren gewonnen haben. Wir können die Anhörung an dieser Stelle beenden, wünschen Ihnen noch einen schönen Tag. Danke, dass Sie da waren. Wir werden das jetzt zu würdigen und zu werten haben. – Damit ist diese Anhörung geschlossen.

Schluss der Anhörung: 12:44 Uhr