



Mündliche Anhörung

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

hier: Osimertinib (D-701)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. November 2021

von 11:00 Uhr bis 12:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Specht

Frau Fimm

Herr PD Dr. Schmid-Bindert

Herr Couybes

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

Frau Dr. Mark

Frau Hecker

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

Frau Dr. Emser

Frau Schepers

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

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Janke

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

Frau Dr. Wünsch

Frau Ehrhart

Angemeldete Teilnehmende für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Prof. Dr. Grohé

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir machen mit der mündlichen Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Osimertinib weiter, hier konkret in der Indikation adjuvante Behandlung des NSCLC, Stadium IB-IIIa mit EGFR-Mutation. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres, zu der Stellungnahmen eingereicht haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der AIO, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche Pharma AG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, und das vor diesem Hintergrund entsprechend dokumentiert werden muss. Ich muss Sie deshalb auch nachher in der Diskussion und in der Frage-und-Antwort-Runde darum bitten, jeweils Ihren Namen zu nennen, wenn Sie das Wort ergreifen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca GmbH müssten anwesend sein zum einen Frau Specht, Frau Fimm, Herr Dr. Schmid-Bindert und Herr Couybes, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Privatdozent Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin Herr Professor Grohé, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für MSD Frau Dr. Mark und Frau Hecker, für Boehringer Frau Dr. Emser und Frau Schepers, für Roche Pharma Frau Berning und Frau Janke, für BMS Frau Wünsch – Frau Wünsch fehlt oder hört uns nicht – und Frau Ehrhart für BMS und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG oder sonstige Dinge, die ihm wichtig sind, zu adressieren. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer möchte das für Astra machen? – Frau Specht, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Guten Morgen noch mal von meiner Seite an alle hier Anwesenden. Ich freue mich, dass wir heute zu Osimertinib in der adjuvanten Behandlungssituation Stellung nehmen können. Bevor wir tiefer in die Thematik einsteigen, sei noch einmal das Team vorgestellt, mit dem ich heute hier bin. Das sind zum einen Frau Fimm und Herr Privatdozent Dr. Schmid-Bindert aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca, und Herr Couybes und ich repräsentieren den Bereich Marktzugang und Erstattung. Wie Sie bereits wissen, ist Osimertinib schon seit mehreren Jahren zur Behandlung des fortgeschrittenen nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms, abgekürzt NSCLC, bei EGFR-mutierten Patienten zugelassen. Aber wie schon erwähnt, sprechen wir heute über die adjuvante Behandlung des NSCLC. Hier haben wir mit Osimertinib erstmalig eine zielgerichtete Therapie in der Adjuvanz zur Verfügung, was tatsächlich ein sehr wichtiger Meilenstein ist, weil wir in dieser Situation seit mehr als zehn Jahren keine Therapiefortschritte gesehen haben.

Ich möchte im Weiteren gerne auf folgende Themenkomplexe eingehen: Als Erstes auf die Behandlungssituation als solche und den bisherigen Behandlungspfad und auch, wie sich Osimertinib dort einordnet, und als Zweites auf die ADAURA, die hier relevante Studie an sich und die Ergebnisse und in diesem Zusammenhang zwei Aspekte, die für die Nutzenbewertung relevant sind. Zum einen ist es die Bildung der Teilpopulation und zum anderen die Auswertung der Lebensqualität.

Jetzt zum ersten Themenblock, Erkrankung und Behandlungssituation: Nach wie vor ist das Lungenkarzinom die häufigste Krebserkrankung in Deutschland und auch die häufigste krebserkrankungsbedingte Todesursache. In der Situation, über die wir heute sprechen, und zwar die

Patientinnen und Patienten im Stadium IB bis IIIA, sieht das etwas anders aus. Diese Patientinnen und Patienten haben eine günstigere Prognose und die Chancen, geheilt zu werden. Das wichtigste Therapieziel in dieser Therapiesituation ist die Aufrechterhaltung der Chance auf Heilung durch die langfristige Vermeidung von Rezidiven. Um das zu erreichen, wird zunächst einmal bei Patienten und Patientinnen eine komplette Tumorresektion angestrebt. Nach dieser kompletten Tumorresektion empfehlen die Leitlinien ganz klar eine adjuvante platinbasierte Chemotherapie. Diese Empfehlung gilt für die meisten Patienten, ausgenommen sind Patienten und Patientinnen im Stadium IB, die einen Tumor < 4 cm haben. Natürlich gibt es auch Patienten und Patientinnen, die per se nicht für eine Chemotherapie geeignet sind. Das sind zum Beispiel Patienten, die einen schlechteren Allgemeinzustand haben oder Komorbiditäten aufweisen -- das heißt wir sprechen in dieser Situation im deutschen Versorgungsalltag über circa die Hälfte aller Patienten und Patientinnen, die in dieser Behandlungssituation mit adjuvanter platinbasierter Chemotherapie behandelt werden.

Trotz der kurativen Aussicht des frühen NSCLC und der zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten mit adjuvanter Chemotherapie ist der Anteil an Patienten und Patientinnen, die in Folgejahren Rezidive erleiden, doch relativ hoch. Wir sprechen im Stadium IB von circa 45 Prozent der Patienten und Patientinnen, die in den Folgejahren ein Rezidiv erleiden, beim Stadium IIIA sind es sogar drei Viertel aller Betroffenen. Für die Betroffenen ist so ein Rezidiv sehr einschneidend. Sie gehen dann in die palliative Therapiesituation über, wo die Heilung nicht mehr möglich ist. Deshalb sind die Rezidive in der vorliegenden Situation ganz klar von hoher Patientenrelevanz. Die eben genannten Rezidivwahrscheinlichkeiten machen zudem deutlich, dass hier weiterhin ein therapeutischer Bedarf und Handlungsbedarf bestehen, dass in Ergänzung der adjuvanten Chemotherapien weitere adjuvante Therapiemöglichkeiten notwendig sind.

Jetzt kommen wir zu dem zweiten Themenblock, der ADAURA-Studie, die genau diese Situation untersucht hat. Es wurden Patienten und Patientinnen eingeschlossen, für die zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses keine weitere systemische Therapie mehr infrage kam. Das heißt, die Patienten und Patientinnen haben bereits eine adjuvante Chemotherapie bekommen oder waren für diese nicht geeignet. Dieses Patientenkollektiv war somit nach damaligem Standard leitlinienkonform behandelt, und um dieses Verständnis ergänzt Osimertinib als zielgerichtete Therapie den bestehenden Behandlungspfad, ohne dabei die adjuvante Chemotherapie zu ersetzen.

Wenn wir das Ganze jetzt aus der Nutzenbewertungsperspektive betrachten, so entspricht das Patientenkollektiv der ADAURA-Studie der Fragestellung 2, die in der Nutzenbewertung gebildet wurde, und zwar, inwiefern der Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten besteht, und zwar bei Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie bekommen haben oder für diese nicht geeignet sind. Im Umkehrschluss bedeutet das aber auch – und gerade weil der Standard, also die adjuvante Chemotherapie, damals wie heute nach wie vor besteht –, dass sich die Behandlung mit Osimertinib anstelle von adjuvanter Chemotherapie in der Versorgung gar nicht wiederfindet. Das heißt, dass die Fragestellung 1, die in der Nutzenbewertung adressiert wurde, und zwar der Zusatznutzen von Osimertinib im Vergleich zur adjuvanten Chemotherapie, eher theoretischer Natur ist.

Ich komme jetzt zu den eigentlichen Ergebnissen der ADAURA-Studie. Als Erstes sind die Rezidive zu nennen. Wir haben in der ADAURA-Studie unter Osimertinib eine Risikoreduktion von 76 Prozent für das Auftreten der Rezidive gesehen. Das muss man sich einmal bildlich vorstellen: Nach 24 Monaten waren unter Osimertinib 89 Prozent der Patienten und Patientinnen noch rezidivfrei. Im Placeboarm waren das nur noch 52 Prozent. Die weiteren Wirksamkeitsendpunkte, TFST, TSST, PFS, die wir dargestellt haben, unterstreichen diesen Wirksamkeitsvorteil und die lang anhaltende Wirkung von Osimertinib.

Wenn Sie mir erlauben, würde ich diese Ergebnisse gerne einordnen. Wir haben hier ein relatives Risiko von 0,24. Ein Wirksamkeitsvorteil dieses Ausmaßes war in der Behandlung des

adjuvanten NSCLC bisher nicht vorstellbar. Auch, wenn wir andere adjuvante Therapien bei anderen soliden Tumoren betrachten, haben wir einen Wirksamkeitsvorteil in einem solchen Ausmaß noch nicht gesehen, und das Ganze vor dem Hintergrund einer Erkrankung, die im fortgeschrittenen Stadium nach wie vor leider ein sehr geringes Fünfjahresüberleben aufweist.

Wenn wir uns das Nebenwirkungsprofil von Osimertinib in der Adjuvanz anschauen, das wir in der ADAURA-Studie gesehen haben, dann entspricht es dem Nebenwirkungsprofil, das wir aus früheren Studien und aus dem metastasierten Setting kennen und auch dem, das wir bereits aus der Praxis kennen. Die aufgetretenen Nebenwirkungen sind mit den heutigen therapeutischen Möglichkeiten im klinischen Alltag gut adressierbar, sodass eine langfristige Unterbrechung der Osimertinib-Therapie nicht notwendig ist.

Jetzt komme ich zur Auswertung der Lebensqualität. Wir haben in der ADAURA-Studie die Lebensqualität anhand des Fragebogens SF-36 gemessen. Dieser Fragebogen misst die körperliche und die psychische Gesundheit der Patienten und Patientinnen. Wir haben in der Studie über den gesamten Beobachtungszeitraum eine sehr hohe Rücklaufquote mit mindestens 84 Prozent gesehen. Wenn wir uns die Mittelwertdifferenzen anschauen, das heißt die MMRM-Analyse, so sehen wir zwischen den Studienarmen keinen klinisch relevanten Unterschied zwischen Osimertinib und Placebo. Das heißt, die Lebensqualität war in beiden Studienarmen gleichbleibend hoch. Das ist aus unserer Sicht eine robuste Analyse, die zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden kann.

Das IQWiG hat in seiner Bewertung auf die Responderanalysen abgestellt. Diese Analysen betrachten die Zeit bis zur klinisch relevanten Verschlechterung. Das heißt, hier ist vor allem wichtig, dass eine kontinuierliche Erfassung der Lebensqualität vorhanden ist. Wir haben in der ADAURA-Studie aber die Situation, dass einige Patienten und Patientinnen aufgrund von zwei oder mehreren verpassten Visiten zensiert werden mussten. Der Anteil dieser Zensierungen ist absolut gesehen sehr gering. Allerdings haben wir auch einen sehr geringen Anteil an Patienten und Patientinnen, die sich überhaupt verschlechtert haben, sodass der Anteil der Zensierungen im Vergleich zu dem Anteil der Verschlechterungen doch relativ gesehen hoch ist. Aus unserer Sicht ist somit die Responderanalyse mit einem hohen Verzerrungspotenzial behaftet, sodass diese nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen ist.

Wenn wir das Gesagte zusammenfassend betrachten, haben wir mit Osimertinib eine zielgerichtete Therapie zur Ergänzung der bestehenden Standardtherapien im adjuvanten Setting des NSCLC in der kurativen Situation. Basierend auf den vorgelegten Vorteilen – hier sind insbesondere die großen Vorteile im Hinblick auf die Rezidive zu nennen – und unter Berücksichtigung der gleichbleibenden Lebensqualität und des Nebenwirkungsprofils leiten wir hier einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab – und das für die gesamte versorgungsrelevante Patientenpopulation. Das entspricht der Teilpopulation 2 der Nutzenbewertung. – Ich bedanke mich ganz herzlich für Ihre Aufmerksamkeit und wir stehen für Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese einleitende Betrachtung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmens. Ich würde zu Beginn gern zwei Fragen an die Kliniker stellen, die direkt an das anknüpfen, was Sie ausgeführt haben, Frau Specht. Sie haben zum einen gesagt, Sie haben das mit etwa der Hälfte der Patienten in der konkreten Behandlungssituation quantifiziert, die in den Genuss einer adjuvanten Chemotherapie kommen. Meine erste Frage an die Kliniker: Wie hoch schätzen Sie den Anteil an Patientinnen und Patienten in der klinischen Versorgung ein, die – das sage ich ausdrücklich – trotz Eignung für eine adjuvante Chemotherapie eine solche nicht erhalten? Und daran anknüpfend: Welche Kriterien werden für die Empfehlung einer adjuvanten Chemotherapie in der Praxis herangezogen?

Die zweite Frage bezieht sich auf die von Frau Specht erwähnte Rezidivwahrscheinlichkeit, die stadienabhängig ist. In der Stellungnahme ist darauf hingewiesen worden, dass das Risiko

eines Rezidivs selbstverständlich stadienabhängig sei. Im vorliegenden Anwendungsgebiet haben wir – das ist auch gesagt worden – verschiedene Stadien, die von der Zulassung umfasst sind. Insofern würde ich gerne von Ihnen Erläuterungen dazu bekommen, inwieweit das Stadium der Erkrankung bei der Therapieentscheidung für oder gegen Osimertinib eine Rolle spielt. Das sind, glaube ich, zwei Dinge, die zu Beginn adressiert werden sollten. Wer von den Klinikern kann oder möchte dazu etwas sagen? Können tun sie es alle. Ich sehe eine Wortmeldung von Herrn Professor Grohé, der sich als Erster gemeldet hat, dann würde ich Herrn Eberhardt bitten und danach vielleicht Herrn Wörmann noch ergänzend. – Herr Professor Grohé, bitte.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Die von Frau Specht erwähnten Zahlen zur Häufigkeit der durchgeführten adjuvanten Therapie in den Stadien, die durch die Empfehlung der S3-Leitlinie dokumentiert sind, sind, wie gesagt, relativ niedrig. Die liegt in den Dokumenten der Deutschen Krebsgesellschaft von den zertifizierten Lungenkrebszentren wirklich um die 50 bis 60 Prozent im Rahmen der Indikation bei den Patienten, denen wir das empfehlen, und sie variiert auch in Abhängigkeit von der Stadiensituation. Bei kleineren Stadien ist die Datenlage noch schlechter als bei Stadien im Bereich IIIA. Die durchgehende Verbesserung der Struktur durch zertifizierte Lungenkrebszentren hat es zu einer Verbesserung gebracht, aber wir erleben aufgrund der zunehmenden Alterspyramide, die wir beim Lungenkrebs sehen, zunehmend ältere Patienten, dass die Indikation und die Empfehlung stattfinden, wir aber trotz alledem keine Zahlen erreichen, die im Vergleich zu anderen soliden Onkologieentitäten zufriedenstellend sind. Sie dümpeln bei 50, 60 Prozent. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grohé. Das hat mich in der Vorbereitung ein wenig schockiert, muss ich wirklich sagen. – Aber, Herr Eberhardt, liegt das auch nach Ihrer Wahrnehmung und Ihren Daten, die Sie kennen, so etwa in diesem Score?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Die Situation ist eigentlich so, wie Herr Grohé das dargestellt hat, wobei man sagen muss, wir haben schon einen Lerneffekt gehabt. Man muss vielleicht historisch sagen: 2004 ist die erste Publikation der REAL-Studie zur adjuvanten Chemotherapie herausgekommen, und 2008 dann die große Metaanalyse, die LACE-Metaanalyse. Danach sind die Kollegen auch in Deutschland dazu übergegangen, adjuvante Chemotherapie zu machen. Dann ist es tatsächlich so – das können wir an diesen Daten von den zertifizierten Lungenkrebszentren relativ schön nachvollziehen –, dass der Anteil am Anfang bei 35, 40 Prozent lag, er ist aber mittlerweile angestiegen.

Wir selbst haben in unserer Registerstudie in dem CRISP-Register auch Stadium II und IIIA involviert. Da ist es momentan in dem aktuellen Update so, dass doch 79 Prozent der Patienten im Stadium II die adjuvante Therapie bekommen. Da sind tatsächlich Lerneffekte, die wir mittlerweile auch abfragen können. Im Stadium IIIA liegt dies bei 53 Prozent, aber da vielleicht eher, weil im Stadium IIIA die große Kompetition da ist, dass man die Patienten primär einer definitiven Chemostrahlentherapie oder einem multimodalen Therapiekonzept mit Induktionstherapie zuführt. Ich würde sagen: Die Zahlen sind etwas angestiegen, aber nicht optimal. Man muss berücksichtigen – das hat Herr Grohé gesagt –, dass die Patienten doch älter sind und viele Komorbiditäten haben.

Ich meine, es ist mit den Patienten gemeinsam zu entscheiden: Machen wir jetzt doch eine adjuvante Chemotherapie, oder entscheidet sich der Patient dagegen, entscheidet sich der Therapeut aufgrund der Komorbiditäten dagegen? Das ist eine sehr schwierige Entscheidung, die in der Tumorkonferenz auch nur halb getroffen werden kann, sage ich jetzt mal ganz offen, weil man den Patienten selber noch mit dazu nehmen muss. Da sitzt natürlich nicht der Patient, das heißt, da ist das Aufklärungsgespräch sehr wichtig. Also, es ist tatsächlich so: Der Anteil ist angestiegen, aber es ist schwierig, jetzt a priori festzulegen, was mit dieser Gruppe ist, die man sozusagen nicht adjuvant chemotherapieren kann, oder welches die Gruppe ist, die zwar adjuvant chemotherapiert werden sollte, aber dann aufgrund irgendwelcher Komorbiditäten doch nicht behandelt wird, oder weil der Patient hinterher doch abspringt. Das, was das

IQWiG mit diesen zwei Gruppen aufgemacht hat, ich glaube, das ist in der Praxis sehr schwierig zu evaluieren. Darauf ist Herr Grohé auch eingegangen. – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ich habe drei kurze Ergänzungen. Der erste Punkt, glaube ich, Herr Hecken, ist das, was Sie gerade gesagt haben. Sie sprachen vom Genuss der adjuvanten Therapie. Wer kommt in den Genuss der Therapie? Das wird von den Patienten nicht immer als ein solcher wahrgenommen. Da es eine platinhaltige Therapie ist, ist das durchaus ein Quantensprung gegenüber einer Therapie mit Osimertinib als Tablettentherapie. Insofern macht es einen Unterschied, das Kollektiv ist eben ein anderes.

Der Punkt, den Sie dann angesprochen hatten, war: Was machen die Stadien für einen Unterschied? Da haben wir ein kleines Problem, weil die in der Studie aufgenommenen Patienten mit einem Tumor über 4 cm als Stadium IB klassifiziert wurden und nach der neuen Klassifikation jetzt Stadium II sind. Das heißt, wir haben dort einen Stadienshift, wir haben mehr Patienten im Stadium II, als in der Studie klassifiziert waren, weil die als höheres Risiko gelten. Ich sage es nur vorsichtig, das macht es für Sie nicht einfacher; ist aber leider die Realität. Die größeren Patienten, die früher IB waren, haben eine schlechtere Prognose und qualifizieren jetzt auch für eine adjuvante Therapie.

Ganz kurz vielleicht noch zu unserer Historie: Ich persönlich war am Anfang etwas kritisch, als ich die Daten der Studien gesehen habe. Der Hintergrund ist der, dass die Vorgängerpräparate Gefitinib und Erlotinib in mehreren adjuvanten Studien getestet worden waren, vor allem im asiatischen Raum, und keine langfristige Verbesserung der Prognose gebracht haben. Die Schlussfolgerung scheint hier zum einen zu sein, offensichtlich ist es wichtig, ein wirklich potentes Präparat einzusetzen, und da ist Osimertinib etwas wirksamer als die anderen. Der Punkt ist auch, dass hier relativ viele Patienten aus dem europäischen Raum mit drin waren, sodass die Daten auf unseren Kontext wohl wirklich übertragbar sind.

Wenn Sie mir noch eine kleine Zusatzbemerkung erlauben: Ich glaube, es wäre wichtig, zu sehen, ob nach ein paar Jahren der Effekt derselbe ist, weil wir unter uns auch kritisch diskutieren, ob wir Rezidive verhindern oder das Auftreten von Rezidiven verzögern. So, wie es jetzt aussieht, sind die Hazard Ratios phantastisch. Ich glaube, man kann das den Patienten nicht mehr vorenthalten. Kein Rezidiv zu bekommen, hat einen sehr hohen Wert. Ich glaube, hier würde es sinnvoll sein, nach ein paar Jahren die Daten noch mal anzuschauen, um zu sehen, ob sich dieser Effekt langfristig etabliert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi vom IQWiG und dann Herrn Hastedt vom GKV-SV. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage oder besser eine Bemerkung, die an diesen Themenkomplex anknüpft. Die Frage ist, ob wir hier nicht eine andere Situation haben. Sie haben die Zahlen genannt, die stimmen dann auch relativ ähnlich mit denen überein, die wir in der Studie sehen, Anteil der Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie bekommen. Nur ist es hier so, dass die Patienten gegebenenfalls in Aussicht einer zielgerichteten – Sie haben es gerade gesagt, Herr Wörmann – Tablettentherapie sind, einer chemotherapiefreien Therapie sozusagen. Die Frage ist, ob bezogen auf diese Studie alle Patienten, die keine Chemotherapie bekommen haben, solche waren, die dafür definitiv nicht geeignet waren. Die Studie gab es eigentlich nicht her. Die Einschlusskriterien haben das einfach nicht festgelegt, ob die Patienten dafür geeignet waren oder nicht. In den Einschlusskriterien steht allein der Ausdruck „falls anwendbar“. Das heißt, wenn es so war, dann sollte das und das passieren. Aber da stand mit keinem Wort, dass die Patienten auf gar keinen Fall geeignet sein sollten. Es wäre die Frage, ob man das in diesem Zusammenhang berücksichtigen müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann und dann Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte es nur für die Kliniker beantworten. Wir sind seit einigen Jahren sehr davon überzeugt, dass die adjuvante Therapie eine langfristige Verbesserung der Überlebensrate gebracht hat, auch noch anders, was ich eben so vorsichtig angedeutet habe, die Frage der Verzögerung oder wirklich Verhinderung. Die adjuvante Therapie in der großen Metaanalyse die wir, glaube ich, sehr glaubwürdig zuletzt von Duyar hatten, ist so, dass es in der Tat mehr Langzeitüberlebende gibt und wir sehr viele Anstrengungen gemacht haben, die Patienten wirklich zu identifizieren, die das zu bekommen haben. Herr Eberhardt hat gesagt, welche Anstrengungen wir Kliniker gemacht und diese Rate bei ihm im CRISP-Register auf 79 Prozent hochgebracht haben. Mein Eindruck ist, dass kein Arzt in einer randomisierten Studie gegen Placebo einem Patienten nicht geraten hätte, die Platintherapie als Erstes zu nehmen und die Chance, die er dann hat, den Spatz in die Hand zu nehmen, ehe er die Taube auf dem Dach in der Studie noch erprobt. Das ist mein Eindruck.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Professor Grohé, Sie hatten sich gemeldet und dann Herr Dr. Eberhardt.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Herr Vervölgyi, vielleicht noch einmal zurück zu den Ein- und Ausschlusskriterien in dieser Studie: Grundsätzlich bieten wir allen Patienten, die dafür infrage kommen, aufgrund ihres Gesamtgesundheitszustandes eine adjuvante Therapie an. Das Gleiche gilt auch für diese Studie. Das unterscheidet die Studie nicht von unserem Vorgehen im Konzept. Grundsätzlich wird die Entscheidung nicht getroffen: Ein- und Ausschlusskriterien für eine Studie in der Adjuvanz, bevor der Patient in der klassischen Tumorkonferenz vorgestellt wird nach erfolgter Operation, postoperativ 6 Wochen innerhalb des Zeitfensters, das wir nutzen können, um eine adjuvante Therapie anbieten zu können. In diesem Tumorprotokoll wird hinterlegt, ob ein Patient eine adjuvante Therapie als Angebot bekommen hat, und danach entscheiden wir unabhängig von dieser Tumorkonferenz, ob der Patient ein Einschluss- oder Ausschlusskriterium für eine Studie hat. Das sind zwei komplett autonome Vorgänge, und allen Patienten wurde die adjuvante Therapie angeboten. Das mündet genau das heraus, was Herr Eberhardt gesagt hat: Sie bieten allen Patienten das potenzielle Konzept einer Adjuvanz an, aber nicht alle Patienten nehmen das Angebot unabhängig von der platinhaltigen Doublette an. Das sind zwei autonome unabhängige Prozesse, die zur Qualitätssicherung in unseren Zentren dienen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grohé. – Herr Eberhardt ergänzend oder ist alles gesagt?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Es ist eigentlich alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Vervölgyi, Nachfrage?

Herr Dr. Vervölgyi: Nein, vielen Dank, das reicht mir so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt, GKV-SV.

Herr Dr. Hastedt: Guten Morgen! Wir haben auch eine ganze Reihe Fragen zu dem Fall. Ich bleibe vielleicht kurz bei der Eignung für die platinbasierte Vortherapie, weil das, glaube ich, ein ganz wichtiger Punkt ist. Ich wollte fragen, ob ich das richtig verstanden habe. Sie haben gesagt, Sie gehen davon aus, dass in dieser Studie fast allen Patienten eine adjuvante platinbasierte Therapie angeboten wurde, und trotzdem haben 40 Prozent der Patienten keine platinbasierte Therapie bekommen. Die Patienten in der Studie waren außerdem noch jünger als im Versorgungsalltag, Anfang 60, und hatten alle einen ECOG-Performancestatus von 0 bis 1, also einen sehr guten körperlichen Allgemeinzustand. Ist es also in der Studie, wenn die Patienten keine Platinvortherapie bekommen haben, primär auf den Patientenwunsch zurückzuführen? Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich glaube, der Patientenwunsch ist ein sehr wesentlicher Faktor. Ich sage das jetzt einmal etwas kritisch, auch meinen Kollegen gegenüber, nicht denen, die

hier dabei sind, aber insgesamt in der Breite der Aufklärung: Wenn man über eine adjuvante Chemotherapie aufklärt, wird man die Daten der Metaanalyse vorstellen. Da ist der Benefit 5 Prozent nach fünf Jahren sozusagen Verbesserung des Langzeitüberlebens. Das stimmt insofern nur, weil das hier eine große Metaanalyse ist, die viele Patienten zusammen amalgamiert hat, auch aus unterschiedlichen Teilen der Welt. Die alten Studien sind von 1998 an gemacht worden; das muss man auch dazu sagen. Da war die Möglichkeit, zum Beispiel das Cisplatin zu applizieren, eine deutlich schlechtere, als sie heute ist. Unter Bedingungen wie in Nordamerika zum Beispiel war der Benefit 15 Prozent, also 15 Prozent Verbesserung nach fünf Jahren. Das ist eben eine sehr selektive Beurteilung der Patienten im kanadischen Gesundheitssystem. Also, da gibt es einen Unterschied.

Je nachdem, wie man das aufklärt, reagieren auch die Patienten. Wenn man das knallhart macht, werden mehr ablehnen. Wenn man es, sagen wir einmal, ein wenig empathisch macht und dem Patienten irgendwie klarmacht, dass wir wissen, wie Herr Wörmann das sagte, dass das Langzeitüberleben in der Situation auch von dem Cisplatin abhängt, dann werden es mehr machen. Wenn man heute dem Patienten darstellen kann, dass man, wenn man das Platin splittet oder sehr viel mehr Möglichkeiten hat, supportiv zu arbeiten, dann haben die Patienten eine viel bessere Möglichkeit, diese Therapie für diese vier Zyklen zu ertragen. Wenn man denen klarmacht, dass das sozusagen das Licht am Ende des Tunnels ist, nach vier Zyklen ist Schluss, zumindest mit der Chemotherapie, dann sind es schon wieder viel mehr, die mitmachen. Aber es ist auch ein wenig der Frage geschuldet, wie erfahren die Kollegen sind. Die Zentren, die an Studien teilnehmen, sind meistens sogar etwas mehr erfahren. – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Das ist eine ganz wichtige Frage, die Sie stellen. Einerseits gibt es das, was wir gerade berichtet haben, der Versorgungsalltag her, dass wir sagen: Viele Patienten lehnen grundsätzlich eine adjuvante Therapie ab. Aber es gibt relativ gute Daten zu dieser Studie. 60 Prozent der Patienten haben eine adjuvante Chemotherapie erhalten. Es gibt auch Unterschiede, das ist richtig. Die jüngeren Patienten haben häufiger Chemotherapie erhalten, und es haben auch mehr Patienten in den höheren Stadien Chemotherapie erhalten. Zudem gibt es einen Unterschied in der Rekrutierungswahrscheinlichkeit, je nachdem, ob ich ein ostasiatischer Patient bin oder ein europäischer. Das ist das, was Herr Eberhardt sagte: Es ist das, was wir anbieten können, auch basierend auf der Tatsache, dass wir vielen Patienten eine adjuvante Therapie anbieten wollen, aber, wie Herr Wörmann ausgeführt hat, Patienten vor dem Wort „Platin“ zurückschrecken. Also, die Versorgungsrealität, die wir versuchen, abzubilden, zu optimieren, dass 100 Prozent der Patienten, die infrage kommen, eine adjuvante Therapie bekommen, ist meiner Meinung nach erheblich dadurch beeinflusst, dass wir bis heute platinhaltige Doubletten bis zu vier Zyklen anbieten, und davor schrecken viele Patienten zurück. Aber, das ist relativ gut dokumentiert, letztlich ist es eine 2 : 1-Einteilung: adjuvante Therapie mit Platin versus TKI alleine in der Studie bei insgesamt 680 Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grohé. – Herr Wörmann, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, eigentlich nur dahin gehend, dass wir als Experten selbstverständlich AstraZeneca nicht aus der Verantwortung nehmen wollen, die Zahlen zu begründen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Specht (AstraZeneca): Habe ich richtig verstanden, dass wir auch das Wort ergreifen dürfen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Sie dürfen immer das Wort ergreifen. Ich bitte sogar darum. Die Kliniker sind wichtig, und wenn sie adressiert werden, ist es okay. Aber hier geht es auch ganz klar an Sie. – Herr Hastedt, Sie hatten die Frage gestellt, ob das hier die

Versorgungsrealität so widerspiegelt. Deshalb wäre es ganz hübsch, wenn Sie etwas sagen wollen. – Herr Schmid-Bindert, bitte.

Herr Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Das würde ich übernehmen. Vielen Dank. – Es wurde schon sehr viel darüber gesagt, und wir haben die Gründe nicht dokumentiert. Das heißt, wir müssen uns darauf verlassen, dass der Arzt in good clinical practice die Therapieentscheidung der adjuvanten Chemotherapie entsprechend getroffen hat. Wenn man sich die Real-World-Daten noch mal anschaut: Wir haben im Stadium IIIA in der ADAURA-Studie über 80 Prozent der Patienten, die eine adjuvante Chemotherapie bekommen haben, und im Stadium II 70 Prozent. Das sind relativ hohe Werte, wenn man sie mit Real-World-Daten vergleicht. Von daher können wir eigentlich nur mit der Plausibilität argumentieren, dass wir sagen, die Zahlen in unserer Studie sind eher höher als in der Versorgungswirklichkeit, sodass, wenn man berücksichtigt, dass keine Performance-Status-II-Patienten drin waren, die Zahlen eigentlich sehr gut passen. Es gibt im Übrigen auch die RADIANT-Studie, die ein sehr vergleichbares Studiendesign hatte. Das war eine Studie mit Adjuvant Erlotinib, mit adjuvanter Chemotherapie, gefolgt von TKI versus Placebo. Hier war die Rate der adjuvanten Chemotherapie 52 Prozent – nur zum Vergleich, nur als Größenordnung, damit Sie sehen, dass das realistische Zahlen sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmid-Bindert. – Herr Hastedt, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank für diese Erläuterung dazu. – Ich habe jetzt mitgenommen, dass man hier tatsächlich davon ausgehen muss, dass der Patientenwunsch bei den Therapieentscheidungen eine große Rolle gespielt hat. Vielleicht von meiner Seite noch der kurze Hinweis dazu: Die Versorgungsrealität hier abzubilden, ist wichtig, aber grundsätzlich dann bezogen auf beide Fragestellungen, die der G-BA gestellt hat. Bei der Patientengruppe 2, für die der pU die ADAURA-Studie als relevant ansieht, ging es nur um die platinungeeigneten Patientinnen und Patienten.

Ich hätte aber noch weitere Fragen und würde gerne an einen Kommentar anknüpfen, den Herr Wörmann vorhin gemacht hat. Meine Frage an die Kliniker wäre: Wann sind in dem vorliegenden Anwendungsgebiet die Rezidive zu erwarten? Das heißt, wie viele Jahre dauert es, bis zum Beispiel 90 Prozent der Rezidive aufgetreten sind? Also sprich: Wie reif sind die vorliegenden Rezidivdaten eigentlich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt hat sich als Erster gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Man sagt normalerweise, dass Sie Rezidive in den ersten drei Jahren sehen. Es gibt Ausnahmefälle für die zerebrale Metastasierung, dass man die nach bis zu vier Jahren sieht. Die alten Martini-Kriterien sagen sogar, dass, wenn man einen Tumorbefund drei Jahre nach dem Ersttumor hat, also nach einer kompletten Resektion des Erstdtumors, dann muss man davon ausgehen, dass es möglicherweise eher ein Zweittumor ist. Das hat sich heute etwas aufgeweicht, aber ich würde schon sagen, spätestens zwischen drei und vier Jahren sollte man entscheiden können, ob die Patienten noch ein Rezidiv bekommen, ja oder nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Grohé, Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Eberhardt hat recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer hätte daran gezweifelt, Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber wenn Sie danach fragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte danach fragen. – Herr Grohé, auch Haken dran. Ja. – Dann Herr Hastedt, bitte. – Herr Jantschak, ich habe Sie gesehen, aber Herr Hastedt hat noch mehrere Fragen. Danach kommt Herr Jantschak von der KBV. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Wir hätten tatsächlich noch einige Fragen. – Jetzt noch eine Bitte an den pharmazeutischen Unternehmer, weil wir gerade bei der Beobachtungsdauer

sind: Könnten Sie uns bitte noch mal erklären, wie genau, warum und in Kenntnis welcher Daten es jetzt dazu gekommen ist, dass dieser ungeplante Interimsdatenschnitt hier etwa zwei Jahre vor dem geplanten Datenschnitt nachträglich und bei laufender Studie eingefügt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Herr Schmidt-Bindert? – Frau Fimm.

Frau Fimm (AstraZeneca): Das ist richtig. Es wurde tatsächlich früher als erwartet entblindet bzw. ausgewertet. Das lag daran, dass die Daten bei einer Studie grundsätzlich von einem unabhängigen Komitee immer wieder monitoriert werden. Da wird immer geschaut, ob man die Studie wegen Sicherheitsproblemen vorzeitig abbrechen muss oder nicht. In dem Fall war es so, dass zu dem Zeitpunkt, als sich dieses unabhängige Komitee einmal die Sicherheitsdaten angeschaut hat, einen groben Überblick bekommen und bei einer Anfrage eines Kaplan-Meier-Plots bei den DFS-Raten gesehen hat, dass die Daten supergut aussehen und man deshalb vorzeitig entblenden muss, weil es ansonsten nicht mehr ethisch vertretbar wäre, die Studie weiterlaufen zu lassen, sodass diese Daten präsentiert und den Patienten früher zugutekommen können. Das war eigentlich der Grund. Es ist alles dokumentiert und mit den Behörden abgesprochen worden; von daher ist alles transparent gelaufen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Fimm. – Herr Eberhardt, Sie haben sich gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte nur ergänzen. Das ist im Grunde das Gleiche, was wir bei vielen Studien mit der Immuntherapie gesehen haben, dass praktisch manche von diesen – – Die ersten Zulassungsstudien zu Nivolumab sind nach der ersten Interimsanalyse vom Komitee sozusagen gestoppt worden, weil der Benefit so hoch war, dass man es eigentlich ethisch nicht mehr rechtfertigen konnte, die Patienten weiter zu randomisieren. Ich denke, das kann man in dem Fall aufgrund der Datenlage auch so sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Ich hätte noch einen weiteren Punkt, den Herr Wörmann vorhin kurz angerissen hat. Es wäre die Bitte, uns zu erläutern, in welchem Verhältnis die Studienpopulation der ADAURA und die Zielpopulation aus dem Anwendungsgebiet bezüglich der Stadieneinteilung zueinander stehen. Die ADAURA hat nach UICC-Stadieneinteilung Version 7 eingeschlossen. Jetzt ist aber schon seit einem Jahr die Version 8 gültig. Da gab es eine Migration der Diagnosen, zum Beispiel von Stadium IIIA nach IIIB. Die DGHO verwendet in ihrer Leitlinie seit Anfang 2017 die Version VIII und hat in der schriftlichen Stellungnahme darauf hingewiesen und von einer Relevanz für die Interpretation und die klinische Anwendung gesprochen. Wie schätzen Sie die Diskrepanzen zwischen der Studienpopulation und der aktuellen Stadieneinteilung ein, und wurden irgendwelche Bemühungen unternommen, diese Diskrepanzen datentechnisch zu adressieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte darauf antworten? – Herr Dr. Schmidt-Bindert.

Herr Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Vielen Dank für diese wichtige Frage. Noch einmal zum Hintergrund: Die Studie initiierte 2014, und das Update der UICC TNM von 7 auf 8 ist 2017 passiert, also während der laufenden Studie. Man hat auch während der laufenden Studie ab diesem Zeitpunkt die UICC 8 erfasst, das heißt wir haben nur von einem Teil der Patienten die UICC 8. Die Verschiebungen würde ich als eher klein beschreiben. Im Stadium IB haben wir die Situation, dass vorher Tumoren von 3 bis 5 cm drin waren, und jetzt von 3 bis 4 cm, das heißt, die 4 bis 5 cm sind nach Stadium II gewandert. Das bedeutet aber trotzdem, dass alle Patienten in der ADAURA-Studie im Stadium IB bis Stadium IIIA nach UICC 8 behandelt wurden. Ich denke, das ist das Entscheidende. Wir hatten das im Oktober 2020 mit dem G-BA besprochen und uns geeinigt, dass die Nutzenbewertung auf Basis von UICC 7 stattfinden soll. Das haben wir dann auch gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schmid-Bindert. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Danke. Dazu hätte ich eine Rückfrage. Sie haben gerade beschrieben, dass es am unteren Ende bei Stadium IB diesen Shift zu IIA gab und dass das trotzdem die Patienten im Anwendungsgebiet seien. Aber es ist doch so, dass ein relevanter Teil der Patienten eine Migration von Stadium IIIA nach IIIB gemacht hat und die eigentlich nicht mehr in dem zugelassenen Anwendungsgebiet sind. Können Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt-Bindert.

Herr Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Es ist korrekt, dass einige Patienten von IIIA in IIIB gewandert sind, abhängig von Stadium T3 N2. Die Zahl der Patienten kann ich jetzt leider nicht nennen, weil wir diese Auswertung, diese Subgruppenanalysen nach UICC 8 nicht gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt, Sie hatten sich noch gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich würde nur ergänzen wollen, dass diese T3/N2-Situation von der Art des N 2 abhängig gemacht wird. Das ist noch komplexer. Das heißt, die deutsche Versorgungsrealität ist an vielen thoraxchirurgischen Zentren so, dass Patienten, wenn sie T3/N2 einen Lymphknoten haben, primär operiert werden und adjuvante Chemotherapie bekommen. Das hat sich letztlich, muss man sagen, nicht geändert, sodass hier dieses Kollektiv, diese Patienten von IIIA nach IIIB, meiner Ansicht nach vernachlässigbar ist, und wie gesagt, Versorgungsrealität ist, dass die zumindest heute mit adjuvanter Chemotherapie behandelt werden. Ein anderes ist, dass die Patienten im Stadium IB der alten Klassifikation auch noch Patienten mit 3 bis 4 cm enthielten, also das alte IB, und das ist eben das neue IB geworden. Insofern hat Herr Schmid-Bindert recht, die waren in der Studie mit drin. Die würden wir aber heute nur in seltenen Fällen adjuvant chemotherapieren, weil die von der Risikokonstellation eher nicht in die Gruppe passen, der man adjuvante Chemotherapie geben würde. Auf der anderen Seite war es die erste große randomisierte Studie mit 1.800 Patienten. Die hatte diese Möglichkeit auch mit offen gelassen. Es ist schwierig mit dem Wechsel der Stagingklassifikation, auch dann mit den Übertragungsleistungen. Aber ich würde sagen: Der Punkt IIIA/IIIB ist eigentlich der geringste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Professor Grohé, Herr Wörmann, Ergänzungen? – Wir verstehen Sie nicht.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Entschuldigung, ich hatte ausgeschaltet. – Die Einlassungen sind wichtig, dass wir insgesamt in den Stadien durch die Reklassifizierung eine Dynamik sehen, um besser Patienten zu spezifizieren, die von einer bestimmten Therapie profitieren. Was wir mittlerweile aber auch gelernt haben, ist, dass zum Beispiel im Stadium III, der in dem Bereich tätig ist, zum Beispiel für Patienten mit Radiochemotherapie und anschließender Erhaltung mit einem immunonkologischen Präparat – – Wir wissen, dass Treibermutationen eine große Rolle spielen. Aber wir sind mittlerweile in eine Situation geraten, dass die Analyse von Treibermutationen auch in früheren Stadien für die Langzeitprognose unserer Patienten eine große Rolle spielt. Das überlappt momentan zum Teil die Studienlage und auch die Verläufe der Rekrutierung dieser Studie, die in der Adaptation der neuen Klassifikation manchmal zwischen diese neue Stratifizierung geraten. Aber was wir gelernt haben: Die neue Klassifikation plus die detaillierte Treibermutationsanalyse führen zu einem insgesamt deutlich besseren Gesamtüberleben unserer Patienten. Deshalb machen wird das auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grohé. – Herr Wörmann, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich das ist das der finale Punkt, den Herr Eberhardt gemacht hat. Ich glaube, im unteren Stadium IB geht es eher Richtung IIA. Es ist eine kleine Gruppe mehr, von der wir überzeugt sind, dass die von adjuvanter Therapie profitieren. In den oberen Stadien Richtung IIIA, IIIB gibt es eine Gruppe, die wir nicht mehr initial mit Operationen und adjuvanter Therapie behandeln. Das heißt, hier geht eine kleine Gruppe raus. Wir können es Ihnen leider nicht einfacher machen, als wir es haben.

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

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Wir haben tatsächlich eine Publikation gefunden, die von einem relativ großen Shift-Stadium von IIIA nach IIIB gesprochen hat, aber wir werden uns noch mal im Detail anschauen, welche Rolle das tatsächlich spielen muss.

Eine letzte Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und die Kliniker: Sind die Stadien IIIA3 und IIIA4 auch vom Anwendungsgebiet umfasst, und waren die in der Studie drin? Welche Therapieempfehlung gibt es für diese Stadien, und weichen sie von den Empfehlungen für die üblichen Stadien ab?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte antworten? – Herr Schmid-Bindert.

Herr Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich kann einmal beginnen. – Wir haben in der Studie etwa 30 Prozent von Patienten, die ein N2-Stadium haben. Das wurde aber anhand des OP-Präparates festgelegt. Das ist eigentlich per Definition nicht IIIA4, sondern IIIA2 oder 3. Deshalb gehen wir eigentlich davon aus, weil die Therapieempfehlung für IIIA4 eher eine Induktionstherapie darstellt, dass nur bis IIIA3-Patienten in der Studie enthalten waren. Das sind etwa 30 Prozent IIIA1 bis 3.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Specht hat zustimmend genickt, nur damit wir das auch protokollieren. Möchten die Kliniker etwas ergänzen? Nein. Okay. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Das war die letzte Frage. Also, sind prinzipiell die Stadien IIIA3 und IIIA4 vom zugelassenen Anwendungsgebiet umfasst, waren aber nicht in dem Maße in der Studie repräsentiert. Das habe ich richtig verstanden, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Specht.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielleicht noch einmal für das Protokoll sozusagen: Das Anwendungsgebiet bezieht sich auf die Patienten nach Komplettresektion. Das ist das, was Herr Dr. Schmid-Bindert eben sagte. Wenn die Patienten in diesen genannten Stadien nicht komplett resektiert werden, dann sind sie weder in der Studie noch im Label.

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

Herr Dr. Hastedt: Okay. Vielen Dank. Das waren meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften. Wir haben sehr intensiv über die adjuvante Chemotherapie gesprochen, die vor der Behandlung, vor dem Osimertinib im Prinzip zum Tragen kommt und sich jetzt bei einigen Patienten die Frage stellt, ob sie dafür geeignet gewesen wären, ja oder nein. Wahrscheinlich werden wir das abschließend nicht klären können. Meine Frage ist vor dem Hintergrund der möglichen Unsicherheiten, die sich daraus ergeben, auch zu der Stadienklassifikation: Was sagt uns das tatsächlich über die Studienergebnisse, über die Effektunterschiede, die wir in der Studie sehen? Das heißt, würden diese Unsicherheiten ausreichen, um die Unterschiede tatsächlich infrage zu stellen? Wie ist das Ergebnis der Studie vor dem Hintergrund der Unsicherheiten, die wir besprochen haben, einzuschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Jantschak. – Ich habe als Erstes Herrn Eberhardt, dann Herrn Wörmann, und danach würde ich Herrn Grohé das Wort geben.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Herr Jantschak, ich glaube, alle Kliniker haben doch relativ klar herausgearbeitet, dass die Population der Patienten, die in der Studie nicht chemotherapiert worden sind, ungefähr dem entspricht, was man mittlerweile als Versorgungsrealität in

Deutschland haben muss. Eigentlich sind wir als Kliniker mit dieser Abbildung absolut zufrieden. Darauf hat Herr Grohé auch hingewiesen. Deshalb können wir von dieser Seite her die Ergebnisse nicht infrage stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Wörmann, dann Herr Grohé.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau derselbe Punkt von meiner Seite: Es sind fast dramatische Effekte, die wir hier haben, auch was die Hazard Ratios angeht, über die Rezidivfreiheit. Die ESMO hat mit ihrer eigenen Skala für die Klinik den Grad A gegeben; das ist der höchste Grad bezüglich der Stärke der Empfehlung, der Stärke des Effektes; dem würden wir uns anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Die Unsicherheit, die Sie angesprochen haben, sehen wir als klinische Kolleginnen und Kollegen nicht. Wir würden uns gerne aus einer Situation in eine moderne Medizin weiterentwickeln, die feststellt, dass das Medikament, das wir bisher als Standard gesehen haben, für unsere Population nicht mehr zeitgemäß ist und dass wir neue Therapieoptionen haben. Ich glaube, das ist das, was wir entwickeln wollen. Platin wird seit 1978 gegeben und hat sein Leben lang Toxizitätsprofile erzeugt, die viele Patienten abschrecken. Es ist an der Zeit, neue Wege zu gehen und neue therapeutische Konzepte für eine Gesamtpopulation zu entwickeln, die die Adjuvanz braucht. Ich will die Zahl vielleicht noch mal nennen: Über die Hälfte unserer Patienten bekommt im Beobachtungszeitraum innerhalb von drei Jahren ein Rezidiv. Das wollen wir nicht mehr, und das wollen wir versuchen, zu verwässern. Daher bestehen Möglichkeiten, neue Konzepte zu entwickeln. Ich denke, das ist das eine, Patienten etwas Zeitgemäßes anbieten zu können, wenn das entsprechende Label besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grohé. – Herr Jantschak, Nachfrage, oder ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Danke, dass Sie den Punkt noch mal klar gesetzt haben. Das war noch mal wichtig.

Ich habe noch eine Frage zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, und zwar zum Stellenwert der Bevacizumab-Kombination, die im Rahmen unserer zVT auch eine mögliche Option gewesen wäre. Welchen Stellenwert hat die Kombination Bevacizumab/Cisplatin/Pemetrexed in der Versorgung?

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

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Null! Zero.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Dem kann ich mich nur anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann? – Herr Wörmann ist draußen; aber wir haben jetzt zwei, zweimal null ist null. Okay. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Gibt es weitere Fragen? – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Tut mir leid, dass ich jetzt doch noch eine Frage stellen würde. Die ist mir gerade bei den Ausführungen von Herrn Grohé gekommen. Können Sie noch mal sagen – ich glaube, der pharmazeutische Unternehmer hat das vorhin angesprochen –, in welcher Patientengruppe – – Der G-BA hat zwei Patientengruppen definiert. Die Zulassung spricht nicht von einer platinbasierten Vortherapie im adjuvanten Stadium, sondern die EMA hat die Zulassung unabhängig ausgesprochen. Wo liegt aus Ihrer Sicht primär in der Versorgungspraxis die Relevanz für Osimertinib? Anstelle einer platinbasierten Therapie oder nach Platin?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Ich beginne einmal, und Herr Eberhardt kann das sicherlich aufgrund seiner viel größeren Erfahrung besser ergänzen. Wir würden den Patienten, der uns gegenüber sitzt, immer versuchen, zu verstehen, welche Möglichkeit an Therapeutika wir ihm anbieten können. Nach diesem Gespräch entscheiden wir aufgrund der Gesamtumorlast, des gesamten ECOG-Status und seiner Konstellation, seines Krankheitsbildes, ob eine platinhaltige Doublette als initiale Therapie notwendig ist, um bestimmte therapeutische Konzepte zu optimieren. Davon machen wir es abhängig. Das ist patientenindividuell zu entscheiden, und es obliegt dem Gespräch zwischen Patienten, Angehörigen und dem entsprechenden Behandler.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Grohé. – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich würde das nur ergänzen. Wir haben, das ist mehrmals betont worden, keine randomisierte Studie Osimertinib versus cisplatinhaltige Chemotherapie vorliegen. Insofern können wir jetzt nicht einfach hingehen und sagen: Ach ja, jetzt verzichten wir mal auf das Platin, weil das so toxisch ist, und reden dem Patienten ein, wir können jetzt das zwar teurere, aber schöne Osimertinib geben. Das ist momentan überhaupt nicht die Indikationssituation und auch nicht die Versorgungssituation. Es geht wirklich darum: Die adjuvante Chemotherapie sollte gegeben werden, wenn es machbar ist, wenn der Patient damit einverstanden ist, wenn die Kriterien vorliegen, wenn die Indikation da ist. Wenn das der Fall ist, dann kann man mit dem Patienten darüber reden, die Osimertinib-Therapie zu machen, die, wie wir festgestellt haben, doch einen beträchtlichen Benefit bringt. Aber es geht nicht darum, hinzugehen – Es würde mich super ärgern, wenn die Kollegen hingehen und sagen: Na ja, jetzt haben wir das Osimertinib, jetzt brauchen wir die Chemo nicht mehr. Und auch Platin hin, Platin her: Das ist nicht die Versorgungssituation, und das ist auch nicht die Guideline.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Ich sehe dazu keine Anmerkungen. Herr Hastedt?

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank für die Erläuterungen. Uns hat sich diese Frage anhand des Wortlautes der Zulassung schon aufgedrängt; denn, wie gesagt, dort ist auf eine vorherige Platintherapie kein Bezug genommen worden. Aber vielen Dank für Ihre Erläuterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich keine Wortmeldungen mehr. – Dann würde ich dem pU noch einmal das Wort geben, um aus seiner Sicht die letzte Stunde Revue passieren zu lassen. Frau Specht, machen Sie das wieder?

Frau Specht (AstraZeneca): Ich mache das sehr gerne. – Ich glaube, der Diskussion ist nicht mehr viel hinzuzufügen. Wir haben ausreichend über den Stellenwert der adjuvanten Chemotherapie in der Versorgung gesprochen. Wir haben auch viel diskutiert, wie die ADAURA-Studie zu der Versorgung passt, auch die Stadieneinteilung. Vielen Dank noch einmal an alle für die Fragen und Kommentare. Aus unserer Sicht ist dem nichts mehr hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an den pU, der Rede und Antwort gestanden hat, aber auch an die drei Kliniker, die uns ein wenig in die Versorgungsrealität mitgenommen haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unserer Bewertung und in unserer Diskussion zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Für diejenigen, die uns verlassen, um sich für den Rest des Tages der Patientenversorgung oder sonstigen nützlichen Dingen zuzuwenden: Danke schön, dass Sie da waren. Den Rest der Truppe sehe ich dann in zwei Minuten zur nächsten Anhörung Cabozantinib wieder. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 12:00 Uhr