

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Atezolizumab (NSCLC)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Februar 2018
von 10.50 Uhr bis 11.40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dräger
Herr Dr. Linden

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

Herr Ebner
Frau Dr. Kupas

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

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

Frau Dr. Eichel
Herr Weissflog

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

Herr Dr. Chlistalla
Herr Dr. Köhler
Herr PD Dr. Isbary
Herr Dr. Knoerzer

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Dr. Eberhardt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Melchior
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Sofern Sie jetzt frisch gekommen sind, heiße ich Sie herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im Stellungnahmeverfahren nach § 35 a zur Nutzenbewertung von Atezolizumab. Wir sind in der ersten Anhörung zur Behandlung des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms, hier Nutzenbewertung nach § 35 a.

Basis der heutigen Anhörung ist die Ihnen bekannte Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Dezember 2017. Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen Roche Pharma als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Stellung genommen, dann Herr Dr. Rittmeyer, Lungenfachklinik Immenhausen, dann Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG auf Aktien sowie Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, MSD Sharpe & Dohme, Medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Für das Protokoll muss ich die Anwesenheit feststellen: Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma AG müsste Herr Dr. Chlistalla da sein – jawohl –, dann Herr Dr. Köhler statt Herrn Hildebrandts – jawohl –, weiter Herr Privatdozent Dr. Isbary und Herr Dr. Knoerzer – jawohl. Für die AIO müsste Herr Dr. Eberhardt anwesend sein – jawohl –; dann ist für die DGHO Herr Professor Wörmann wieder da. Ferner müssten Herr Dräger und Herr Dr. Linden für Boehringer da sein – ja –, dann Herr Ebner und Frau Dr. Kupas für Bristol – ja. Weiter ist Herr Bahr für Medac da – ja –, während Herr Erdmann nach wie vor entschuldigt ist. Dann müssten Frau Dr. Eichel und Herr Weissflog für MSD da sein – ja – und schließlich wieder Frau Melchior und Herr Dr. Werner für den vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich begrüße Sie noch einmal ganz herzlich. Zum Ablauf der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder die Institution. Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst das Wort erteilen, um einleitend Stellung zu nehmen.

Für uns wäre interessant, wenn über folgende Punkte gesprochen werden könnte: Welche Rolle kommt dem PD-L1-Status bei den Effekten zu? Ist diesbezüglich der Zusatznutzen bei Patienten mit niedrigerem PD-L1-Status anders zu bewerten als bei Patienten mit hohem PD-L1-Status? Da gibt es ja Differenzierungen. Eine weitere Frage ist: Wie wird das Sicherheitsprofil eingeschätzt, insbesondere bezüglich immunvermittelter unerwünschter Ereignisse, auch im Vergleich zu anderen Immun-Checkpoint-Inhibitoren? Dann interessiert vielleicht noch eine kurze Diskussion über die Frage, nach welchen Kriterien in der Versorgungspraxis die Immun-Checkpoint-Hemmer für Lungenkarzinompatienten ausgewählt werden. Das sind so drei Punkte; aber das ist selbstverständlich nicht abschließend.

Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Ja, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte zu sprechen.

Bevor ich anfangen möchte, ich meine Kollegen kurz vorstellen: Herr Dr. Isbary ganz zu meiner Linken vertritt die Abteilung Market Access; Herr Dr. Köhler zu meiner Linken vertritt die medizinische Abteilung, und Herr Dr. Knoerzer vertritt die Statistik und Epidemiologie. Ich bin der Medizinische Leiter der Hämatologie/Onkologie bei der Roche Pharma AG.

Atezolizumab wurde von der EMA im Wesentlichen basierend auf der OAK-Studie im September 2017 in der Indikation des nichtkleinzelligen Lungenkrebses nach Erstlinienchemotherapie zugelassen. Das stellt einen wichtigen therapeutischen Fortschritt dar, da in dieser Indikation, unabhängig von der Histologie – Plattenepithel- oder Nicht-Plattenepithelkarzinom –, wirksame therapeutische Optionen benötigt werden.

Die Roche Pharma AG sieht entsprechend dem eingereichten Dossier und der Stellungnahme den Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen. Die Daten der randomisierten Phase-III-Zulassungsstudie OAK zeigen in der zugelassenen Indikation – vorangegangene Erstlinienchemotherapie unabhängig von der PD-L1-Expression – in allen vier patientenrelevanten Dimensionen – der Mortalität, der Morbidität, der Verträglichkeit und der Lebensqualität – klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Vorteile.

Die randomisierte OAK-Studie zeigt für die ITT-Population einen Überlebensvorteil gegenüber einer der vom G-BA benannten zVT im Indikationsgebiet von 13,8 versus 9,6 Monaten. Der substanzielle Vorteil zeigt sich unabhängig von Histologie und PD-L1-Expressionsstatus. Auch bei der Lebensqualität und der Morbidität sind Vorteile bis hin zu einem erheblichen Ausmaß festzustellen, zum Beispiel beim Auftreten einer peripheren Neuropathie, bei Bluthusten, Mundschmerzen und Alopezie.

Diese beeindruckenden Wirksamkeitsparameter gehen mit einem deutlich verbesserten Verträglichkeitsprofil einher. Neben einer Vielzahl von signifikanten Vorteilen bei patientenrelevanten unerwünschten Ereignissen konnten diese Vorteile auch in den drei Hauptkategorien – Behandlungsabbrüche, unerwünschte Ereignisse ≥ 3 und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse – gezeigt werden.

Nach Durchsicht der IQWiG-Bewertung ist ein wichtiges Thema, welchen Datenschnitt der OAK-Studie man zur Bewertung heranzieht. Wir sind in unserer Stellungnahme dezidiert darauf eingegangen, dass der erste Datenschnitt der 850 Patienten, wie im Studienprotokoll präspezifiziert, zur Wirksamkeitsanalyse heranzuziehen ist. Dies ist insbesondere für die klinische Entscheidungsfindung wichtig, da entsprechend der präspezifizierten Analyse der ersten 850 Patienten die Wirksamkeit von Atezolizumab nicht nur für die Gesamtpopulation, sondern auch speziell in der nicht PD-L1-überexprimierenden Population nachgewiesen ist. Dies ist eine wichtige Beobachtung, die auch aus dem klinischen Alltag zurückgespiegelt wird.

Wir haben dargestellt, wie die Zulassungen von Nivolumab im Jahr 2015 und von Pembrolizumab im Jahr 2016, einhergehend mit deren schneller Aufnahme in den leitlinienbasierten Therapiealltag, zu Veränderungen der Studienpopulationen vor und nach dem dritten Amendment der OAK-Studie geführt haben. Besonders auffällige und relevante Unterschiede im Vergleich der zweiten mit der ersten Teilpopulation sind die niedrigere Rekrutierungsrate PD-L1-überexprimierender Patienten sowie eine um ein Vielfaches höhere Poststudienbehandlung mit zu diesem späteren Zeitpunkt erhältlichen Checkpoint-Inhibitoren.

Somit gab es, durch Veränderung des therapeutischen Umfelds bedingt, Verzerrungen der Studienteilpopulationen, weswegen die Roche Pharma AG dem Vorgehen von EMA und FDA folgt und zur Primäranalyse der Wirksamkeitsendpunkte weiterhin dem im Studienprotokoll präspezifizierten Verfahren folgt. Im Dossier wurden aus Gründen der Transparenz und Vollständigkeit die Ergebnisse beider Datenschnitte dargestellt bzw. im Modul 5 mitgeliefert. Hinsichtlich der Verträglichkeit hat Roche den zweiten Datenschnitt für die Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, was aufgrund der kumulativen Evidenz einem konservativen Ansatz entspricht. Ziel war es, auch möglicherweise selten auftretende Nebenwirkungen nicht unberücksichtigt zu lassen.

Zusammenfassend sieht die Roche Pharma AG für Atezolizumab in der Indikation des nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms durch das Ausmaß der gemessenen Vorteile in allen vier patientenrelevanten Endpunkten – Mortalität, Morbidität, Verträglichkeit und Lebensqualität – die Anforderungen an einen erheblichen Zusatznutzen erfüllt. Dies gilt entsprechend der zugelassenen Indikation unabhängig von Histologie und PD-L1-Expression. Dies ist für die Patienten mit einem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom wichtig, da sie mit einem wirksamen und für sie weniger belastenden Medikament behandelt werden können. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich will sofort an die PD-L1-Expression anknüpfen; ich hatte es eben schon gesagt. Die Frage an die Praktiker lautet ganz konkret: Welche Rolle sehen Sie hinsichtlich des PD-L1-Status bei den Effekten des hier zur Bewertung anstehenden Wirkstoffes? Unabhängig von der Frage, ob das jenseits der PD-L1-Expression von Relevanz ist, würde mich zunächst die Frage interessieren: Sehen Sie einen Unterschied bei niedrigerem PD-L1-Status gegenüber Patientinnen und Patienten mit hohem PD-L1-Status? Er wird ja hier in der Dossierbewertung abgebildet. Da stellt sich die Frage: Entspricht das Ihrer klinischen Erfahrung, Ihrer klinischen Realität, oder sehen Sie das anders? – Herr Dr. Eberhardt, dann Herr Professor Wörmann.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Wir reden jetzt über die Zweit- und Drittlinienbehandlung beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom; wir reden nicht über die First-Line-Behandlung. Bei der First-Line-Behandlung ist die PD-L1-Expression absolut notwendig. Da wissen wir auch aus der großen randomisierten Studie, dass diejenigen Patienten, die eine besonders hohe Expression haben, über 50 Prozent, einen wirklich signifikanten Benefit haben.

Bei der Zweit- und Drittlinienbehandlung ist das eine Situation, in der durchaus die Chance größer ist, dass die Patienten einen Benefit bekommen, wenn die PD-L1-Spiegel hoch sind; aber es gibt auch immer wieder die Situation, dass Patienten mit einem nicht nachweisbaren PD-L1 oder einem niedrigen PD-L1 einen großartigen Benefit bekommen. Das zeigt sich auch bei den unterschiedlichsten Medikamenten in den Daten – zum Beispiel ist die Datenlage zu Nivolumab so, dass wir hier auch bei Patienten, die keine PD-L1-Expression haben, einen Benefit sehen –, sodass in der Praxis ganz schwierig zu entscheiden ist, einem Patienten zum Beispiel eine Therapie vorzuenthalten, wenn das PD-L1 in der Zweit- oder Drittlinie null ist. Das muss man hier einfach noch einmal erwähnen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Erfahrungen sind dieselben. Das haben wir auch vorhin diskutiert: Es gibt vernünftige Daten, die zeigen, dass PD-L1-Expression durch Therapie, also durch Strahlentherapie, hochreguliert werden kann. Wir haben vorhin diskutiert, dass dies sogar durch Chemotherapie geschehen kann. Wir müssen kritisch sagen, dass wir in der Praxis nicht alle Patienten in der Zweitlinientherapie noch einmal neu biopsieren. Wir verlassen uns oft auch auf die Expression in der Erstlinientherapie, da Lungenbiopsien hoch morbiditätsbelastet sind, potenziell dann, wenn man in die Lunge einsticht, sodass dies im Moment mit Zurückhaltung geschieht. Das heißt, wir tun uns im Moment in der Zweit- und Drittlinie schwer damit, eine klinische Entscheidung allein auf einer PD-L1-Expression zu begründen. In der Erstlinientherapie sind die 50 Prozent inzwischen gesetzt.

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

Herr Dr. Hastedt: Daran würde ich gerne anknüpfen. Können Sie noch einmal sagen, mit welchen Mechanismen man sich dieses Ansprechen trotz PD-L1-Negativität erklärt, und vor allem, wie häufig

das zu beobachten ist? Sie haben gesagt, es ist zu beobachten; aber es ist ja in diesem Fall offensichtlich so, dass dadurch nicht die Effektmodifikation maskiert wird, die hier zu beobachten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Da muss ich einmal eine sehr kritische Bemerkung machen, die vielleicht manche von der Pharmaindustrie nicht so gerne hören: Die Effekte der modernen Immuntherapie mit PD-L1-Antikörpern beruhen bisher auf theoretischen Modellen. Wie das in der Praxis wirklich im Menschen läuft, ist unklar. Auch dieser Marker PD-L1 ist nicht vergleichbar zum Beispiel wie bei der molekular gezielten Therapie, bei der wir über EGFR-Mutationen, über EML4-ALK-Translokationen diskutiert haben, bei der eine wirkliche Personalisierung vorliegt. PD-L1 ist momentan ein reiner Biomarker, der uns Patienten selektionieren kann, bei denen bestimmte Immunmechanismen besonders gut stattfinden können; deshalb die Diskussion bezüglich der First-Line. Aber wie das genau läuft, ob PD-L1 und auch die Immuntherapie wirklich über diese Immunstimulation direkt im Tumorgewebe abläuft, ist momentan wirklich unklar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Hinzu kommt: Wir reden über Immunhistochemie. Das heißt, wenn meinetwegen nur 10.000 Moleküle da sind, ist sie negativ. Wenn 200.000 da sind, dann ist es positiv. Alles dazwischen ist im allerbesten Fall semiquantitativ. Wir reden nicht über eine Quantifizierung wie beispielsweise bei einem molekularen Marker, bei dem wir auf minus drei-Komma-noch-was genau quantifizieren.

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

Herr Dr. Hastedt: Dazu habe ich eine Nachfrage. Sie haben eben gesagt, für die Erstlinie sind die 50 Prozent gesetzt. Können Sie sagen, welche Daten man eigentlich brauchte, um auch in dieser Therapiesituation gegebenenfalls über einen Grenzwert entscheiden zu können? Immerhin haben wir aus verschiedenen Studien Hinweise auf eine Korrelation zwischen Gesamtüberleben und PD-L1-Expression, wir haben hier den Beleg für die Effektmodifikation, und das Ganze über mehrere Endpunkte hinweg. Zudem haben wir das bereits in verschiedenen Studien zu verschiedenen Checkpoint-Inhibitoren gesehen. Was wäre also aus Ihrer Sicht an Daten notwendig, um hier voranzukommen?

Dazu stelle ich gleich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben in der jetzigen Studie die Subgruppenanalysen auf bestimmte Grenzwerte ausgerichtet. Für die Expression auf dem Tumorgewebe waren das 0 Prozent, 1 Prozent, 5 Prozent und dann mit einem relativ großen Sprung die 50 Prozent. Könnten Sie bitte etwas zu der Rationale für diese Grenzwerte sagen und vielleicht erklären, ob es nicht sinnvoll wäre, hierzu detailliertere Daten zu generieren und vorzulegen, insbesondere jetzt, da wir den Beleg für die Effektmodifikation haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zum ersten Teil Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Auf der Basis dessen, was wir eben gesagt haben – die Problematik der Grenze, die semiquantitative Bestimmung, die Beeinflussbarkeit durch verschiedene Biopsien, durch Vortherapien –, glaube ich, dass wir mit diesen Prozentzahlen über eine Pseudoschärfe reden. Wir werden nie so weit kommen, allein mit PD-L1 genau bei 5 Prozent eine Grenze zu ziehen und dies von 4,9 und 5,1 zu trennen. Wir haben jetzt in der Klinik schon eine große Problematik: Wenn ein Patient wirklich 49 Prozent Positivität ausgezählt bekommt, dann besteht er auf einer zwei-

ten Biopsie und würde alles tun, selbst eine Nebenwirkung in Kauf nehmen, damit in der zweiten Biopsie bessere Ergebnisse herauskommen. Das würden wir nur hinkriegen, wenn wir irgendwie wirklich ein Panel hätten, das erfasst, wo überall biopsiert wird und welche Metastasen biopsiert werden müssen. Ich persönlich glaube, dass PD-L1 sich in diesem Setting nicht langfristig als alleiniger Marker durchsetzen wird. Das ist zu unscharf. – Sie dürfen mich in zwei Jahren widerlegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir schreiben es uns auf. – Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ich habe noch ganz kurz etwas dazu zu sagen. Das Problem ist natürlich auch: Wir lernen jetzt seit ungefähr drei Jahren, wie wir mit diesen neuen Immuntherapeutika umgehen. Wenn Sie mich vor zweieinhalb Jahren hier gehört hätten, so hätte ich gesagt, ich glaube überhaupt noch nicht daran; denn ich hatte zu diesem Zeitpunkt Patienten mit PD-L1-Expression null, die einen Superresponse hatten und mittlerweile zweieinhalb Jahre ohne Tumor leben. Damals hätte ich Ihnen – ich sage dies, weil Sie gefragt haben, welche Studie man machen kann – gesagt: Am besten wäre, man würde dem Patienten das Präparat fünfmal im Abstand von zwei bis drei Wochen geben, je nachdem, wie der Abstand für das einzelne Medikament ist. Dann müsste man gucken, ob es anspricht, und wenn ein Ansprechen da ist, würde man es weitermachen, anderenfalls nicht.

Jetzt lernen wir aber natürlich: Es gibt auch Patienten, die ganz langsam ansprechen. Ich habe einen, der ein sukzessives Ansprechen hat, bei dem sich der Tumor ganz, ganz langsam über die Monate jetzt seit einem Jahr zurückgebildet hat. Jetzt weiß ich auch wieder nicht, in welche Richtung der Weg geht; auch er hat eine PD-L1-Expression von 0 Prozent.

Sie verstehen: Es ist schwierig. Ich kann es momentan noch nicht sagen. Wir brauchten irgendwelche Surrogatmarker, die uns zeigen, ob das Medikament wirkt, ja oder nein. Wir wissen, dass es Patienten gibt, bei denen die Immuntherapie definitiv nicht wirkt; wir wissen nur nicht, wie wir sie identifizieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch der pU: Rationale für die 1, 2, 5 und 50. – Herr Köhler, bitte.

Herr Dr. Köhler (Roche): Es ging um die Rationale für die Grenzwerte für die TC- und IC-Level. In unserem Testverfahren werden Tumorzellen und Immunzellen getestet. Sie sind im Rahmen des klinischen Entwicklungsprogramms früher definiert worden. Ich würde es jetzt auch eher so beschreiben, wie Herr Wörmann es sagte, dass die PD-L1-Expression eher ein Kontinuum ist, wo man keine klaren Cut-Offs definieren kann.

In diesem Kontext möchte ich noch einen Punkt ergänzen: In der Primäranalyse, die wir im Dossier eingereicht haben, zeigen die Patienten mit niedriger bis kaum nachweisbarer Expression auch einen Überlebensvorteil. Wir haben da immerhin einen medianen OS-Vorteil von 12,6 Monaten versus 8,9 Monaten mit einer Hazard Ratio von 0,75. Man sieht also auch in der Primäranalyse, dass diese Patienten von der Therapie mit Atezolizumab profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch eine Nachfrage von Herrn Hastedt; dann wären Herr Kaiser, Frau Teupen und Herr Köhler an der Reihe.

Herr Dr. Hastedt: Das, was Sie gerade zu den PD-L1-Negativen mit dem signifikanten Gesamtüberlebensvorteil gesagt haben, bezieht sich auf den älteren Datenschnitt zu der ursprünglichen Population. Dieser signifikante Vorteil geht dann aber in der größeren Population verloren. Sie haben vorhin schon ein paar mögliche Erklärungen dafür genannt. Aber ist es nicht so, dass eigentlich diejenigen

Patienten, die später hinzukamen und denen in Folgetherapien auch Checkpoint-Inhibitoren gegeben werden konnten etc., viel näher an der aktuellen Versorgungsrealität sind?

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich würde nicht auf die Versorgungsrealität eingehen, sondern kurz rekapitulieren, was Herr Chlistalla schon geäußert hat, warum wir den ersten Datenschnitt verwendeten. Wir glauben, dass das Präspezifizierte ein wichtiger Eigenwert ist. Die Tatsache, dass die Informationen aus Drittstudien im Laufe der Studie in den Raum kommen, verändert das Patientenkollektiv und die Behandlung des Patientenkollektivs. Das haben wir in der Stellungnahme darzustellen versucht: Das Follow-up ist anders, und das Therapieumfeld ist anders. Das ist der Grund, warum wir uns für die Fragestellung, Atezolizumab gegen Chemo zu vergleichen, auf den ersten Datenschnitt kapriziert haben.

(Herr Dr. Köhler [Roche]: Der Versorgungskontext!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Köhler, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Köhler (Roche): Ich will noch einmal auf den Versorgungskontext eingehen. Circa Anfang 2015 gab es einen Paradigmenwechsel in der Therapie des NSCLC. Ursprünglich wurde die Zweit- oder Drittlinientherapie fast ausschließlich mit Chemotherapie als Monotherapie oder in Kombination durchgeführt, aber immer mit Chemotherapie. In 2015 kamen die Checkpoint-Inhibitoren mit Nivolumab in beiden Histologien dazu, im Herbst wurde dann auch Pembrolizumab bei der FDA zugelassen. Letztendlich war das auch sofort in den Leitlinien. Das ging sehr schnell, sodass man für die letzten Patienten eigentlich ein anderes therapeutisches Umfeld hatte.

Die Patienten sind dann auch, wie wir es in der Stellungnahme dargestellt haben, wesentlich häufiger mit immuntherapeutischen Folgetherapien im Docetaxel-Arm behandelt worden, sodass sich dadurch die Fragestellung der Studie nicht durch diese Population, die letztendlich nachrekrutiert wurde, darstellen lässt. Wir sehen, dass diese Patienten im Vergleich zur primären Analysepopulation deutlich anders laufen; dadurch ergibt sich auch der nicht mehr signifikante Vorteil bei den Niedrigexprimierern. Was wir aber auch sehen – dies ist wichtig –, ist die Tatsache, dass die zweite Population, obwohl die Patienten deutlich schlechter laufen, in der Gesamtheit mit einer Hazard Ratio von 0,8 immer noch positiv ist. Wir haben also trotzdem in der zweiten Analysepopulation einen deutlichen OS-Vorteil.

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

Herr Dr. Hastedt: Unabhängig von der Fragestellung der Studie ist es aber trotzdem das heutige Versorgungsumfeld, in dem auch andere Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt werden. Sie haben es eben schon angesprochen: Zum Beispiel nach der DGHO-Leitlinie ist bei stark exprimierenden Patienten Pembrolizumab die Empfehlung für die Erstlinie. Gerade die stark exprimierenden waren in der OAK-Studie diejenigen Patienten, die den Effekt beim Gesamtüberleben getragen haben. Ich habe mich gefragt, ob es diese Patienten heutzutage in der Versorgungsrealität noch gibt bzw. ob sie noch für Atezolizumab infrage kommen, weil sie ja dann in der Regel in der ersten Linie das Pembrolizumab bekommen. Oder wie verstehe ich das?

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

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Dazu muss ich leider sagen, dass zwar eine Entwicklung da ist, aber dass momentan die Anzahl der Patienten mit Lungenkarzinom, die prozentual eine PD-L1-Expression bestimmt bekommen, gerade bei uns in der Registerstudie, in der CRISP-Studie, erst auf etwas über 45 Prozent angestiegen ist. Leider sind wir da noch nicht. Wir hatten bei den Mutationsanalysen genau das gleiche Problem. Das setzt sich erst ganz langsam durch, und hinterher gibt es immer noch eine Gruppe von Patienten, bei denen es einfach doch nicht gemacht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Kaiser, dann Frau Teupen, dann Herr Köhler, Patientenvertretung. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich gehe noch ganz kurz auf die Diskussion um den PD-L1-Status ein und sage dann vielleicht noch zwei, drei Worte – aus meiner Sicht gibt es da weniger Diskussion – zum Datenschnitt. Ich möchte nur auf ein paar Dinge aufmerksam machen, die in Ihrer Stellungnahme stehen, damit sie nicht so stehen bleiben. Anschließend würde ich gern auf die POPLAR-Studie eingehen und danach fragen, was eigentlich mit dieser von Ihnen nach wie vor nicht vorgelegten Studie ist.

Der erste Punkt zu der PD-L1-Expression: Wenn Ihr Argument ist, auch Patienten mit einem niedrigen PD-L1-Status hätten einen Vorteil, dann passt das nicht zu Ihrem Argument, dass sich in der Folgepopulation ein anderes Verhältnis von niedriger und hoher PD-L1-Expression zeigt und dadurch jetzt plötzlich ein Vorteil nicht mehr sichtbar wäre. Entweder gibt es diesen Vorteil, oder es gibt ihn nicht. Dann kann dieses veränderte Verhältnis, das übrigens nur marginal ist, daran auch nichts bewirken.

Bei dem Punkt, den Sie gerade in der Einleitung ansprachen, dass die EMA und die FDA primär auf diese Daten eingegangen seien, müssen Sie natürlich ein bisschen aufpassen, dass Sie den Zulassungsbehörden nicht hellseherische Fähigkeiten zubilligen, weswegen eine Entscheidung für diesen ersten Datenschnitt getroffen worden sei. Im FDA-Verfahren hatten Sie den ersten Datenschnitt noch gar nicht durchgeführt. Wie soll also die Zulassungsbehörde den zweiten Datenschnitt heranziehen? Außerdem haben Sie im zweiten Zulassungsverfahren bei der EMA nur den ersten Datenschnitt eingereicht, nicht aber den zweiten. Wie soll die Zulassungsbehörde diesen Datenschnitt heranziehen? Ganz im Gegenteil steht im EPAR, dass jetzt geplant ist, diesen zweiten Datenschnitt auszuwerten und dann heranzuziehen. Das kann man im EPAR nachlesen. Insofern muss man ein bisschen aufpassen mit der Begründung, die Zulassungsbehörden hätten das so gemacht, wenn sie den zweiten Datenschnitt gar nicht hatten. Diesen zweiten Datenschnitt gibt es natürlich jetzt hier.

Ihre Argumentation bezüglich der Akkumulation des Wissens ist ebenfalls widersprüchlich. Sie akkumulieren das Wissen nicht nur bei den unerwünschten Ereignissen, sondern auch bei allen anderen Endpunkten. Es geht hier auch nicht um die Frage, weil das ein wenig durchklang, ob man mit Atezolizumab behandeln sollte oder vielleicht sogar dürfe, abhängig von dem jeweiligen PD-L1-Status, ja oder nein. Aus unserer Sicht gibt es auch einen Zusatznutzen für den Patienten mit geringem PD-L1-Status. Er ist eben an dieser Stelle nur anders ausgeprägt. Aber dieser zweite Datenschnitt hat natürlich ein ganz anderes Wissen akkumuliert und ist auch wichtig.

Der letzte Punkt vielleicht zu diesem Datenschnitt: Eine konkrete Auswertung dazu, welche Bedeutung das hat und ob es eine Übertragbarkeit auch der Folgepopulation auf die andere Population gibt, die Sie ausgewertet haben, macht man natürlich nicht mit einem einfachen Bildervergleich, so wie Sie das gemacht haben – Sie haben zwei Bildchen dargestellt und dann gesagt, die eine Kurve läuft anders als die andere –, sondern selbstverständlich mit einem entsprechenden statistischen Test, einem Interaktionstest. Führen Sie den Interaktionstest durch, gibt es keine signifikante Interaktion. Insofern gibt es überhaupt kein Argument dafür, diese beiden Populationen nicht zusammenzuwerfen. Sie wi-

dersprächen sich schon sehr stark, wenn Sie sagten, diese Ergebnisse unterschieden sich, sofern Sie das ohne Interaktionstest machten, aber an anderer Stelle hier mit Interaktionstests für die Subgruppenergebnisse anders argumentierten. Das, was Sie hier zu dem zweiten Datenschnitt gemacht haben, ist also in sich vollkommen widersprüchlich.

Ich frage mich aber trotzdem nach wie vor, warum Sie die POPLAR-Studie nicht herangezogen haben. Das ist ja eine Studie aus der Phase II, etwa 20 Prozent der gesamten relevanten Population. Ihr Zulassungsdossier, so man den Ausführungen aus dem EPAR folgen und glauben kann, haben Sie ja primär mit der POPLAR-Studie gemacht und die OAK-Daten erst später eingereicht. Also haben Sie eigentlich gedacht, Sie könnten eine Zulassung auch mit der POPLAR-Studie bekommen.

Ihr Argument in den Stellungnahmen und im Dossier ist, dass das nicht die kommerzielle Formulierung sei. Im EPAR steht: In beiden Studien, POPLAR und OAK, wurde nicht die kommerzielle Formulierung verwendet. Bei beiden Formulierungen wird nicht davon ausgegangen, dass es einen relevanten Unterschied zu dem gibt, was jetzt die kommerzielle Formulierung ist. Warum ziehen Sie die OAK-Studie heran, aber die POPLAR-Studie nicht? Entweder sagen Sie, die kommerzielle Formulierung muss verwendet worden sein – gut, dann müsste man sagen, Sie haben keine relevante Studie –, oder Sie sagen, ich nehme die Studien, die gemäß der Einschätzung der Zulassungsbehörden bezüglich ihrer Formulierung angemessen nahe an der kommerziellen Formulierung ist; das ist ja keine Besonderheit bei Ihrem Zulassungsverfahren hier. Dann müssten Sie natürlich beide Studien heranziehen. Mir ist also nicht klar geworden, warum Sie da so widersprüchlich argumentieren.

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das war eine ganze Serie von Punkten. Ich versuche, zwei davon aufzunehmen.

Zu der Frage mit den anderen Endpunkten: Roche vertritt an dieser Stelle immer eine ähnliche Auffassung, dass die Präspezifikation im Protokoll für uns ein wichtiges Gut für eine gut gemachte Studie ist und dass wir uns daran halten sollten. Nun gibt es aus unserer Sicht zwei Ausnahmen. Das eine ist Overall Survival, wobei sie Gott sei Dank für den Patienten eine Therapiesequenz ist, bevor der Patient verstirbt. Das wäre die eine Ausnahme. Die andere Ausnahme ist für uns die Verträglichkeit, hinsichtlich derer, wie Sie, Herr Kaiser, ja auch wissen, ganz anders ausgewertet wird: Während die anderen Wirksamkeitsendpunkte als „as randomized“ ausgewertet werden, wird die Verträglichkeit als „as treated“ ausgewertet. Insofern sind es für uns zwei verschiedene Paar Schuhe, die keine Irreführung darstellen, sondern für uns konsistent sind; sagen wir es einmal so.

Der zweite Punkt bezog sich auf den PD-L1-Status, wobei Ihr Argument war, wenn ich es richtig verstanden habe, dass in dem zweiten Verlauf die Nuller nicht mehr ganz so gut gelaufen sind. Wir haben versucht darzustellen, dass es aus unserer Sicht vier Gründe gibt; der PD-L1-Status war lediglich einer davon. Die anderen waren das Therapieumfeld – das haben wir meines Erachtens jetzt schon ein paarmal besprochen –, die Dissimilation von Ergebnissen, die in einer offenen Studie natürlich ebenfalls einen Einfluss hat, auch wenn die Studie gut gemacht ist, und als letzter Punkt die unterschiedlichen Follow-up-Zeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht weiter? – Herr Isbary; dann hat Herr Kaiser Nachfragen.

Herr PD Dr. Isbary (Roche): Ich gehe noch einmal kurz auf die POPLAR ein. Es ist unseres Wissens so, dass sich die Formulierung in der POPLAR von der zugelassenen Form unterschieden hat. Unse-

res Wissens ist die zugelassene Form diejenige, die in der OAK und auch in der nach der Mittagspause zu besprechenden Blasenstudie verwendet wurde. Aus diesem Grund haben wir sie nicht gepoolt dargestellt. Wie Sie in Ihrer Bewertung richtig geschrieben haben, sind die Effekte der POPLAR nicht widersprüchlich. Das heißt, wir sehen auch hier einen signifikanten Überlebensvorteil in der ITT-Population. Es sind keine neuen Safety-Signale gefunden worden. Auch das Verträglichkeitsprofil ist genauso positiv im Vergleich zum Docetaxel. Von daher ist es von unserer Seite her ein konservatives Vorgehen gewesen, dass wir sie nicht gepoolt dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Gut. – Ich zitiere nur kurz aus dem EPAR:

The formulation of atezolizumab finished product as presented in this application is not the same as the one which has been used in the clinical studies.
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/004143/WC500235780.pdf

Das bezieht sich auf alle klinischen Studien einschließlich der OAK-Studie. Das ist also keine Erfindung von mir. Das kann man auch daran ablesen, wie die Studien durchgeführt worden sind.

Das ist aber auch eine Schattendiskussion. Selbstverständlich ist das, was in der POPLAR-Studie, in der Phase-II-Studie, gemacht worden ist, auch an anderen Stellen in Phase-II-Studien gemacht worden. Sie haben da die gleiche Dosierung. Es ist mir völlig unklar, warum Sie sie nicht dargestellt haben, und es ist auch widersprüchlich zu vielen anderen Verfahren, in denen Sie selbstverständlich Phase-II-Studien ebenfalls herangezogen haben, zum Beispiel bei Pertuzumab. Es gibt also überhaupt keinen Grund, diese Studie nicht heranzuziehen. Nun kann man diskutieren: Welche Bedeutung hat die Studie? Das ist aber jetzt gerade nicht mein Thema; denn Sie haben die Daten vorenthalten. Das, was Sie geliefert haben, sind rudimentäre Daten aus dem Studienbericht. Sie sind aber eben nur zum Teil zu verwenden.

Zu Ihrer Argumentation mit den Nebenwirkungen mit „as treated“ oder nicht: Sie haben hier praktisch die gleiche Population ausgewertet; das haben Sie doch in Ihrem Studienbericht drin. Das ist doch kein Argument dafür, dass Sie hier die UE-Daten nehmen. Das bleibt also nach wie vor vollkommen widersprüchlich. Die unterschiedliche Beobachtungszeit, der Effekt auf die Mortalität, passiert innerhalb der ersten zehn, zwölf, 15 Monate. Hier haben Sie eine völlig gleiche Beobachtungsdauer und Menge für die beiden Populationen. Sie sehen keine Interaktion zwischen der ersten und der zweiten Population. Diese beiden Populationen nicht zusammenzuführen, bräche, wenn man sie überhaupt zusammenführen müsste, mit grundsätzlichen statistischen Prinzipien.

Was Sie gemacht haben, war ja nicht, dass Sie eine erste Hypothese formuliert haben und sich hinterher die Frage stellt, ob Sie die zweite heranzuführen sollen. Was Sie machen, ist Folgendes: Sie haben eine erste Hypothese formuliert. Dann haben Sie die Hypothese mit einem Amendment umformuliert, und zwar unmittelbar nach Rekrutierungsende des ersten. Wenn es überhaupt eine Verzerrung gibt, dann dadurch, dass Sie, nachdem die Patienten ein Jahr lang behandelt worden sind, wieder auf Ihre Ursprungshypothese zurückgegangen sind. Im Wissen dessen, was mit den Daten ist, ändern Sie nochmals die Hypothese. Die Patienten sind schon ein Jahr lang behandelt worden, und Sie gehen von 1.200 auf 800 Patienten zurück. Das ist ein wesentlicher Eingriff. Der Rückfall von der zweiten Hypothese mit den 1.200 Patienten, die noch völlig unverzerrt war, nach einem Jahr Behandlung, sodass in der offenen Studie die Patienten, die Ärzte und vielleicht auch Sie schon etwas wissen können, auf die 800 Patienten ist ein ganz wesentliches Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich möchte nur ganz kurz antworten, weil ich glaube, dass wir das jetzt hinlänglich besprochen haben. Wir haben nicht in die Daten geschaut – dies hat Ihre Frage ein wenig suggeriert –, wir haben nicht in Kenntnis der Daten irgendetwas entschieden. Entschieden wurde aufgrund der Ergebnisse einer dritten Studie; das ist lege artis. Diese Studie war die POPLAR-Studie. Dass man in einem sich wandelnden Therapieumfeld neue Hypothesen generiert oder Hypothesen anpasst, ist für mich kein Einfluss einer Verzerrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich mache es dann auch nur ganz kurz: Ich habe Ihnen das nicht unterstellt. Nur ist Ihr Argument, weil die Hypothese gewechselt worden sei, könnte in einer offenen Studie Verzerrung hineingebracht worden sein. Darauf antworte ich Ihnen: Ein Jahr später ist dieses verzerrende Element, wenn überhaupt, nur größer, indem Sie wieder zurückgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Unser Argument ist, dass sich über das Auslesen der POPLAR-Daten und die Publikation der POPLAR-Daten die Sicht auf die Dinge in einer offenen Studie ändert. Es ging nicht darum, dass das Amendment verzerrt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Chlistalla.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich möchte noch einmal auf die POPLAR-Studie bzw. auf die Nichtdarstellung – wir haben sie ja nur in Modul 5 dargestellt – eingehen. Wir werden mit unserer regulatorischen Abteilung noch einmal Rücksprache halten, ob das im EPAR absolut korrekt dargestellt worden ist, weil sich die Formulierungsveränderungen von POPLAR eigentlich auf die zugelassene Indikation beziehen; nicht, dass da ein Lapsus vorgefallen ist.

Was hier jetzt aber mitschwingt, was ich zwischen den Zeilen heraushöre, geht ein bisschen in Richtung Unvollständigkeit. Wir wollten uns hier eigentlich absolut korrekt verhalten und eben die Daten mit der zugelassenen Formulierung verwenden. Die POPLAR-Daten gehen ja genau in die identische Richtung. Wenn es gewollt wird, können wir sehr schnell die gepoolten Daten – ich schlage vor, basierend auf dem ersten Datenschnitt – nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, dann Herr Köhler, beide von der Patientenvertretung.

Frau Teupen: Es hat sich erledigt. Die Fragen wurden bereits beantwortet.

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

Herr Köhler: Auf wie vielen Patientendaten beruhen denn die umstrittenen PD-L1-Grenzwerte derzeit? Ich frage dies, weil Sie auf eine Zeitspanne von zwei Jahren verweisen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Inzwischen gibt es weit über 10.000 Daten dazu. CRISP analysiert zum Beispiel bisher unabhängig in Deutschland. Ich glaube schon, dass wir Daten bekommen; aber die Daten werden nicht besser. Unsere Problematik ist, dass wir Patienten sehen, die diese Expression formal nicht haben, vom Pathologen als unter 1 Prozent beschrieben worden sind, und wir

bei ihnen Ansprechen sehen. Die Fragen lauten: Wie kommen wir an diese Gruppe heran, um zu differenzieren? Können wir es vorher erkennen, ist der Marker nicht gut? Welchen anderen Marker können wir nutzen? Deshalb kommt unsere Vorsicht da hinein.

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

Frau Dr. Schwalm: Ich habe noch eine Frage zu den Testverfahren. In der Stellungnahme wurden von MSD die Anteile für Patienten mit hohem und mit niedrigem PD-L1-Status nachgereicht bzw. eingereicht. Diese Daten beruhen auf den klinischen Studien zu Pembrolizumab. Soweit ich das sehe, werden diese Tests jeweils sehr spezifisch mit dem Arzneimittel angewendet. Das heißt, es werden zum Teil in Abhängigkeit von dem Arzneimittel unterschiedliche Tests angewendet. Meine Frage an die Praktiker lautet: Ist das tatsächlich so? Wie vergleichbar sind dann die Testergebnisse, wenn jeweils unterschiedliche Testverfahren angewendet werden, um diesen PD-L1-Status festzustellen?

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

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Das ist in der Tat ein wichtiger Punkt. Das war am Anfang bei der Bestimmung auch ein ausgeprägter Diskussionspunkt der einzelnen Pathologen. Hier gibt es jetzt aber eine sehr gute Initiative der Deutschen Gesellschaft für Pathologie zu einer Harmonisierung dieser PD-L1-Expression, was natürlich für die First-Line absolut wichtig ist.

Nur ganz kurz sei zu Pembrolizumab Folgendes erwähnt: Da ist leider das Problem, dass wir die Daten für diejenigen Patienten überhaupt nicht haben, die null Expression hatten. Da sind in die Studien nur Patienten hineingenommen worden, die mindestens 1 Prozent Expression hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich will nur kurz noch etwas zu dem Thema POPLAR-Studie sagen, weil Sie sagten, Sie hätten die Daten, weil Sie die Studie in Modul 5 vorgelegt hätten. Das ist nicht korrekt. Sie haben einen Studienbericht dazu vorgelegt, der wesentliche Auswertungen nicht enthielt. Ansonsten hätte man diese Studie ja irgendwie heranziehen können.

Noch ein Hinweis, weil Sie gerade sagen, es könnte jetzt der Eindruck von so etwas wie Unvollständigkeit entstehen: Auf Seite 70 unserer Dossierbewertung weisen wir darauf hin, dass Ihr Pool unvollständig war. Mein Punkt ist folgender: Sie haben es im Stellungnahmeverfahren nicht nachgereicht. Im Gegensatz dazu haben Sie auf eine andere Sache reagiert. Sie haben bei der OAK-Studie entsprechende Nachauswertungen zu den immunvermittelten UE eingereicht, die ja auch fehlten, auf die wir ebenfalls hingewiesen hatten. Weder ist das hier jetzt eine Neuigkeit, noch lagen die Daten zu der POPLAR-Studie in Ihrem Dossier so vor, wie man sie hätte verwenden können. Es geht natürlich, wenn überhaupt, nicht darum, dass Sie nur irgendeine Zusammenfassung machen, sondern um die Daten der POPLAR-Studie. Die Bewertung der Einzelstudien muss man schließlich selber machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chlistalla.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Wir haben über die Rationale, sie nicht einzureichen, gesprochen. Die Frage ist jetzt: Ist es gewünscht, dass wir die POPLAR-Studiendaten und auch die entsprechend gepoolten Analysen nachreichen, trotz der formell unterschiedlichen Medikation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir werden das nach dieser Anhörung beraten und uns dann heute noch bei Ihnen melden. Okay? – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Eine Frage habe ich noch. Uns ist bezüglich der OAK-Studie eine Diskrepanz zwischen EPAR und Ihrem Dossier aufgefallen. Es heißt im EPAR, dass in der OAK-Studie die Hälfte der Patienten ALK-positiv gewesen sei. Darauf wird in einer Tabelle und auch im Text eingegangen. Wir konnten uns das nicht so ganz erklären. In Ihrem Dossier steht, dass es nur zwei Patienten waren, die ALK-positiv sind. Können Sie das kurz aufklären, bitte?

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

Herr Dr. Köhler (Roche): Wir hatten vorhin schon im Rahmen der POPLAR-Diskussion über mögliche Fehler am EPAR gesprochen; denn diese ALK-Positivitätsrate, die Sie gerade genannt haben, ist uns auch aufgefallen. Das scheint ein Fehler im EPAR zu sein. Da ist anscheinend eine Tabellenzeile verrutscht, sodass die 47 Prozent positiv eigentlich die Ungetesteten sind. Wir haben auch an die EMA zurückgemeldet, dass da ein Fehler vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Das ist wichtig. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Falls es für Ihre Entscheidungsfindung bezüglich der POPLAR-Studie hilft: Die Studie ist im *The Lancet* publiziert worden – das ist für uns das zweitangesehenste Periodikum nach *New England Journal of Medicine* –; das ist peer-reviewed. Wir halten es schon für sehr relevant, ob es zwei Studien gibt oder nur eine, egal wie das Ergebnis ausgeht. Wir würden uns freuen, wenn wir in vielen Verfahren zwei Studien hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Herr Lack.

Herr Lack: Ich will auch noch einmal von unserer Seite etwas zu der eindeutigen Kritik sagen: Umso wichtiger ist, dass die Studie eingereicht wird, und zwar vollständig. Uns ist vollkommen unklar, warum sie nicht im Dossier eingereicht wurde und warum sie nicht im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens eingereicht wurde. Es ist nicht nachvollziehbar. Sie lassen es nicht zu, dass der G-BA letztendlich entscheidet, ob die Ergebnisse relevant sind oder nicht. Das ist ein sehr wichtiger Kritikpunkt unsererseits.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Chlistalla.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Ich wiederhole, dass wir uns hier wahrscheinlich päpstlicher als der Papst verhalten wollten und das aufgrund der unterschiedlichen Formulierungen nicht gemacht haben. Das Angebot steht: Wenn es seitens des G-BA gewünscht ist, können wir es nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Die Birne ist jetzt auch geschält, um es im Rheinischen auszudrücken. Wenn die Doktoren sagen, man sollte dem G-BA jedenfalls die Möglichkeit geben, und wenn die Kliniker das sagen, dann wäre uns sehr daran gelegen – da brauchen wir jetzt nicht noch eine Verschweigungsfrist zu haben –, dass Sie versuchen, das entsprechend aufzubereiten und die Unterlagen vorzulegen. Von den tendenziellen Aussagen spricht ja bei dem, was man so gesehen hat, eigentlich auch nichts dagegen; das wird die Welt nicht auf den Kopf stellen. Hinsichtlich der Frage, ob das vom Label umfasst ist oder nicht, können wir uns dann hier auch ein Bild machen. Es könnte sicherlich helfen. – Jetzt Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Damit da nicht erneut ein Missverständnis aufkommt: Es geht um die Auswertung der POPLAR-Studie und nicht alleine um eine Zusammenfassung der Daten der POPLAR-Studie mit dem von Ihnen als relevant erachteten ersten Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ich will mich nicht in diesen heißen Schlagabtausch der Statistiker einmischen. Ich will als banaler Kliniker einfach nur sagen: Für mich ist klar, die ITT-Population der OAK-Studie waren diese 850 Patienten. Das ist auch publiziert. Wenn ich dann sehe, dass fast doppelt so viele Patienten – die Patienten, die in dem zweiten Teil dazugekommen sind – hinterher die Möglichkeit hatten, auf einen Immun-Checkpoint-Inhibitor umzusteigen, so ist das ein Verzerrungspotenzial, also das, was ich immer in den IQWiG-Berichten so schön als Begriff finde, oder das, was wir in der Statistik Bias nennen. Insofern ist das ein Verzerrungspotenzial.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich erkläre es Ihnen gerne noch einmal: Hier geht es weniger um Verzerrung, sondern um Übertragbarkeit. Die Frage – so formuliert es ja auch die Firma Roche – ist: Sind hier nicht eigentlich andere Fragen untersucht worden, das, was von der GKV dazu angeführt wurde: Ist denn das, was später gemacht worden ist, eigentlich näher an dem, wie es heutzutage ist? – Ja, selbstverständlich ist das näher dran. Das heißt, das ganze Argument – das ist möglicherweise ein Problem; Sie haben es Verzerrung genannt, aber man sollte es hier eher Übertragbarkeit nennen, was aber jetzt hier nur eine Begriffskleinigkeit ist – geht dann eher in die Richtung: Ist denn eigentlich nun der zweite Teil besser verwendbar? – Dazu sage ich: Das macht man nicht, indem man Bildchen vergleicht, so wie es die Firma gemacht hat, sondern indem man Effekte zwischen zwei Populationen mit statistischen Tests angemessen analysiert, wie es sonst auch gemacht wird, und es zeigt sich, dass hier keine Interaktion vorliegt. Also spricht überhaupt nichts dagegen, diese Populationen gemeinsam in einem Datenschnitt auszuwerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer, lassen Sie es heraus. Man muss sich doch wehren können.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Danke für die Möglichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich merke das doch; wir kennen uns ja lange genug. Sie sind doch kurz vorm Explodieren.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich spare noch Kräfte für heute Nachmittag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, vor dem Mittagessen muss das alles heraus.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Wie wir versucht haben zu sagen, gibt es Umstände im Umfeld. Das haben wir jetzt mehrfach betont. Ein Interaktionstest – das wissen Sie selber – hat relativ wenig Power, sodass er oft auch nicht anschlägt. Insofern ist nicht in jedem Fall der Interaktionstest das Maß aller Dinge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser, darauf sagen Sie jetzt nichts mehr; sonst braucht Herr Knoerzer eine Beruhigungstablette, und die haben wir im Moment nicht greifbar.

Sie liefern also noch nach, und anschließend schauen wir uns das an. Dann sehen wir auch, was den aktuellen Therapiestand und den Vergleich zum aktuellen Therapiestand am besten abbildet, was Nivolumab da noch zu bewirken vermag oder nicht – das ist wohl der Unterschied, den wir auch jetzt bei den zweckmäßigen Vergleichstherapien haben –, und dann sehen wir das. – Weitere Fragen jetzt bitte! – Keine. Gut. Dann sind wir damit durch.

Wir können leider, wie mir eben gesagt wurde, die nächste Anhörung jetzt nicht machen, weil dazu noch ein anderer Experte kommt, der eben erst für 13 Uhr bestellt worden ist. Der ist, glaube ich, noch nicht vor der Haustür. Wenn er da wäre, würden wir es sofort fortsetzen.

Ich gebe Ihnen jetzt einfach die Gelegenheit, aus Ihrer Sicht die Dinge zum nicht-kleinzelligen Lungen-Ca zusammenfassend darzustellen. Wenn wir den Kollegen, der sich im Bereich des Urothelkarzinoms auskennt, zufällig vor der Tür fänden, würde man das auch noch machen. Wenn er aber nicht da ist, dann schauen wir mal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Kollege kommt aus Berlin. Die Wahrscheinlichkeit ist nicht hoch, dass er schon da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. Dann machen wir eine Pause, und Sie bekommen halt einen Kaffee. – Bitte schön, Herr Chlistalla.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Vielen Dank für die Möglichkeit zusammenzufassen. – Wir haben mitgenommen, dass wir den kompletten POPLAR-Datensatz nachreichen werden. Wir hatten einen Austausch an Argumenten über den idealen Datenschnitt hinsichtlich der OAK-Studie. Letztendlich ist es wichtig, da im Hinterkopf zu behalten, dass die Überlebenssignale sich nicht wesentlich voneinander unterscheiden.

Was in der zu beurteilenden Indikation vorliegt, sind definitiv eine und mit der Nachreichung auch eine zweite Studie, die einen Überlebensvorteil in der Gesamtpopulation zeigt, unabhängig von der Histologie und dem PD-L1-Expressionsstatus, und dies einhergehend mit substanziellen Verbesserungen bei der Verträglichkeit sowie der Morbidität und der Lebensqualität. – Hiermit bedanke ich mich für diese Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich bedanke mich an dieser Stelle vorläufig. Wir machen ja nachher in fast identischer Besetzung weiter.

Ich bitte darum, dass Sie schon zehn Minuten vorher greifbar sind, sodass wir die nächste Anhörung, sobald der Kamerad auftaucht und wir ihn festhalten werden, vielleicht schon kurz vor 13 Uhr beginnen können. – Wir unterbrechen die Sitzung bis 12.50 Uhr. – Danke schön und guten Appetit.

Schluss der Anhörung: 11.40 Uhr