

Mündliche Anhörung



gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Ramucirumab (D-515)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Juni 2020
von 13:00 Uhr bis 14:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Berneburg

Frau Richter

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

Herr Killer

Herr Dr. Krause

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Langer

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

Herr Pfau

Herr Scherr

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

Herr Dr. Rose

Herr Dr. Streich

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

Herr Prof. Dr. Maschmeyer

Herr Dr. Spehn

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

Herr PD Dr. Eberhardt

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der dt. Krebsgesellschaft e. V.:**

Herr Prof. Dr. Grohé

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

Herr PD. Dr. Reinmuth

Angemeldeter Teilnehmer des **Deutschen Krebsgesellschaft (DKG):**

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldeter Teilnehmer des **Krankenhauses Martha-Maria Halle-Dölau:**

Herr Prof. Dr. Schütte

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses – heute virtuell – Ramucirumab zur Behandlung des metastasierten NSCLC mit aktivierenden EGFR Mutationen – Nutzenbewertung nach § 35 a, neues Anwendungsgebiet. Die Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Mai 2020, zu der ich sagen will, dass es, wie es in vorangegangenen Anhörungen schon adressiert wurde, aufgrund der COVID-bedingten Beeinträchtigungen auf die Zugriffsmöglichkeiten der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG auf bestimmte Teile der Dossiers, fehlende Teile, nämlich Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, in der IQWiG-Nutzenbewertung gibt. Deshalb sei hier ausdrücklich die Möglichkeit adressiert, in der Diskussion die eine oder andere Ableitung des IQWiG zu hinterfragen, damit hier Erkenntnislücken geschlossen werden können, sofern sie sich in dieses Verfahren noch weiter hineingetragen haben.

Wir haben Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland GmbH, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der DGHO, von der DGP, von der ATO und von der AIO sowie der DKG, von Herrn Prof. Schütte, Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau, von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, von Novartis Pharma, MSD SHARP & DOHME und vom Verband forschender Arzneimittelhersteller bekommen.

Ich muss zunächst, um den Formalia angemessen Rechnung zu tragen, die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für Lilly müssten Frau Prof. Dr. Kretschmer, Herr Dr. Krause, Herr Dr. Langer und Herr Killer da sein – ja, danke. Für die AkdÄ müssten Herr Prof. Dr. Maschmeyer und Herr Dr. Spehn da sein – ja, danke. Für die DGHO müssten Herr Prof. Dr. Wörmann und Herr PD Dr. Eberhardt da sein – ja. Herr Prof. Grohé müsste da sein, ja, und für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr PD Dr. Reinmuth.

Herr Prof. Dr. Grohé (Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der dt. Krebsgesellschaft): Für Dr. Reinmuth bin ich da. Er ist verhindert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. Dann haben wir Herrn Prof. Huber für die Deutsche Krebsgesellschaft, ja, Herrn Prof. Schütte, ja. Für Boehringer müssten Frau Dr. Berneburg und Frau Richter da sein. Hallo? – Boehringer zweimal mit Fragezeichen. Für MSD müssten Herr Pfau und Herr Scherr da sein, ja, für Novartis Herr Dr. Rose und Herr Dr. Streich, ja und Herr Dr. Rasch vom vfa – wunderbar. Ich frage noch einmal: Frau Dr. Berneburg von Boehringer – nein. Frau Richter? – ja. Dann haben wir Boehringer mit einer Person vertreten. Ist noch jemand in der Leitung, den ich nicht aufgerufen habe?

Herr Dr. Rose (Novartis): Ich hatte leider technische Probleme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann haben wir Sie. Damit haben wir die Anwesenheit geprüft.

Ich würde zunächst dem Pharmazeutischen Unternehmer Lilly die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen. Danach machen wir die übliche Frage-Antwort-Runde. Ich nehme an, Sie machen das, Frau Prof. Kretschmer? – Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Einen wunderschönen guten Tag! Wir haben uns heute wieder im Büro getroffen, um Ihre Fragen zu beantworten, sind auch Corona-frei. Die Kollegen stellen sich selber vor, dann wissen Sie, wen Sie vor sich haben.

Herr Killer (Lilly): Einen schönen guten Tag. Jonas Killer ist mein Name. Ich arbeite im Bereich Market Access und bin für das Nutzendossier zuständig.

Herr Dr. Langer (Lilly): Schönen guten Tag. Mein Name ist Frank Langer. Ich leite die Statistik bei Lilly Deutschland.

Herr Dr. Krause (Lilly): Guten Tag. Mein Name ist Thomas Krause. Ich arbeite in der medizinischen Abteilung der Firma Lilly und bin der Verantwortliche für die thorakalen Tumore.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Mein Name ist Beate Kretschmer, ich bin schon oft hier gewesen. Ich leite die Abteilung Market Access. Wir sprechen heute über Ramucirumab in der Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom, und zwar Patienten, die eine EGFR-Mutation haben. Bei dieser Patientengruppe handelt es sich um eine besondere Patientengruppe; denn sie ist aus der großen Kohorte der NSCLC-Patienten, die hier in dem Gremium häufig Thema waren, eine kleine Population von 500 bis ungefähr 2 000 Patienten. Deshalb machen sie von dem großen Kollektiv der NSCLC-Patienten nur ein bis drei Prozent der Kohorte aus.

Diese kleine Gruppe der Patienten ist dahin gehend auch besonders, weil es sich häufig um nichttrauende Frauen in einem ungefähren Alter von 60 handelt. Diese Frauen stehen häufig noch im Arbeitsleben, haben oft einen Ehepartner zu versorgen, und meistens sind die Schwiegereltern oder Eltern auch zu versorgen, weil sie etwas in die Jahre gekommen sind und deshalb Unterstützung brauchen. Manchmal kommen noch die Enkelkinder vorbei, sodass die Patientinnen am Familiensozialleben intensiv teilnehmen wollen und können.

Die Behandlungsoptionen für die Patienten sind leider begrenzt. Es sind zugelassen die Tyrosinkinaseinhibitoren, die sogenannten TKIs, Immuntherapeutika in Kombination mit Chemotherapie und Chemotherapie. Daraus ergibt sich diese Problemstellung bei der Behandlung der Patienten; denn im Augenblick ist es so: Weil die TKI mittlerweile in der Erstlinie intensiv eingesetzt werden, haben es die Patienten häufig schon in der zweiten Linie mit einer Chemotherapie zu tun oder mit einer Kombination mit einer Chemotherapie. Dementsprechend ist die bekannte Toxizität dort immer ein großes Thema.

Zusätzlich sind die Chemotherapie und auch die Kombination aus Chemotherapie und Immuntherapie im Vergleich zu der TKI-Behandlung nicht so wirksam. Deshalb ist es für die Behandler und für die Behandlung der Patienten extrem wichtig, weitere Therapieoptionen zur Verfügung zu haben. Mit Ramucirumab können wir genau dieses tun; denn wir sind für die erste Linie zugelassen. So schaffen wir es, die Chemotherapie im Behandlungsalgorithmus möglichst weit nach hinten zu legen und damit dem Patienten die Toxizität möglichst lange aufzuschieben, lange zu ersparen. Damit ist es wichtig, für die Patienten die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie, bis zur nächsten systemischen Therapie so lange wie möglich hinauszuziehen.

Wie bereits gesagt, ist Ramucirumab in der Kombination mit Erlotinib, einem TKI, zugelassen. Wir können daher hier zwei gute Wirkansätze zusammenbringen: Der eine beeinflusst die intrazelluläre Signalkaskade. Mit Ramucirumab als Antikörper greifen wir in den angegebenen Signalweg ein und hemmen damit den Blutfluss zu dem Tumor. Das heißt, der Tumor wird von zwei Seiten angegriffen, und damit kann man eine bessere Wirkung erreichen. Die Ergebnisse, die wir vorgelegt haben, zeigen das genau. Wir schaffen es, die Zeit bis zur nächsten systemischen Therapie mit dieser Kombinationstherapie um fünf Monate hinauszuziehen. Das heißt, der Patient hat die Möglichkeit, einen längeren Zeitraum der mittlerweile guten Überlebenszeit ohne Chemotherapie zu verbringen.

Wir haben mit der Einführung von Ramucirumab in Kombination mit Chemotherapie einen weiteren Baustein zur Verfügung gestellt, sodass die Behandler auswählen können. Durch geschicktes Kombinieren und individuelles Beraten mit dem Patienten bleibt es häufig so, dass die Patienten circa zwei-einhalb Jahre ohne Chemotherapie behandelt werden können. Wir sehen das als einen sehr guten Vorteil.

Die Kombination aus Ramucirumab und Erlotinib hat auch unerwünschte Ereignisse. Das ist nicht weiter überraschend. Allerdings sind diese Unerwünschten Ereignisse von beiden Kombinationspartnern gut bekannt und gelten in der klinischen Praxis als beherrschbar. Nehmen wir zum Beispiel die Hypertonie. Über die haben wir in diesem Gremium im Rahmen von Ramucirumab bereits diskutiert. Die Behandlung mit Blutdrucksenkern ist ein probates Mittel, um diese unerwünschte Wirkung sehr gut in den Griff zu bekommen. Auch ist es so, dass die Patienten, die mit Ramucirumab und Erlotinib behandelt werden, nicht die Therapie abbrechen. Das heißt, wir haben keine vermehrten Therapieabbrüche. Es gibt keine Beeinträchtigungen der Symptomatik und des Gesundheitszustandes. Das heißt, die Behandlung ist für Patienten akzeptabel und die unerwünschten Ereignisse treten für sie in den Hintergrund.

Das hat auch die EMA so gesehen und ein positives Kosten-Nutzen-Risiko-Profil-Votum ausgegeben und die Zulassung für die Kombination erteilt. Insgesamt ist der Bereich der unerwünschten Ereignisse behandelbar, beherrschbar, für die Patienten gut akzeptabel. Die EMA hat auch nichts dagegen.

Ein weiterer bedeutsamer und wichtiger Aspekt, wenn wir uns den positiven Effekten von Ramucirumab neben der Zeit bis zur Chemotherapie oder systemischen Therapie zuwenden, ist, dass wir heute einen Trend für ein verlängertes Leben zeigen können. Das ist nur ein Trend, weil es um eine Erstlinientherapie geht.

Ein weiterer sehr wichtiger Aspekt ist allerdings der Effekt von Ramucirumab auf ZNS-Metastasen. Das Auftreten von ZNS-Metastasen ist leider häufig assoziiert bei Patienten, die unter NSCLC-Karzinomen leiden. Wenn sie auftreten, ist es eine Notfallsituation. Die Patienten haben häufig Kopfschmerzen, Doppelsehen, Krampfanfälle. Das kann bis zum Koma gehen, und es kann kognitive Einschränkungen geben. Weil die Therapiemöglichkeiten von ZNS-Metastasen begrenzt sind – es gehen operative Eingriffe und Strahlentherapie –, sind auch die Morbidität und die Mortalität für diese Patienten sehr hoch. Patienten versterben, wenn die Diagnose einmal erfolgt ist, leider sehr schnell.

Wenn wir Patienten in unsere Studie eingeschlossen haben, in der wir diesen Effekt untersucht haben, so waren es zum Zeitpunkt des Einschlusses alle Patienten, die keine ZNS-Metastasen hatten. Traten die gerade beschriebenen Symptome auf, war für den Behandler ein Symptom vorhanden, wurde erst dann zur weiteren Abklärung und um das Fortschreiten der Erkrankung festzustellen, eine Diagnostik aufgerufen. Das war in dem Fall ein MRT. Nur dann, wenn Symptome da waren, war eine Untersuchung notwendig. Das ist im klinischen Alltag typisch und entspricht damit der Versorgungsrealität in Deutschland.

Durch die Behandlung mit Ramucirumab ist es uns gelungen, die Zeit bis zum Auftreten der ZNS-Metastasen deutlich zu verlängern. Das Risiko, ZNS-Metastasen in der Kombination zu bekommen, ist um 84 % reduziert. Damit sehen wir für diese besondere kleine Patientengruppe einen deutlichen Fortschritt in der Behandlung. Wenn wir das auch noch in der Erstlinie haben, umso besser.

Das heißt, in Summe schaffen wir es, mit Ramucirumab im zugelassenen Anwendungsgebiet patientenrelevante Vorteile vorzulegen, zum einen die Chemotherapie im Algorithmus sehr weit nach hinten zu verschieben, die Zeit bis zu den ZNS-Metastasen zu verlängern und insgesamt den Patienten ei-

nen guten Gesundheitszustand zu gewährleisten. Wir sehen daher einen geringen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Prof. Kretschmer, für diese Einführung. Ich knüpfe an Ihre einleitenden Worte an. Sie haben gesagt, dass wir im Augenblick mit Blick auf die frühe Behandlungssituation nur vorläufige OS-Daten haben. Haben Sie ein Gefühl, wann finale Daten zum Gesamtüberleben so reif sind, dass sie vorgelegt werden können? Das ist die erste Frage. Die zweite Frage: In der RELAY-Studie wurden 75 % asiatische Patienten untersucht. Hier interessiert mich die Einschätzung sowohl von Ihnen als auch von den Praktikern, wie die Übertragbarkeit dieser Studiendaten auf den deutschen Versorgungskontext zu beurteilen ist. Darüber haben wir uns schon häufiger unterhalten.

Die entscheidende Frage an die Kliniker, weil wir in einer Gruppe auf der Basis der Dossierbewertung einen geringeren Nutzen als die ZVT haben: Wie wird von den Klinikern das Toxizitätsprofil der Kombinationstherapie beurteilt? Frau Kretschmer hat gesagt, es sind bekannte, beherrschbare Nebenwirkungen, die bei der EMA in Summe zu einer positiven Nutzen-Schaden-Bewertung geführt haben. Das eine schließt einen geringeren Nutzen nicht aus, das ist klar. Aber das muss berücksichtigt werden.

Ich habe Wortmeldungen von Herrn Dr. Krause und von Herrn Vervölgyi. Bitte schön, Herr Krause.

Herr Dr. Krause (Lilly): Zu Ihrer ersten Frage, das war die Frage, wann wir die finalen Daten zum medianen Überleben erwarten: Wir erwarten das im II. Quartal 2023. Wir haben ein progressionsfreies Überleben von 19,4 Monaten. Das sind extreme Zeitspannen, sodass das mediane Überleben entsprechend nach hinten rutscht, sodass wir die 300 Events, die wir benötigen, um das beurteilen zu können, im II. Quartal 2023 sehen.

Die zweite Frage nach den Asiaten beantworte ich gleich mit. In der Studie waren tatsächlich 75 % Asiaten, 25 % Kaukasier. Es waren Patienten aus Europa, Deutschland, Spanien, England, Italien, Nordamerika, USA und Kanada, aber auch aus Asien, Japan, Taiwan, Hongkong eingeschlossen. Ein Schwerpunkt – diese Erkrankung ist ein besonderes Problem in den asiatischen Ländern – war Asien, im Gegensatz zu Europa, wo es eine eher seltene Erscheinung ist. In Asien treten die Mutationen häufiger auf.

Die Frage, die wir uns hier stellen müssen, ist: Sind die Ergebnisse der Gesamtpopulation auf die kaukasische Bevölkerung, auf die europäischen Patienten übertragbar? Das ist untersucht worden. Wir sehen, dass es statistisch keine signifikanten Unterschiede gibt. Numerisch ist es sogar so, dass die Kaukasier hier besser abschneiden. Wenn man das PFS betrachtet, das ist analysiert worden, liegen wir nicht mehr bei 19 sondern bei 21 Monaten.

Auch bei den Nebenwirkungen ist es vom Trend her so, dass die Asiaten eher mehr Nebenwirkungen haben, auch von den höheren Graden, sodass der Schwerpunkt bei den Nebenwirkungen eher bei den Asiaten liegt. Das ist sicherlich ein übertragbarer Gesamtkontext.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krause. – Es geht weiter mit Herrn Vervölgyi, Frau Kretschmer, Frau Müller und Herrn Wörmann. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage an die Kliniker zu den Nebenwirkungen, zu dem, was Frau Kretschmer gesagt hat: Die Nebenwirkungen wären insgesamt gut beherrschbar. Sie haben dazu Daten nachgereicht. Wenn man sich anschaut, wie viele – nehmen wir das Beispiel der Hypertonie – UEs sich über die Zeit aufgelöst haben, sind es tatsächlich im Ramucirumab-Arm nur 13 von 53, nur

ein Viertel ungefähr. Kann man das in diesem Zusammenhang wirklich als beherrschbar zusammenfassen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wir fangen mit Frau Kretschmer an. Dann würde ich Herrn Wörmann nehmen und dann schauen wir, wer sich von den anderen Klinikern noch meldet. Frau Kretschmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich hatte mich in einem anderen Zusammenhang gemeldet. Das hat sich mittlerweile erledigt. Zur Hypertonie muss man sagen: Hypertonie ist bei Ramucirumab ein bekanntes unerwünschtes Ereignis. Das haben wir hier schon häufig diskutiert. Ich schaue in Richtung meines medizinischen Kollegen. Der wird sicher noch etwas ergänzen können. Wenn erlaubt, gebe ich einmal über den Tisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, geben Sie über den Tisch.

Herr Dr. Krause (Lilly): Ich nehme das auf, was Frau Kretschmer gesagt hat. Bei der Hypertonie ist es so, dass es ein typischer Klasseneffekt der Angiogenese-Hemmer ist. Das ist unter Angiogenese-Hemmern häufiger zu beobachten. Das Besondere bei der Hypertonie ist, dass gemonitort werden muss. Wenn aber eine Hypertonie auftritt, ist sie unter Angiogenese-Hemmern sehr gut durch entsprechende Co-Medikation zu therapieren. Das heißt, zum Beispiel war eine Verbesserung bei 34 von 52 Ereignissen zu sehen. Es führte nicht zum Studienabbruch. Es führte fast nie zur Dosisreduktion, sodass man sehen kann, das ist ein bekanntes Phänomen, das Gott sei Dank sehr gut durch entsprechende Co-Medikation mit Antihypertonika in verschiedenen Kombinationen unter Kontrolle zu halten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dazu jetzt Herr Wörmann, Herr Huber und Herr Eberhardt. Dann habe ich Frau Müller und Frau Teupen auf der Rednerliste.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange mit der Nebenwirkung an. Wir haben seit 20 Jahren Erfahrung mit Angiogenese-Inhibitoren. Bei Bevacizumab kommt jetzt das Generikum hinein, also wird Biosimilar, dann Ramucirumab. Wir sehen die Hypertonie und ich glaube, es gibt keinen behandelnden Onkologen, der die Nebenwirkung nicht kennt. Ja, das ist ernst zu nehmen, weil es eine Gruppe von Patienten ist, die zur Hypertonie neigen. Ich bin nicht sicher, ob das bei der Dokumentation, wenn ein Patient eine Hypertonie hat, antihypertensiv behandelt ist, weiter als Hypertonie geführt wird. Wenn das so wäre, würde das erklären, warum die nicht verschwindet, außer es ist eine dauerhafte Therapie erforderlich. Was in dieser Studie auffällt ist, ist, dass die Rate der Therapieabbrüche im Ramucirumab-Arm nicht höher als im Vergleichsarm ist.

Ein Punkt, Herr Hecken, den Sie nicht angesprochen haben, der uns in der internen Diskussion und in der Stellungnahme am meisten beschäftigt hat, ist, ob wir heute noch Erlotinib als Kontrollarm in dieser Form akzeptieren können. Wir haben mit Erlotinib, Gefitinib die erste Generation, dann Afatinib, die Sie mit erheblichem Zusatznutzen für del19-Patienten bewertet haben, und jetzt zuletzt entschieden, dass Osimertinib Therapie der ersten Wahl ist. Wir wissen, dass Angiogenese-Inhibitoren in den verschiedensten Studien getestet wurden, sowohl mit Gefitinib als auch mit Erlotinib jeweils als Kombinationspartner. Es gibt beeindruckende Berichte, dass Patienten darauf ansprechen, auch mit Hirnmetastasen, auch Patienten nach Osimertinib. Allerdings ist es in Studien bisher zu keinem Überlebensvorteil gekommen. Beim ASCO wurde gerade eine Studie mit Erlotinib, Bevacizumab gezeigt, die keinen Überlebensvorteil zeichnet.

Die kritische Frage für uns ist, ob wir es in dieser Indikation im Vergleich zu Präparaten wie Osimertinib wirklich in die erste Linie stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Jetzt Herr Huber, Herr Eberhardt, Frau Müller, Frau Teupen.

Herr Prof. Dr. Huber (DKG): Bezüglich Hypertonus muss man sagen, dass das eine Erkrankung ist, die einen großen Teil der Bevölkerung betrifft und wenn adäquat behandelt auch keine relevanten Spätschäden macht. Wir sprechen hier von einer Therapie, die durch Ramucirumab bedingt, aber insgesamt gut händelbar ist und ziemlich sicher keine Verschlechterung der Lebensqualität bewirkt. Wir haben Lebensqualitätsdaten, die meines Wissens bis jetzt allerdings nur als Kongressbeitrag vorliegen, die keine Verschlechterung der Lebensqualität zeigen, sodass ich sagen würde, dass die Hypertonie nicht in den Vordergrund der Nutzen-Risiko-Bewertung gestellt werden sollte.

Ich würde gern noch einmal auf die Problematik der Hirnmetastasen hinweisen, die für viele der Patienten mit EGFR-Mutation ein relevantes Problem im Verlauf der Erkrankung sind, und die in dieser Studie auch durch Ramucirumab reduziert wurden. – Das war es von meiner Seite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Huber. – Jetzt Herr Eberhardt. Frage an Herrn Killer vom pharmazeutischen Unternehmer: Auch zu diesem Komplex ergänzend? – Dann würde ich Sie nach Herrn Eberhardt drannehmen. Oder haben Sie ein anderes Thema?

Herr Killer (Lilly): Ich würde auch zu dem Komplex etwas sagen

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. Ich nehme Herrn Eberhardt, dann Sie, Frau Müller und Frau Teupen. Herr Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Herr Prof. Wörmann und Prof. Huber haben eigentlich das Entscheidende gesagt. Ich kann mich dem nur anschließen. Eine kurze Ergänzung: Auch die niedergelassenen onkologischen Kollegen in der Praxis, die die Patienten ambulant behandeln, sind absolut in der Lage, die Hypertonie zu händeln. Da kann ich die beiden Vorredner nur bestätigen.

Vielleicht kurz zu der Problematik, dass wir immer ein wenig der Zeit hinterherlaufen, worauf Herr Wörmann eingegangen ist. Es ist in der Tat ein Problem, dass Osimertinib mittlerweile Standard geworden ist. Man muss aber auch zur Verteidigung sagen: Wir haben es mittlerweile mit Patienten zu tun, die bei Lungenkrebs durchaus drei, vier, fünf Jahre mit solchen zielgerichteten Therapien überleben. Da ist es schwieriger. Die OS-Daten dauern länger, bis wir die bekommen. Zu dem Zeitpunkt, zu dem wir sie bekommen, hat sich die zVT manchmal schon wieder komplett verschoben. Das ist und wird ein Problem bleiben. Eigentlich ist es auch eine gute Entwicklung. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Herrn Killer dazu, Herrn Vervölgyi wahrscheinlich auch dazu, bevor wir die nächste Fragerunde machen. Herr Killer.

Herr Killer (Lilly): Ich wollte bezüglich der Diskussion zu den Daten des Gesamtüberlebens ergänzen, wann die Daten zu erwarten sind und wie es da aussieht. Herr Eberhardt hat das Problem angesprochen. Die Patienten befinden sich mit den jetzigen Therapien, die zur Verfügung stehen, in einer Situation, in der sie teilweise ein medianes Gesamtüberleben von drei, vier Jahren erreichen. Das sieht man gut in den alten Zulassungsstudien von Afatinib, von Osimertinib, dass sich im Laufe der Jahre das mediane OS immer weiter verbessert hat. Ich glaube, bei Afatinib waren es noch 33 Monate. Unter Osimertinib konnte man schon einen Vorteil von 38 Monaten sehen. Bei der Zulas-

sungsstudie für Bevacizumab plus Erlotinib waren es 47 Monate. Insofern rechnen wir auch damit, dass wir in der Kombinationstherapie am Ende des Tages vermutlich ein medianes Gesamtüberleben von über 50 Monaten erreichen können. Insofern ist es in der jetzigen Situation schwierig, eine Aussage zu treffen. Der Datenschnitt, der vom Januar 2019 vorliegt, bezieht sich auf die primäre PFS-Analyse und ist nicht darauf gepowert gewesen, zu dem Zeitpunkt einen Gesamtüberlebensvorteil zu zeigen. Wir haben beim Gesamtüberleben aktuell eine Zensierungsrate von knapp 87 %, auf jeden Fall über 80 %. Insofern ist ein Großteil der Patienten in diese Bewertung noch nicht mit eingeflossen. – Das war der erste Punkt.

Bezüglich der Lebensqualität wollte ich ergänzen: Wir haben im Dossier entsprechende Analysen zum LCSS gezeigt. Das ist ein lungenkrebspezifischer Symptomfragebogen, der sechs Fragen zur Beeinträchtigung der Symptomatik enthält, aber auch drei Fragen zur funktionellen Beeinträchtigung des Patienten und insofern ein Stück weit die Dimension der Lebensqualität abdeckt. Das sind Fragen zur Aktivitätsbeeinträchtigung, zu Lungenkrebsbeschwerden und eine Frage explizit zur Lebensqualität. Man sieht, dass dieser Fragebogen eine Korrelation zu dem FACT L hat, zu den funktionellen Skalen des FACT L aufweisen kann. Es ist eine Diskussion, inwieweit das komplexe Konstrukt der Lebensqualität damit abgedeckt ist. Aber es liegen vereinzelt Auswertungen vor. Wir sehen gerade bei der Frage der Lebensqualität und bei dem Gesamtscore des LCSS, dass sich der Patient unter der Kombinationstherapie nicht verschlechtert, sowohl auf der Basis der Veränderungen der Mittelwerte, die wir im Dossier gezeigt haben, als auch auf der Basis der Auswertungen der Responderanalysen, der Zeit bis zur ersten Verschlechterung.

Wenn man sich die Mittelwerte und die Veränderung über die Zeit anschaut, sieht man sogar, dass sich der Patient im Vergleich in beiden Armen, sowohl im Interventions- als auch im Kontrollarm im Laufe der Zeit im Gesamtscore verbessert. Die Patienten steigen mit einem sehr hohen Niveau in die Studie ein, mit einem Punktwert von rund 20, und erreichen am Ende der Therapie einen Mittelwert von 15 in beiden Armen. Insofern ist das, denke ich, bemerkenswert, wenn man bedenkt, dass es sich um eine Kombinationstherapie handelt. Wir sehen das konsistent mit den Vorteilen, die wir in den Wirksamkeitsendpunkten sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Killer. – Jetzt müssen wir Frau Müller und Frau Teupen drannehmen, weil sie sich schon vor über 20 Minuten gemeldet haben. Ich sage jetzt: Frau Müller, Frau Teupen, dann Herr Vervölgyi, dann Herr Krause und Herr Spehn. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen und einleitend eine kleine Anmerkung: Frau Prof. Kretschmer, ich hoffe, dass für 60-jährige Frauen heutzutage nicht mehr die Versorgung des Ehepartners im Lebensmittelpunkt und im Fokus steht.

(Heiterkeit)

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Da haben Sie natürlich Recht, Frau Müller.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, sollen wir uns spontan zu einer plündernden Demonstration verabreden? Das können wir doch einmal machen. Ich weiß zwar nicht, was wir hier plündern können, aber wir können uns zusammenrotten und unser emanzipatorisches Weltbild zeigen.

Frau Dr. Müller: So war es nicht gemeint. – Aber jetzt, Frau Kretschmer, an Sie etwas Inhaltliches: Danach habe ich noch eine Frage an die medizinischen Experten zu den Therapieoptionen. Erst ein-

mal an Frau Kretschmer: Sie haben den Vorteil bei den ZNS-Metastasen sehr hervorgehoben, und Herr Prof. Huber hat es auch hervorgehoben. Die Relevanz in dem Anwendungsgebiet ist selbstverständlich. Das ist keine Frage. Meine Frage ist: Wir haben hier eine sehr geringe Zahl von Ereignissen – zwei versus acht Ereignisse, 0,9 versus 3,6 %. Reicht das aus Ihrer Sicht, um daraus einen Vorteil abzuleiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gute Frage. Wer macht das? – Bitte, Herr Langer.

Herr Dr. Langer (Lilly): In der Tat sind es noch sehr geringe Fallzahlen. Von der Statistik möchte ich anmerken, dass es präspezifiziert war. Es ist bemerkenswert, wie wenige Ereignisse insbesondere in dem Ramucirumab-Arm vorkamen. Wir haben gesehen, trotz der geringen Fallzahl ist es eine statistische Signifikanz. Sie haben völlig Recht, Frau Dr. Müller, man muss immer schauen, wenn man so etwas in der Statistik findet, ist es relevant und plausibel. – Ich denke, dazu möchte Herr Krause noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krause.

Herr Dr. Krause (Lilly): Zehn Patienten mit Hirnmetastasen sind zehn Patienten zu viel. Das wäre meine Aussage dazu. Sie müssen sehen, ein Patient mit Hirnmetastasen ist eine Notfallsituation. Hier droht, wenn nicht eingegriffen wird, ein sehr frühes Versterben des Patienten. Wir haben ein breites Spektrum an möglichen, extrem belastenden Symptomen, die im Zusammenhang mit den Hirnmetastasen stehen. Es beginnt, wie es Frau Kretschmer geschildert hat, mit Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Orientierungsstörungen und kognitiven Störungen. Wir konnten in der Studie zeigen, dass die extrem weit nach hinten hinausgeschoben wurden. Das war insgesamt viel weniger im Ramucirumab-Arm als im Erlotinib-Arm. Insofern ist das für die Patienten ein wichtiger Parameter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Krause. – Dazu Prof. Huber und Prof. Schütte. Herr Huber, bitte.

Herr Prof. Dr. Huber (DKG): Natürlich ist die Zahl der untersuchten Ereignisse gering, gar keine Frage. Es ist aber so, dass vermutlich im Verlauf noch mehr Ereignisse auftreten werden, sodass man die Zahlen später noch einmal überprüfen kann. Warum so wenige Ereignisse, liegt vermutlich daran, dass Patienten mit Hirnmetastasen zu Beginn der Untersuchung ausgeschlossen sein mussten. Aber es ist sehr relevant, ob Hirnmetastasen reduziert werden oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Huber. – Herr Schütte.

Herr Prof. Dr. Schütte (Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dörlau): Ich will das nicht alles wiederholen. Ich kann nur sagen, ich unterstütze das, was Herr Krause und Herr Huber gerade gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Zurück zu Frau Müller: Frau Müller ist das okay? Haben Sie weitergehende Fragen?

Frau Dr. Müller: Erst einmal dazu, damit das klargestellt ist: Ich habe es kurz gesagt. Die Relevanz von ZNS-Filiae steht außer Frage. Darum ging es nicht. Es ging nur um die Zahl der Ereignisse, zwei versus acht Ereignisse in den beiden Armen, inwiefern das ausreicht, um daraus relativ weitgehende Folgerungen abzuleiten. Die DKG hat sich dazu schon geäußert.

Ich habe eine zweite Frage an die medizinischen Experten: Sie haben alle diskutiert, dass Osimertinib inzwischen die übliche Therapie in der Erstlinie darstellt. Was ist danach? Kommt danach eine erneu-

te Therapie mit anderen TKIs infrage bzw. gibt es Resistenzen, die das verhindern? Oder werden eher danach nur noch „platinbasierte Chemotherapien“ eingesetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte? Herr Schütte, bitte.

Herr Prof. Dr. Schütte (Krankenhaus Martha-Maria Halle-Dölau): Dazu kann man sagen, dass es eine zusätzliche Option für die Firstline-Therapie ist und ich die Sequenz eher andersherum sehe, mit Erlotinib, Ramucirumab anzufangen, dann als zusätzliche chemotherapiefreie Therapie Osimertinib zu haben, und damit die Chemotherapie möglichst noch deutlich weiter zurückzuschieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Schütte. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich würde das im Prinzip unterstützen, aber die Expertenmeinung in der Community ist hierzu gespalten, würde ich sagen. Herr Schütte hat seine Meinung geäußert. Es gibt dazu auch andere Meinungen. Ich glaube, das ist fast 50 : 50 verteilt. Wir haben keine Evidenz dafür, dass das eine besser oder schlechter ist. Manchmal ist es psychologisch gut, wenn man noch etwas in der Hinterhand hat. Da hat Herr Schütte absolut Recht. Aber es wird auch ein wenig mit den Füßen abgestimmt. Es gibt viele, die mittlerweile Osimertinib in der Firstline einsetzen, weil es hoch-effektiv ist und eine zerebrale Effektivität hat. Aber man muss klar sagen, hier wird uns die Zeit in den nächsten ein, zwei Jahren neue Daten bringen, weil bei den da abgelaufenen Studien ein Langzeit-follow-up sehr wichtig ist. Diese Daten haben wir zum Teil noch nicht. Insofern können wir diese Frage nicht abschließend beantworten. Wir haben die Evidenz hierzu nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, noch einmal dazu, dann Herr Prof. Huber.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage. Dass Osimertinib in der Firstline zunehmend eingesetzt wird, aber nicht von allen, das ist mir klar. Die Frage ist: Wenn man Osimertinib in der Firstline einsetzt, kommen dann erneut TKIs infrage? Das wurde so konkret – vielleicht haben Sie es so gemeint – für mich noch nicht beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielleicht kann Herr Huber etwas dazu sagen. Bitte.

Herr Prof. Dr. Huber (DKG): Wenn Sie nach Standardtherapie nach Osimertinib fragen, dann muss man sagen, es gibt im Moment keine Standardtherapie. In der Regel wird es eine Chemotherapie sein. Man kann versuchen, den Mutationsstatus noch einmal zu erfassen, sich die Resistenzen nach Osimertinib anzuschauen und eventuell wieder eine zielgerichtete Therapie einzusetzen. In der Regel ist das aber eine Chemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Huber. – Jetzt Herr Wörmann, dann Herr Krause, und dann gehen wir in der Rednerliste weiter.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube das, was das Spannende sein wird, sind Sequenzstudien, die die beiden Sequenzen gegeneinander testen. Nicht wieder zurück zu Erlotinib alleine, sondern Erlotinib plus einem Angiogenese-Inhibitor versus Osimertinib, und das auch umdrehen. Wir sehen inzwischen, dass es einzelne Berichte bei der ASCO gab, dass die Sequenz erst Osimertinib und dann ein anderer, zum Beispiel Erlotinib plus Angiogenese-Inhibitor eingesetzt, wieder wirksam ist, auch bei zerebralen Metastasen. Noch einmal unterstützend zu dem, was die Kollegen gerade sagten: Einen wirklichen Standard haben wir derzeit nicht, weil die Sequenzstudie nicht passt.

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

Herr Dr. Krause (Lilly): Ein ganzer Teil von dem, was ich sagen wollte, ist schon gesagt worden. Es ist tatsächlich eine weitere Therapieoption, wenn man Ramucirumab, Erlotinib in der Firstline anwendet, um die chemotherapiefreie Sequenz zu verlängern, weil eine Resistenz, die unter Osimertinib in der Firstline auftritt, in aller Regel dazu führt, dass man eine Chemotherapie einsetzen muss.

Ich wollte zusätzlich noch eine Anmerkung von Herrn Wörmann von vor fast 20 Minuten beantworten, wenn es noch passt. Osimertinib ist einer der Standards in der Erstlinie. Es wurde gesagt, wir haben gegen Erlotinib verglichen. Erlotinib wurde vor längerer Zeit häufiger eingesetzt. Nur die FLAURA-Zulassungsstudie Osimertinib lief auch versus Erlotinib und Gefitinib, sodass man hier die gleiche Situation hat. Zum damaligen Zeitpunkt war Erlotinib Standard. Die Vergleiche sind so gelaufen, sodass man sowohl mit Osimertinib als auch mit Ramucirumab, Erlotinib Situationen hat, die zwei Therapieoptionen in der Firstline ermöglichen, in denen man individuelle Patientenentscheidungen treffen kann. Für Patienten, die die Chemotherapie nicht vertragen, die die Chemotherapie nicht wollen, die Komorbidität oder die Mutationen in Exon 21 haben, kann man eine Kombination mit Ramucirumab, Erlotinib bevorzugen, sodass man hier eine optimale individuelle Therapie wählen kann. Das ist der Vorteil der Kombination.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhard dazu oder ein neues Thema?

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Nein, aber wenn dann nur kurz. Ich wollte das nur bestätigen. Es ist eigentlich alles gesagt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. Aber noch nicht von jedem. Insofern können wir das verlängern.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Vielleicht kann ich noch eine provokative Sache sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe nur eine lange Rednerliste. Sagen Sie es, und dann gehen wir die Rednerliste durch, weil andere Leute schon eine halbe Stunde warten. Dann setze ich Sie nach hinten. Herr Maschmeyer, Sie dazu? – Bitte.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Ich würde dazu gern etwas sagen. Ich will Herrn Spehn nicht vorgreifen. Wir haben eine sehr kritische Stellungnahme mit der Konsequenz eines geringeren Nutzens der Kombination gegenüber der Monotherapie eingereicht und das begründet. Ich würde gern die Frage, die gerade diskutiert wurde, aufgreifen. Was passiert nach Firstline-Therapie Osimertinib in der Secondline? Es gibt aus diesem Jahr eine *New England Journal* Publikation der FLAURA-Studie, in der Osimertinib mit Erlotinib oder Gefitinib verglichen worden ist. Dort ist das Gesamtüberleben von Osimertinib sieben Monate länger als bei Erlotinib oder Gefitinib. Das heißt, der Switch von Erlotinib, Gefitinib auf Osimertinib hat in dieser Studie zumindest nicht zu einem vergleichbaren Überleben geführt.

Ein anderer Punkt, den ich noch nennen möchte, ist, dass die Bewertung der Nebenwirkungen in der bisherigen Anhörung aus meiner Sicht zu – sagen wir einmal – verharmlosend daherkommt. Wir haben erstens deutlich mehr schwere unerwünschte Ereignisse im Kombinationsarm Ramucirumab, Erlotinib. Das betrifft zum Beispiel die Diarrhö, die fast verfünffacht ist, und zwar \geq Grad 3. Wir haben eine mehr als Verdoppelung von infektiösen Erkrankungen. Wir haben einen Abbruch von Ramucirumab von 33 % gegenüber 15 % im Vergleichsarm, in dem das Placebo abgebrochen worden ist. Was hier als nicht unterschiedlich dargestellt wurde, war die Gesamtabbruchrate. Wenn man aber

genauer hinschaut, wird Ramucirumab bei 33 % der Patienten in dieser Studie wegen unerwünschter Nebenwirkungen abgesetzt.

Das Letzte ist, dass es sechs Todesfälle im Ramucirumab-Erlotinib-Arm versus keinen Todesfall in der Monotherapie plus Placebo gegeben hat. Das ist ebenfalls zu problematisieren, weil damit auf eine merkwürdige Art und Weise in der Statistik und Publikation umgegangen worden ist. Ich würde Herrn Spehn bitten, das noch etwas deutlicher zu sagen.

Jedenfalls ist all das, was bislang zur Sprache kam, nämlich das Herausschieben einer zweiten Therapie, indem man die Kombination Ramucirumab, Erlotinib weitergeben kann, als Erlotinib alleine, mit einem hohen Preis verbunden, den die Patienten dafür zahlen müssen. Das gegeneinander abzuwägen, finde ich, ist in der bisherigen Anhörung nicht wirklich gut gelungen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Maschmeyer. – Wir müssen hier jetzt ein System hineinbringen, damit nicht einzelne immer dazwischen gehen. Ich schlage vor, dass Herr Spehn vorträgt, dann Frau Teupen fragt, Herr Vervölgyi seine Anmerkungen macht, die schon sehr alt sind, dann Frau Ossevorth, dann Frau Müller, dazu Frau Kretschmer, wahrscheinlich als Replik auf das, was gesagt worden ist. Ich vermute, Herr Spehn wird das, was Herr Maschmeyer sagte, verdichten. Frau Teupen hatte eine kritische Frage zur Lebensqualität. Herr Vervölgyi hat systematische Anmerkungen. Herr Krause ist erledigt. Er hat sich eben mit leicht beleidigtem Unterton 20 Minuten verspätet gemeldet. Er war weg. Dann kommt Frau Ossevorth, und dann machen wir eine zusammenfassende Runde. Herr Spehn, dann Frau Teupen, Herr Vervölgyi, Frau Ossevorth und Frau Müller. Dann machen wir noch eine Runde pharmazeutischer Unternehmer und Wissenschaftler – sonst sitzen wir um 17 Uhr noch hier. Wir haben aber noch zwei weitere Anhörungen.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich will ergänzen, warum wir so abgewogen haben oder zu diesem Ergebnis kamen, dass wir letztlich in der Kombination von Ramucirumab und Erlotinib einen geringeren Nutzen sehen. Auf der Nutzenseite: Das Gesamtüberleben ist unreif. Das ist richtig. Aber wenn wir uns die Kurven ansehen, sehen wir keinen Anhalt für eine Separierung. Da kann man bis jetzt nicht wirklich einen deutlichen Trend erkennen. Lebensqualitätsdaten haben wir nicht. Die Mobilität und der Gesundheitszustand zeigen keinen Unterschied. Aber die Toxizität ist der Punkt. Es sind im Wesentlichen drei Dinge: Hypertonie, Diarrhö und Infektionen. Dazu kommt die Dermatitis, die einige Patienten belastet. Dazu kommen die Ödeme, die meist beherrschbar sind.

Hypertonie hatten wir, ist behandelbar. Ja, ist aber nicht ohne Risiko. Diarrhö Grad 3 7,2%. Grad 3 heißt, dass viele dieser Patienten hospitalisiert werden müssen. Das ist schon eine problematische Sache. Infektionen Grad 3, bedrohliche Infektionen: 17,2 versus 6,7 % – fast eine Verdreifachung des Ganzen. Wir haben da Vorbehalte, wenn vorhin gesagt wurde, dass die Nebenwirkungen behandelbar, beherrschbar und für die Patienten akzeptabel sind. Sie führen doch durchaus zu einer Abbruchrate, die anders ist. Was vorhin angegeben wurde, war eine praktisch gleiche Abbruchrate von 13 % versus 11 %. Aber das betrifft nur die Patienten, bei denen alles beendet wurde, inklusive TKI. Wenn man schaut: Ramucirumab oder Placebo sind es 33 % versus 15 % Abbruch. Das heißt, dass für Ramucirumab zusammen mit dem Gesamtabbruch immerhin die Abbruchrate von 20 % besteht. Das ist relevant und drückt die Toxizität aus.

Die Todesfälle wurden für uns nicht ausreichend verständlich berichtet. Im Ramucirumab-Arm sind sechs Patienten während der Therapie bis 30 Tage danach verstorben, ohne dass es an den Tumorprogressen lag. Im Kontrollarm, im Placeboarm, waren es null. Vom pU wurde angegeben, dass einer der sechs Todesfälle unter Ramucirumab ein Hämatothorax war, der therapiebedingt sei. Es waren aber weitere fünf. Das eine war eine Pneumonie. Das Zweite war eine bakterielle Pneumonie. Das

Dritte war eine Hirnentzündung durch Viren, und das Vierte war ein Nierenversagen. Vor allen Dingen die Infekte führen wir in der Regel, so lange das Gegenteil nicht bewiesen ist, auf eine systemische Tumortherapie zurück. Nierenversagen wissen wir nicht. Da bräuchten wir die Daten. Das Sechste war ein Lymphom. Drei tödliche Infekte unter der Therapie wurden nicht der Behandlung zugeschrieben. Das hat uns zumindest verwundert. Das hätten wir gern etwas genauer.

Wir haben auch Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, der die Einreichung der Studie bei der FDA zu verantworten hatte. Warum wurde der primäre zweite Endpunkt geändert? Initial war zweiter primärer Endpunkt der Studie therapiebedingte adverse events. Das war ein zweiter primärer Endpunkt. Das wurde nach vier Jahren – die Studie rekrutierte schon seit zwei Jahren nicht mehr – – Anfang 2020 hieß es dann nur noch treatment-emergent adverse events, also welche, die zeitlich in den Zeitrahmen passen. Das heißt, dass der primäre Endpunkt nach Ende der Rekrutierung geändert und aufgeweicht wurde. Warum ist das erfolgt? Das ist uns nicht klar. Wenn es erfolgte, warum zwei Jahre nach Abschluss der Rekrutierung?

Das Dritte, weil der pU die Publikation in *Lancet Oncology* zu verantworten hatte: Dort wird die Toxizität – Safety and Toxicity – nicht mehr als primärer, sondern als sekundärer Endpunkt angegeben. Wir wüssten gern, was gilt, und fragen, ob vielleicht bei der Toxizität, wenn wir genau schauen, noch mehr zu erwarten ist.

Letztlich sehen wir bisher keinen Anhalt für eine Verbesserung des Überlebens. Einen Cross-over hat es nicht gegeben. Das kann man dafür nicht nehmen. Wir sehen keine Verbesserung der Lebensqualität. Wir sehen keine Besserung der Morbidität oder der Symptomatik. Wir haben eine erheblich höhere Toxizität und eine deutliche Abbruchrate und möglicherweise – das können wir so nicht beweisen – einen Hinweis auf eine deutlich erhöhte Therapiemortalität, sodass wir im Ergebnis dazu kamen, dass wir einen geringeren Nutzen gegenüber der Vergleichstherapie vermuten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Ich bitte Frau Kretschmer und ihre Leute, das im Kopf zu behalten, was Herr Spehn an Fragen hinsichtlich der Veränderungen bei den Endpunkten adressiert hat. Ich nehme an, es kommen noch mehr Fragen. Ich sehe, Herr Krause hat sich dazu gemeldet. Frau Teupen, Herr Vervölgyi, Frau Ossevorth. Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Wir wollten die Frage zur Lebensqualität eigentlich zurückziehen. Sie hatten Recht, Herr Hecken. Noch eine Frage: Es steht beim IQWiG, dass keine Daten zur Lebensqualität erhoben wurden. Es gibt unterschiedliche Aussagen, mit welchen Instrumenten man Lebensqualität erhebt. Der Herr von Lilly hat gesagt, sie haben das über den LCSS mit erhoben. Ich würde kritisch nachfragen wollen, warum Sie nicht ein validiertes Instrument gewählt haben, um solche Diskussionen zu vermeiden. An Herrn Vervölgyi die Frage, warum er diese aus seiner Sicht dafür eventuell für nicht geeignet hält, weil Sie symptomatische Zahlen dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. Als Nächstes kommt Herr Vervölgyi, dann Frau Ossevorth, und dann würden wir die Antworten abarbeiten. Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht antworte ich kurz Frau Teupen. In der Tat ist es so, dass der LCSS in den neun Fragen drei Fragen hat, die in Richtung Lebensqualität gehen, aber insgesamt nicht ausreichend sind, um das Konstrukt der Lebensqualität hinreichend abzubilden. Dafür sind es zu wenige Items, die das abfragen.

Bevor ich eine Frage an den Hersteller habe, wollte ich unterstützen, was Herr Maschmeyer und Herr Spehn hinsichtlich der Nebenwirkungen gesagt haben. Die Hypertonie, die ich angesprochen habe,

war nur ein Beispiel. Aus den Daten, die der Hersteller mit seiner Stellungnahme nachgereicht hat, geht hervor, dass bei den schweren Infektionen und den schweren Diarrhöen der Anteil der Ereignisse, die sich aufgelöst haben, immer weit unter 50 % lag. Von daher möchte ich noch einmal infrage stellen, ob die tatsächlich alle voll umfänglich beherrschbar sind.

Meine Frage betrifft die ZNS-Metastasen. Wir haben uns die Endpunkte angeschaut. Im Studienbericht steht, dass das MRT dann durchgeführt werden sollte, wenn clinically indicated. Das ist die einzige Information, die man im Protokoll oder im SAP oder im Studienbericht findet. Meine Frage an den Hersteller wäre deshalb: Gibt es darüber hinaus weitere Informationen? Welche Symptome liegen tatsächlich zugrunde, die dazu geführt haben, dass bei den Patienten ein MRT durchgeführt wurde? Bei wie vielen Patienten wurde insgesamt ein MRT durchgeführt? Auch diese Information gibt es nicht. Die Frage ist, liegt jedes Mal definitiv eine Symptomatik zugrunde, und wenn ja, welche waren das? Vielleicht gibt es aus dem Studienbericht irgendwelche Narratives, nach denen man das noch einmal nachvollziehen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Jetzt haben wir die Fragen von Herrn Spehn und Herrn Vervölgyi. Jetzt kommt noch Frau Ossevorth, dann hatte Frau Müller noch eine Frage, und danach würde ich Frau Kretschmer, Herrn Krause und den Klinikern die Möglichkeit geben, die Fragen zusammenfassend zu beantworten. Frau Ossevorth, bitte.

Frau Ossevorth: Danke, Herr Prof. Hecken. – Das Wichtigste ist gesagt worden. Mir war wichtig, die AkdÄ noch einmal zu den Nebenwirkungen zu hören, weil mir das an dieser Stelle ein wenig untergegangen war. Aber das wurde im Vorfeld abgearbeitet. Die Frage, die ich mir noch gestellt habe, ist, ob die Kliniker gegebenenfalls noch etwas zu den ZNS-Metastasen sagen können. Wir wissen, es sind relativ wenige Fälle aufgetreten. Es waren auch nur neugebildete ZNS-Metastasen.

Herr Vervölgyi hat gerade die Erhebung, die Operationalisierung angesprochen. Ist auch nach RANO-Kriterien erhoben worden oder nur nach RECIST-Kriterien? Aber mir ist im Grunde wichtig, zu wissen, welchen Einfluss diese Therapie auf bereits bestehende ZNS-Metastasen hat. Dazu haben wir keine Information. Wie schätzen das die Kliniker ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ossevorth. Auch das nehmen wir mit. – Frau Müller, und dann würde ich die Antwortrunde mit Frau Kretschmer, Herrn Krause und den Klinikern machen. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich ziehe zurück, damit wir fertigwerden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie brauchen nicht zurückziehen. Sie können gern noch eine Frage stellen.

Frau Dr. Müller: Ich wollte keine Frage stellen. Ich wollte nur noch einmal bestätigen, weil ich das von Herrn Maschmeyer, den ich schlecht verstanden habe, etwas missverständlich fand, dass sich der Nachteil, die Verfünffachung bei den Nebenwirkungen – ich habe das so verstanden –, auf die schweren UE insgesamt bezieht. Das konnte ich nicht nachvollziehen. Wir haben da einen Hazard Ratio von 1,58. Bei den akkumulierten Raten ist das der einzige Nachteil. Ich nehme an, das hat sich auf ein spezifisches UE bezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Müller. Wir lassen Herrn Maschmeyer gleich etwas dazu sagen. – Jetzt habe ich Frau Kretschmer, Herrn Krause und die Kliniker. Frau Kretschmer, bitte.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das ist ein dickes Paket, das wir jetzt zu diskutieren haben. Ich fasse es zusammen und verteile es hier in die Runde. Die Diskussion um die unerwünschten Ereignisse kam gerade noch einmal sehr stark hervor. Ich glaube, es ist wichtig, dass wir darauf noch einmal eingehen. Wir nehmen die Frage auf. Herr Krause hat sich in Position gebracht, und wird noch einmal dezidiert auf die einzelnen Punkte eingehen, die hier zur Sprache kamen.

Für meine Seite ist wichtig, zu erwähnen, die EMA hat sich das auch angeschaut. Das haben Sie bereits erwähnt, Herr Hecken. Die EMA hat ein positives Nutzen-Risiko-Profil darüber entschieden und gesagt, bei dieser Behandlung überwiegt der Nutzen dem Risiko und hat eine Zulassung erteilt. Ich glaube, es ist immer wichtig, dass die Behandler eine Möglichkeit haben, aus dem Werkzeugkasten, den sie jetzt haben, so viel wie möglich Potenzial zu schöpfen und mit dem Patienten zusammen zu entscheiden, welche für den Patienten individuell die richtige Therapie ist. Bei einem schweren Hypertoniker wird man sich überlegen, ob man einen Typus wie Ramucirumab einsetzt. Aber ich glaube, es ist wichtig, dieses Produkt im Werkzeugkasten zu haben. Noch einmal der Verweis darauf, die EMA hat einen positiven Bescheid gegeben.

Wir haben vieles zu den unerwünschten Ereignissen. Darauf würde Herr Krause eingehen. Die FDA-Frage nimmt Herr Langer und die ZNS-Metastasen Herr Killer. Herr Killer übernimmt auch das zum LCSS. Dazu gab es einen kleinen Hinweis, sowohl von Frau Teupen, als auch von Herrn Vervölgyi. Ich gebe wieder über den Tisch zu Herrn Krause.

Herr Dr. Krause (Lilly): Ich habe eine lange Liste an Anmerkungen, die ich versuche, abzuarbeiten. Beginnen wir mit der Diarrhö, die genannt wurde. Diarrhö ist tatsächlich erst einmal eine Nebenwirkung, die eher mit Erlotinib, mit den TKIs verknüpft ist. Wenn man sich die Häufigkeiten anschaut, ist es bei Grad 1/2 tatsächlich in beiden Armen die gleiche Häufigkeit. Unterschiede gibt es bei der Grad 3-Diarrhö. Das ist richtig. Wir haben hier 16 Patienten im Ramucirumab-Erlotinib-Arm, die eine Grad 3-Diarrhö haben. Wie belastend ist die Diarrhö für den Patienten, und was muss man sich anschauen, um das beurteilen zu können? Es gibt zum Beispiel die Möglichkeit, anzuschauen, ob es Patienten gab, die wegen der Diarrhö abgebrochen haben. Nein, die hat es nicht gegeben. Musste eine Dosisanpassung durchgeführt werden, damit die Diarrhö abgefangen werden kann? Das kam im Einzelfall vor, war aber sehr selten – unter 5 %.

Die Diarrhö ist mit entsprechenden Antidiarrhoika behandelt worden. Sieht man vielleicht Unterschiede beim Verbrauch an entsprechenden Medikamenten? Nein, die sieht man nicht. Der ist in beiden Armen völlig identisch. Wie häufig ist das Ereignis aufgetreten? Es ist nur einmal aufgetreten. Das heißt, durch die Therapie ist es sehr gut beherrschbar gewesen. Gab es eine Verbesserung durch die Medikation? Ist es vollständig weg? Das war bei über 50 % eine Verbesserung durch die entsprechende Co-Medikation. Das gab es bei allen Patienten. Das heißt, alle Patienten haben auf die entsprechende Medikation mit Antidiarrhoika reagiert. Bei über 50 % war es so, dass sie komplett verschwunden ist. Kein Patient hat wegen einer entsprechenden Diarrhö abgebrochen. Das war das eine.

Der nächste Punkt waren die Infektionen. Es wurden speziell die Todesfälle angesprochen. Hier wurde postuliert: Hängen die Todesfälle – das waren die Lungenentzündungen – nicht mit dem Kombinationsarm zusammen? Wir reden von sechs Todesfällen versus zwei. Es gab auch welche, die im Erlotinib-Arm verstorben sind. Wenn man das herunterbricht, bleibt tatsächlich – das wurde schon angedeutet – ein Patient übrig, der ein Todesfall war, der unter Umständen mit der Therapie zusammenhängt. Warum die anderen nicht? Das wurde im Detail untersucht. Jeder Einzelfall wurde genau beobachtet. Wenn man sich diese Todesfälle anschaut, sieht man, dass in der Mehrzahl der Fälle Ramucirumab schon lange abgesetzt war. Das heißt, es gibt Patienten, bei denen es ein Jahr abgesetzt

war, bei einem anderen Patienten viele Monate, sodass der Zusammenhang mit der Kombinationstherapie dadurch sehr unwahrscheinlich wird. Deshalb hat man hier korrekterweise geschlussfolgert, dass der Zusammenhang mit der Therapie eigentlich nicht zu sehen ist.

Ein ganz wichtiger Aspekt bei allen unerwünschten Ereignissen ist: Wir haben sieben Monate mehr auf der Studie. Der Unterschied ist enorm. Das sind nicht nur zwei Wochen. Wir haben einen PFS von 19,4 versus 12,4 Monate. Das sind sieben Monate Unterschied. Wenn man sich überlegt, was das bedeutet: Als Patient habe ich ein halbes Jahr mehr Zeit, ein unerwünschtes Ereignis zu entwickeln. Das heißt, es kommt vielleicht in den Winter hinein. Infektionen sind, nicht nur Lungenentzündungen, sondern es ist eine breite Palette an allen möglichen Terms, die hier subsummiert sind, Blasenentzündung zum Beispiel, oder Cellulitis gehört dazu. Wenn ich in den Winter komme, wie schnell fange ich mir eine Grippe ein? Das gehört dazu. Sie haben sieben Monate mehr Zeit, ein unerwünschtes Ereignis zu entwickeln. Tatsächlich hat ein Patient, das wurde angedeutet, eine Grippe bekommen, wahrscheinlich weil er in den Winter hineingerutscht ist, weil er so lange auf der Therapieebene profitiert hat. Grippe ist für einen Patienten das denkbar Ungünstigste.

Jeder Einzelfall wurde betrachtet, jeder dieser sechs Patienten. Am Ende bleibt ein Patient, bei dem der Verdacht besteht, dass das mit Ramucirumab, Erlotinib zusammenhängen kann. Wenn man diesen einen therapieassoziierten Todesfall vergleicht zum Beispiel mit dem, was man bei Chemotherapien sieht, dann sind wir viel besser. Wir haben eine viel geringere therapieassoziierte Rate an Todesfällen, als die von Chemotherapien oder von anderen Therapien her bekannt sind.

Ich habe noch den Punkt Ödeme auf der Liste. Ödeme sind vermehrt aufgetreten. Das waren 22 % versus 4 % Ramucirumab, Erlotinib. Das ist auch ein unerwünschtes Ereignis, das man so nicht kennt. Aber wie belastend sind diese Ödeme für den Patienten? Periphere Ödeme Grad 1 hatten fast alle, ich glaube, bis auf einen Patienten. Grad 1 heißt, man sieht optisch eine Schwellung, aber die ist so gering, dass der Patient davon keine Symptome hatte und keiner Therapie bedarf. Es ist vermehrt, aber ich denke, die Belastung des Patienten durch ein peripheres Ödem Grad 1 ist überschaubar, limitiert.

Die Abbruchraten waren noch ein großes Thema, die Abbruchrate Ramucirumab. Woher kommt das? Um insgesamt noch einmal zu betonen: Studienabbrecher in beiden Armen waren die gleichen Raten. Es gibt, was die Studie angeht, keinen Unterschied bei den Abbruchraten zwischen Ramucirumab, Erlotinib und Erlotinib. Aber wie sieht es mit der Abbruchrate Ramucirumab aus? Das war etwas häufiger. Warum? Wenn man sich die Gründe anschaut, sind das vor allem die Proteinurien. Das spielt eine wichtige Rolle bei diesen Ramucirumab-Abbrechern. Das ist eine Vorschrift, die im Protokoll steht. Hier muss regelmäßig der Proteingehalt im Urin gemessen werden. Wenn der Proteingehalt einer Labortoxizität einen bestimmten Wert überschreitet, muss Ramucirumab abgesetzt werden. Das ist genauso passiert. Wie belastend ist das für den Patienten? Er merkt davon nichts. Es ist wichtig, zu betonen, es gibt aus der Proteinurie keine Folgen. Das heißt, man könnte vermuten, Proteinurie ist mit Nierenversagen assoziiert. Das ist es nicht. Das ist untersucht und betrachtet worden, sodass der Patient keine Schmerzen, keine Beeinträchtigungen dadurch hat. Wenn man sieht, dass dieser Wert laut Protokoll über einen bestimmten Grenzwert hinausgeht, bricht der Arzt die Therapie mit Ramucirumab ab, fährt aber mit Erlotinib fort. – Damit bin ich soweit durch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Das war alles. – Jetzt habe ich Herr Prof. Grohé. Bitte.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Vielleicht noch einmal zur Zuordnung der Frage Hirnmetastasen und der Möglichkeit, die Kombinationstherapie, die hier diskutiert wird, anzubieten. Ich glaube, außerhalb der Monotherapie mit TKI sind die Möglichkeiten, die wir zur Verfügung stehen haben, einerseits eine

Quadrupeltherapie, die deutlich toxischer ist im 150-Protokoll oder die Kombination einer platinhaltigen Doublette. Diese wird erneut als platinhaltige Doublette plus TKI getestet. Ich glaube, für uns bleibt es insgesamt bei dem Fazit, zu sagen, wir haben mit dieser Kombinationstherapie, wie sie hier diskutiert wird, eine Facette bei bestimmten Patientenprofilen, die das tolerieren, mit Nebenwirkungsprofilen sehr vertraut sind, und die, glaube ich, gut handhabbar sind. Das Wichtigste ist, dass wir verstehen, dass die Antiangiogenese als Wirkprinzip bei bestimmten Patientenpopulationen von zentraler Bedeutung ist. Dort soll sie auch eingesetzt werden. Das ist der Zusammenhang, den wir sehen.

Solange wir keine Daten zur Sequenztherapie und zu OS haben, was bei dem gesamten Patientenkollektiv auch in Zukunft sehr schwierig sein wird, sehen wir die Kombinationstherapie bei bestimmten Patientenkollektiven als eine Therapieoption an, die ein bestimmtes Metastasierungsmuster haben.

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Es gab noch eine methodische Frage zu den ZNS-Metastasen. Darauf wollte Herr Killer kurz eingehen. Es gab noch eine Nachfrage zu Protokolländerungen. Also ganz kurz Herr Langer und methodisch Herr Killer, damit wir nicht zu lang werden.

Herr Dr. Langer (Lilly): Kurz zu der Anmerkung, ob es co-primary objectives gegeben hat. Ich habe gerade im Protokoll nachgeschaut. Ich glaube, von Anfang an, seit 2014, nur ein primary objective, PFS. Nichtsdestotrotz gibt es Änderungen an den Planungen. Das war eine verblindete Studie. Insofern ist es nichts Ungewöhnliches, dass man noch Analysen hinzufügt oder verändert, solange die Verblindung nicht aufgelöst ist. Das ist alles sehr wohl dokumentiert.

Noch in kurzer Hinweis zu Overall Survival, dass es dort keine Separierung gegeben hat: Natürlich ist es noch sehr früh. Wir haben bisher nur 80 Ereignisse. Aber die Separation sieht man bisher an einem Hazard Ratio von 0,83. Das heißt, wenn es eine Separierung gibt, dann zugunsten von Ramucirumab bisher. – Ich möchte Herrn Killer noch kurz zu Wort kommen lassen.

Herr Killer (Lilly): Noch ergänzend ein Punkt bezüglich der Operationalisierung des Endpunktes Zeit bis zur ZNS-Metastase: Herr Vervölgyi, das stimmt. Es ist vollkommen richtig, was Sie gesagt haben. Der Arzt hat auf Verdacht den Endpunkt erhoben und bei dem Patienten eine MRT-Untersuchung durchgeführt, wenn der Verdacht vorlag und es indiziert war. Im Unterschied zu anderen Verfahren, in denen der Endpunkt schon einmal diskutiert wurde, haben wir hier die Situation, dass wir davon ausgehen können, dass es sich um symptomatische Fälle handelt, weil wir über dem Protokoll keinen Zeitplan festgeschrieben haben, dass der Patient nach diversen oder in mehreren Visiten wöchentlich oder im bestimmten Rhythmus diese ZNS-Untersuchung bekommt. Wenn das der Fall gewesen wäre, dann wären auch asymptomatische Fälle wahrscheinlich eingeschlossen. Aber dadurch, dass der Arzt den Patienten nur untersucht hat, wenn ein entsprechender Verdacht bestand, gehen wir davon aus, dass es sich dabei nur um die symptomatischen Fälle handelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Killer. – Frau Kretschmer noch einmal? Oder war es das jetzt?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das war es von meiner Seite erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe auch nichts mehr auf dem Zettel. – Ich schaue einmal in die Runde. Gibt es Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich Ihnen, Frau Kretschmer, das Wort erteilen, um all das noch einmal zu wiederholen, was in den letzten 50 Minuten und in der Stunde davor gesagt wurde. Bitte schön. Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich werde es nicht auf 50 Minuten ausdehnen, um das noch einmal zu wiederholen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Schade eigentlich. Machen Sie es doch.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sie hören mich in drei Wochen schon wieder, Herr Hecken. – Noch einmal zu den unerwünschten Ereignissen: Ich glaube, Herr Krause hat das sehr gut auseinander gelegt, wie das zu bewerten ist. Auch die Kliniker sagen, sie sind da. Damit müssen wir umgehen. Aber worum geht es hier? Jetzt möchte ich auf den ersten Teil der Diskussion eingehen. Ich glaube, bei der Behandlung dieser kleinen Patientenpopulation gibt es noch nicht so viel. In der Zweitlinie, haben wir gehört, ist der Patient bereits mit Chemotherapie konfrontiert. Die Toxizitätsprofile bei den Nebenwirkungen sind noch deutlicher ausgeprägt, als das, was wir hier diskutiert haben. Das heißt, wir schaffen es, mit der Erstlinienzulassung in dieser Patientenpopulation, den Klinikern ein weiteres Werkzeug in die Hand zu geben, um diese Chemotherapie möglichst weit nach hinten zu schieben.

Es ist zu erwarten, dass die Überlebenszeiten durch diesen weiteren Einsatz im Werkzeugkoffer noch einmal für die Patienten nach hinten verlagert werden. Wir haben gesehen: Zu dem Zeitpunkt als wir mit der Studie begonnen haben, war Erlotinib noch State of the Art, wie auch hier angemerkt. Bei den Studien dazu, wie sich die Sequenzen am besten aufaddieren, ist, glaube ich, gerade einiges unterwegs. Die Zeit wird uns noch bessere Einblicke liefern. Wir wissen bis jetzt: Unsere Patienten aus der Studie profitieren von der Behandlung. Die Zeit bis zur nächsten systemischen Behandlung ist verlängert. Wir haben keine Einschränkungen, die den Gesundheitszustand betreffen. Wir haben einen Trend, wie Herr Langer gesagt hat, bei den wenigen Patienten, die wie schon sehen konnten, was das OS betrifft.

Die ZNS-Metastasen sind auch intensiv diskutiert worden, methodisch, so, wie sie im Alltag in der Klinik detektiert werden. Wir haben nicht regelmäßig alle vier Wochen ein MRT, sondern der Patient kommt zur Visite, klagt selber oder hat auffällige Symptome. Erst dann wird ein MRT veranlasst. Erst dann wurde es gesehen. Das heißt, die Metastasen, die wir gesehen haben, waren alle symptomatisch. Genau das ist es, worum es geht. Die Zahl wird sich im Laufe der weiteren Studie noch verändern. Es ist noch sehr früh, was die Daten betrifft.

Insgesamt sehen wir trotzdem einen geringen Zusatznutzen auf der Basis dieser Vorteile für die Patienten, für diese kleine Patientenpopulation, als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Prof. Kretschmer, für diese Zusammenfassung. Danke an alle, die uns in der letzten einen Stunde 15 Minuten Rede und Antwort gestanden haben. Danke an alle, die Stellungnahmen abgegeben haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Nochmals herzlichen Dank an alle.

Schluss der Anhörung: 14:17 Uhr