

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Atezolizumab (Urothelkarzinom)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Februar 2018
von 12.49 Uhr bis 13.21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Ebner
Frau Dr. Kupas

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

Frau Darowski
Frau Dr. Senin

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

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

Frau Dr. Sahakyan
Herr Weissflog

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

Herr Dr. Buhck
Herr Dr. Chlistalla
Herr Hildebrandt
Herr Dr. Knoerzer

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Miller

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

Frau Melchior
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12.49 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen in fast gleicher Besetzung wie eben. Trotzdem der ganze Klumpatsch für das Protokoll noch einmal: Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Anhörung im Rahmen der frühen Nutzenbewertung zu Atezolizumab, dieses Mal nicht in der Behandlung von NSCLC wie eben, sondern zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. Basis unseres heutigen Anhörungstermins ist die Ihnen bekannte Dossierbewertung des IQWiG vom 22. Dezember 2017.

Zu dieser Dossierbewertung haben zum einen Roche Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Urologie sowie die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Stellung genommen, dann MSD Sharp & Dohme, Bristol-Myers Squibb, Medac, Lilly und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen: Herr Dr. Chlistalla für Roche ist immer noch da – ich habe Sie schon gesehen –; dann ist Herr Dr. Buhck für Roche Pharma eingetroffen, ferner ist jetzt Herr Hildebrandt da – jawohl –, und Herr Dr. Knoerzer ist weiterhin da. Eine weitere Studie kann ja nur die Aussagewahrscheinlichkeit erhöhen, wenn sie gleichgerichtete Tendenzen hat. Insofern sehen wir es positiv. Das ist aber keine vorweggenommene Würdigung.

Ich begrüße des Weiteren Herrn Ebner von Bristol – ja –, dann Frau Dr. Kupas von Bristol – sie ist auch noch wohlgelaunt da –, ebenso Herrn Dr. Wörmann, der ebenfalls noch wohlgelaunt da ist. Ich begrüße weiter Herrn Professor Miller, neu und unverbraucht – jawohl, herzlich willkommen –, dann Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von Medac – ja –, weiter Herrn Weissflog von MSD Sharp & Dohme und Frau Dr. Sahakyan von MSD – ja – und schließlich Frau Melchior und Herrn Dr. Werner vom vfa. Alle sind anwesend. Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe dem pU wieder die Möglichkeit, einleitend einige Bewertungen aus seiner Sicht abzugeben. Hier haben wir wieder die Fragestellung, die wir eben diskutierten: Welchen Stellenwert sehen wir in diesem Anwendungsgebiet in der Erstlinientherapie auch im Hinblick auf die abweichenden Voten innerhalb der EMA zum Nutzen-Risiko-Verhältnis? Ferner ist eine wichtige Frage: Ist in der Zweitlinientherapie die gesamte Studienpopulation oder nur die zulassungskonform behandelte Teilpopulation zu betrachten? Wie ist die Aussagekraft der vorliegenden Evidenz gegebenenfalls auch im Vergleich zu kürzlich durchgeführten Bewertungen im Anwendungsgebiet einzuschätzen? Da werden wir uns sicherlich über die eine oder andere methodische Fragestellung unterhalten müssen. – Herr Chlistalla, Sie haben erneut das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich bedanke mich erneut für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte sprechen zu dürfen. Ich möchte wiederum die Kollegen kurz vorstellen: Ganz zu meiner Linken sitzt Herr Hildebrandt; er vertritt die Abteilung Market Access. Direkt zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Buhck; er vertritt die medizinische Abteilung. Herr Dr. Knoerzer ist wohlbekannt; er ist der Vertreter der Statistik und Epidemiologie. Ich bin nach wie vor der Medizinische Leiter der Hämatonkologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist erstaunlich, dass sich während der Mittagspause nichts verändert hat.

(Heiterkeit)

Pharmaunternehmen sind ja doch relativ schnelllebig. Wir nehmen das mit Befriedigung zur Kenntnis. – Herzlichen Glückwunsch!

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Uns beruhigt die Stabilität auch. – Ich möchte ganz kurz das Zitat von Herrn Dr. Kaiser aus dem EPAR von heute Vormittag noch einmal aufgreifen. Das hat uns ein bisschen verwirrt. Es ist aus der Sektion 2.4.4., Klinische Pharmakologie, Discussion on clinical pharmacology, entnommen worden und bezieht sich sehr wohl nur auf die Phase-I-/Phase-II-Studien. Später folgt die Tabelle 12, aus der klar hervorgeht, dass OAK und die kommerzielle Ware ein und dasselbe ist, sodass unsere Argumentation, weswegen wir POPLAR initial nicht eingebracht haben, sehr wohl stimmig ist. Basierend auf der Diskussion von heute Vormittag werden wir aber POPLAR komplett einbringen. Ich wollte das nur richtigstellen.

Jetzt geht es weiter zum Urothelkarzinom. Basierend auf den Studien IMvigor-210- und 211, wurde Atezolizumab von der EMA im September 2017 in der Erstlinientherapie bei Cisplatin-Unverträglichkeit sowie in der Zweitlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms zugelassen. Hierbei handelt es sich um eine Indikation mit ausgeprägt hohem therapeutischem Bedarf, da sich der Therapiestandard seit Jahrzehnten nicht über Chemotherapien hinaus entwickelt hatte. Diese gehen mit erheblichen belastenden Nebenwirkungen einher.

In der Erstlinientherapie liegt zur Beurteilung die nicht randomisierte Kohorte der IMvigor-210-Studie vor. Der im Dossier vorgelegte historische Vergleich zeigt, dass Atezolizumab im Gesamtüberleben mit 15,9 Monaten einen neuen, bisher unter keiner Therapie erreichten Meilenstein setzt. Zum Beispiel gegenüber der diesbezüglich wichtigsten Untersuchung, der EORTC-Studie von De Santis et. al., entspricht dies einer Reduktion des Sterberisikos um 42 Prozent. Diese Studie hat den für diese Patienten relevanten Behandlungsstandard von Carboplatin/Gemcitabin in der Kombination maßgeblich etabliert.

Um die Belastbarkeit der Gesamtüberlebensergebnisse des historischen Vergleichs zu überprüfen, hat Roche mit adäquaten Methoden die Real-World-Evidenz über die Veteranendatenbank mit den Resultaten der IMvigor-210-Studie verglichen. Die eingangs angeführten Ergebnisse konnten erhärtet werden. Dieser Überlebensvorteil geht mit einem langfristigen Ansprechen und erheblichen Verträglichkeitsvorteilen, wie im Dossier dargestellt, einher, die sich in dramatischen Effekten zeigen. Die randomisierte Erstlinienstudie IMvigor 130, die Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet mit oder ohne Chemotherapie zur Chemotherapie vergleicht, läuft, und aktuell sind Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Jahr 2020 zu erwarten. In dieser Indikation sehen wir einen Zusatznutzen, basierend auf den deutlichen Vorteilen beim Gesamtüberleben und der Verträglichkeit.

In der Zweitlinientherapie liegt mit der Studie IMvigor 211 bereits eine randomisierte Phase-III-Studie zur Beurteilung vor. Die Roche Pharma AG teilt die Beurteilung des IQWiG eines beträchtlichen Zusatznutzens in der zugelassenen Indikation. Wir sehen hier allerdings bezüglich der Ergebnissicherheit einen Hinweis und keinen Anhaltspunkt.

Das Gesamtüberleben der mit Atezolizumab behandelten Patienten zeigt sich mindestens gleichwertig zu Vinflunin, wobei sich unter längerer Beobachtung die Überlebenskurven zunehmend weiter zugunsten Atezolizumabs trennen. Die Ansprechdauer auf die Behandlung ist unter Atezolizumab deutlich länger als unter Vinflunin. Insbesondere diejenigen Patienten, deren Erkrankung ein objektives Ansprechen zeigt, überleben unter Atezolizumab-Therapie deutlich länger als unter Vinflunin. Wir beobachten hier eine Reduktion des Sterberisikos um 75 Prozent.

Klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile bei Symptomen, zum Beispiel Übelkeit oder Erbrechen sowie Obstipation, sind im Dossier dargestellt, ebenso die Vorteile des erheblich verbes-

serten Verträglichkeitsprofils in fast allen relevanten Kategorien: unerwünschte Ereignisse Grad ≥ 3 , schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sowie die Therapieabbrüche nach unerwünschten Ereignissen.

Basierend auf den beschriebenen Vorteilen in drei von vier Endpunktkategorien, sehen wir in der Zweitlinientherapie den Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Patienten mit Urothelkarzinom ist es wichtig, dass sie mit einem sehr wirksamen und wesentlich weniger belastenden Medikament behandelt werden können. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Frau Teupen, fangen Sie einmal an.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Da zeigen sich für die Skalen des QLQ-C30 wenige Unterschiede signifikanter Art; da gibt es aber auch eine Effektmodifikation. Können Sie aus Ihrer Perspektive sagen, ob das einen Einfluss hat und wie sich der PD-L1-Status auf die Ergebnisse auswirkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Buhck.

Herr Dr. Buhck (Roche): Wir sehen, wie Herr Chlistalla eben einleitend bemerkte, erhebliche Vorteile bei der Verträglichkeit, die sich nicht in signifikante Vorteile bei der Lebensqualität übersetzen. Wir sehen aber sehr wohl in der Lebensqualität auch positive Signale zusätzlich zur Morbidität, in der wir beträchtliche Vorteile zeigen können.

Die Subgruppenbildung, die zu einer differenzierten Bewertung der Lebensqualität und auch der Morbidität geführt hat, ist aus unserer Sicht nicht medizinisch begründbar. Wir würden sie als zufällig einstufen. Wir sehen also hinsichtlich des Geschlechts keinen separaten Nutzen in der Lebensqualität für die Männer und auch keinen separaten Nutzen in der Morbidität für die PD-L1-Expriemierer.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage zur Erstlinie. Da hatten Sie jetzt die Daten nachgereicht zum Vergleich mit den von Ihnen so bezeichneten Real-World-Daten aus der Veterans-Affairs-Studie. Im Dossier hatten Sie auf Vergleichsseite fünf Studien herangezogen. Wieso haben Sie jetzt diese separat ausgewertet und nicht eine Gesamtbetrachtung der Vergleichsseite gemacht?

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Für die Verträglichkeitsendpunkte haben wir es gesamthaft gemacht. Für die Efficacy war es nicht möglich, weil wir sonst die Roche-Studie im Grunde verfünffacht hätten. Dafür gibt es quasi keine wirklichen Tests, sodass man sie Studie für Studie vergleichen kann. – Ich weiß jetzt nicht, ob das Ihre Frage adressiert. Für OS konnten wir das nicht tun; bei Verträglichkeit konnten wir es tun und haben es da gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Das hatte dann, wenn ich es richtig verstehe, rein statistische Gründe, warum Sie es nicht gemacht haben? Man hätte ja auch theoretisch die IMvigor 210 auf der einen Seite und diese jetzt sechs Studien auf der anderen Seite zusammenfassend betrachten und dann eine Gesamtaussage machen können. Oder wäre das nicht möglich gewesen?

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Wir hätten die Raten poolen und dann gegen die IMvigor stellen können. Das haben wir für die Raten ja gemacht; nur geht es für die Hazard-Raten eben nicht. Wir hatten nicht die Plots, um es zu digitalisieren. – Vielleicht hilft das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, reicht das? – Fragen? – Dann Frau Robert, bitte.

Frau Robert: Ich würde gerne an die Frage von Frau Teupen anschließen, was den PD-L1-Status im Allgemeinen im Anwendungsgebiet bei einem Urothelkarzinom betrifft. Im Vergleich zu Lungenkarzinomen scheint es sich hier bei der Wirksamkeit nicht ganz so zu zeigen. Ich möchte gerne wissen, ob das wissenschaftlich schon näher belegt ist und ob es beim Urothelkarzinom schon anerkannte Cut-Off-Werte gibt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich stelle erst einmal den Standard infrage; wir haben es heute Vormittag diskutiert: Wir halten auch die Cut-Offs beim Lungenkarzinom für schwierig. Wir empfinden auch die 5-Prozent-Grenze als schwierig; sogar die 50-Prozent-Grenze kann man infrage stellen.

Wir haben heute Morgen diskutiert, dass der Marker mehrere Probleme hat. Das eine ist: Es ist ein immunhistochemischer Marker. Immunhistochemie heißt, dass es irgendwann eine bildgebende Definition für Positivität gibt. Konkret: Wenn Sie 50.000 Moleküle haben, wird es unter dem Mikroskop noch nicht sichtbar sein; wenn Sie 150.000 Moleküle haben, wird es sichtbar sein. Aber das heißt nicht, dass er negativ ist, wenn er nur 50.000 Moleküle hat, aber eben die Färbung nicht intensiv genug ist, sodass der Pathologe es als solches identifizieren kann.

Das heißt, wir haben ganz grundsätzlich Probleme mit der so scharfen Quantifizierung. Heute Morgen habe ich das als Pseudoschärfe bezeichnet. Diese Einschätzung ändert sich vom Lungenkarzinom zum Blasenkarzinom leider nicht. Wir wären dankbar, wenn wir es hätten. Aber deswegen haben wir solche Probleme, jetzt darauf basierend auch noch eine Subgruppenidentifikation zu machen, zumal der Marker dazu ohnehin etwas unscharf ist. Wenn obendrein auch noch eine Effektmodifikation aufgrund einer so wackligen Basis festgestellt wird, für die wir zudem keine Rationale haben, um zu erklären, warum der Patient mit PD-L1-Expression eine bessere Lebensqualität haben sollte als der andere, dann wird es für uns von der Evidenz her ziemlich dünn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Robert?

Frau Robert: Es ging mir jetzt gar nicht unbedingt um die Effektmodifikation, die sich bei der Lebensqualität zeigt, sondern eher generell darum, ob man sagen kann, dass sich das Urothelkarzinom einfach anders verhält als das Lungenkarzinom, und ob der PD-L1-Status in diesem Anwendungsgebiet grundsätzlich vielleicht weniger relevant sein könnte als in anderen Anwendungsgebieten oder ob das ähnlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein. Die Grunddiskussion, die wir haben, ist beim Blasenkarzinom vielleicht noch unschärfer als beim Lungenkarzinom. Aber die Problematik ist gerade in der Zweitlinientherapie: Wir wissen, dass eine ganze Reihe von Faktoren, zum Beispiel Strahlentherapie und Chemotherapie, die Expression des Markers beeinflussen können. Dazu kommt beim metasta-

sierten Tumor folgende Frage: Was biopsieren Sie? Sie können nicht locker einmal eine Lungenbiopsie machen. Das wäre vielleicht aber wichtig, wenn wir sie gerade treffen wollen. Das heißt, wir haben eine Heterogenität der Expression innerhalb von Tumoren und intraindividuell in unterschiedlichen Metastasen. Wenn wir also jetzt, was häufig passiert, an dem Primärtumor die PD-L1-Expression bestimmen und dann sagen, das ist so gesetzt, dann sind wir nicht völlig sicher, dass die Metastasen alle gleich aussehen würden. Wenn wir fünf dieser Metastasen biopsierten, dann hätten wir unterschiedliche Ergebnisse. Das macht es derart schwierig, diesen Marker überhaupt als Biomarker so als gesetzt zu etablieren. Das macht unsere Problematik aus.

Ich hatte heute Morgen gesagt: Ich glaube nicht, dass wir in zwei Jahren noch allein über PD-L1 als Marker diskutieren werden. Wir brauchen zusätzlich viel schärfere Instrumente, um zu definieren, ob wir wirklich einen guten Biomarker haben oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn ich das richtig im Kopf habe, hatten Sie das heute Morgen ja fast schon mit einer angedeuteten Wette verbunden, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin nicht sicher, ob es klug ist, mit Ihnen zu wetten, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Doch.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das gewinnen Sie. – Okay. Jetzt haben wir Herrn Dr. Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich wollte die gleiche Frage stellen wie Frau Robert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Robert, bitte.

Frau Robert: Ich möchte zu einem anderen Thema wechseln, und zwar auf die Therapie in der Erstlinie. Dort wurde für die Patienten nur mit der Therapie Carboplatin/Gemcitabin verglichen. Ich möchte an dieser Stelle gerne wissen, ob wirklich für alle Patienten die Therapie Carboplatin/Gemcitabin die adäquate Therapie ist – auch vor dem Hintergrund, dass es doch vielleicht Patienten gibt, die nur für eine Monotherapie oder noch nicht einmal für eine Monotherapie infrage kommen, sondern nur für BSC – und inwieweit Sie da sagen können, wie groß dieser Anteil wäre, und möglicherweise auch, welche Faktoren für die Entscheidung eine Rolle spielen, wann welche Therapie infrage kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Aus der zitierten EORTC-Studie, die der wesentliche Komparator ist, wissen wir, dass die Patienten, die einen schlechten Performance-Index haben, am wenigsten von dieser Therapie profitieren und nur noch ein medianes Überleben von 5,5 Monaten entsteht.

Sie haben gefragt, was die Entscheidungskriterien dafür sind, diese Therapie einzusetzen. Der Performance-Status ist sicherlich ein Entscheidungskriterium, aufgrund dessen man sich schwertut, eine solche Therapie anzubieten, weil wir denken, dass umgekehrt der Benefit dafür sehr klein ist. Ansonsten sind diese Entscheidungskriterien, abgesehen von dem, was ich gerade gesagt habe, natürlich immer weich. Das heißt, es gibt kein absolutes Ausschlusskriterium, es gibt kein absolutes Einschlusskriterium.

Die Monotherapie, die Sie angesprochen haben, ist nach den geringen Daten, die wir haben, noch weniger effektiv und ist damit in einer solchen Situation, in der man schon nachdenkt, dem die Kombination aus Gem und Carbo zu geben, eine noch schlechtere Alternative. Das ist in der klinischen Praxis meines Erachtens kein realistischer Weg. Entweder muss man sich aufgrund der Zahlen, die wir gerade diskutiert haben, zu einer solchen Kombinationstherapie entschließen oder dann Best Supportive Care wählen. Im Einzelfall basiert die Entscheidung nicht immer auf ganz harten Fakten, sondern auf einer gemeinsamen individuellen Einschätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann man das dann auch wieder mit dem gleichsetzen, was heute Morgen gesagt worden ist? Da haben wir ja auch bei der Erstlinie gesagt, wenn man die Patienten jenseits zumindest von Performance-Status 2 hat, dann ist wegen des Allgemeinzustandes darüber überhaupt nicht mehr zu diskutieren. – Herr Wörmann, ich spreche Sie an, weil Sie heute Morgen ja dabei waren.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, das kann man so sagen. Aber meines Erachtens bleibt auch das, was wir wohl bei der Pembrolizumab-Anhörung gesagt haben: Grundsätzlich ist die Gruppe derjenigen Patienten, die nicht für eine intensive Chemotherapie geeignet sind, in der Erstlinientherapie nicht klein, gerade beim Urothelkarzinom. Wir haben Patienten, die eine ganze Reihe von Komorbiditäten haben; wir haben eine ganze Reihe von Patienten, die eben nicht für eine Carboplatin/Gemcitabin-Therapie infrage kommen. Anders gesagt: Wir glauben, dass man da auch randomisieren könnte, dass es genug Patienten geben würde. Deswegen ist alles das, was wir hier diskutieren, ein bisschen dünn.

Man muss jetzt als Vergleich die historischen Vergleiche und die verschiedensten Register nehmen, aber ich glaube, dass es von der Zahlenbasis her genug Patienten gäbe, die man randomisieren könnte. Es ist nicht ganz einfach mit einer Vergleichstherapie, weil das Patientenkollektiv heterogen ist; aber für machbar halten wir das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Robert noch einmal und dann Frau Schwalm. Oder hatten Sie sich nicht gemeldet?

Frau Robert: Ich habe noch einmal eine Rückfrage. Wenn jetzt tatsächlich viele Patienten nicht für Carboplatin/Gemcitabin infrage kommen, können Sie dann ungefähr sagen, wie groß der Anteil ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Miller: Hellseherei?

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Das geht in die Richtung. Da kann ich jetzt jede Schätzung von 30 bis 50 Prozent abgeben; das ist völlig willkürlich. Es gibt dazu nach meiner Einschätzung keinerlei Fakten oder Daten. – Oder?

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

Frau Dr. Schwalm: Ich möchte mich da anschließen. Ich habe eine Frage zu der Patientengruppe, die nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet sind, also die erste Gruppe hier in der Erstlinie. Welchen Einfluss hat da die Nierenfunktion?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das beantwortet Herr Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Der Einfluss ist bei den Einschlusskriterien definiert. Wir messen die glomeruläre Filtrationsrate, haben Grenzwerte von 60 oder 40, je nachdem, was man da nimmt. Das ist dabei ein wesentlicher Punkt. Das heißt, es ist sicherlich, wenn man jetzt Häufigkeiten anguckt, durchaus neben dem gerade angesprochenen Performance-Index eines der häufigsten Unterscheidungskriterien. In der EORTC-Studie zeigt sich eben auch: Wenn beide Punkte zusammenkommen, dann ist es prognostisch besonders schlecht für den Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke.

Frau Dr. Schwalm: Vielen Dank. – Zum Hintergrund: Mir geht es darum, dass hier, um die Patientenzahlen zu berechnen, einfach nur versucht wurde, diese Gruppe anhand der Nierenfunktion abzugrenzen. Meine Frage geht noch einmal dahin: Herr Wörmann, Sie hatten gesagt, dass dies nicht unbedingt wenige Patienten sind. Mir geht es ein bisschen um die Größenverhältnisse. Ist diejenige Gruppe, die nicht für Cisplatin geeignet ist, kleiner oder größer als die Gruppe, die eine platinbasierte Chemotherapie bekommt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir bedanken uns für den erneuten Versuch, uns aufs Glatteis zu führen. Das ist zwar wettermäßig angemessen, hilft aber nicht.

(Heiterkeit)

Das Problem ist von unserer Seite aus, die wir hier sitzen: Die Patienten, die wir sehen, sind schon eine Selektion der Patienten. Die Patienten, die in Zentren oder überhaupt zu einer Therapie vorgestellt werden, sind diejenigen, bei denen der Hausarzt oder der behandelnde Arzt vor Ort gesagt hat, ich schlage dich überhaupt vor oder bitte dich, nach Berlin zu fahren oder wer weiß wohin. Wir haben kein flächendeckendes Register, das diese Patienten erfasst. Deswegen würden wir das Glatteis gerne vermeiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er merkt, dass Montag ist; das ist schon gut. Bis Mittwoch läuft er richtig voll zur Form auf. – Fragen? – Bitte schön, Herr Kuhn und dann Frau Robert.

Herr Kuhn: Ich habe noch eine Frage zu den Datenschnitten. Wir haben gerade beim Nichtkleinzeller diskutiert, dass nur der erste Datenschnitt präspezifiziert war. Nun haben Sie in Ihrem Anfangsstatement darauf hingewiesen, dass sich in den hinteren Datenschnitten die OS-Kurven weiter trennen würden. Daher gehe ich davon aus, dass hierbei der hintere Datenschnitt präspezifiziert war. Andernfalls käme mir das in der Argumentation etwas inkonsistent vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Da haben Sie recht: Das wäre auch inkonsistent. Was Sie da sehen, ist die Kurve, die sich vor dem Datenschnitt differenziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Robert, Herr Vervölgyi.

Frau Robert: Ich würde gerne etwas in Bezug auf den Stellenwert der sämtlichen neuen Therapien fragen. Wir haben jetzt drei Therapien, Nivolumab, Atezolizumab und Pembrolizumab. Können Sie sagen, welche Therapie an der Stelle zu bevorzugen ist, auch vor dem Hintergrund, dass Atezolizumab im Vergleich zu Pembrolizumab zum Beispiel in der Second Line keinen OS-Vorteil hat, keinen PFS-Vorteil, sogar eher zwei Monate weniger PFS, und auch keinen Vorteil beim Ansprechen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz herzlichen Dank für diese Frage. – Wir haben uns lange mit den Daten auseinandergesetzt und haben uns genauso gefragt, was für unsere Leitlinienempfehlung der Standard sein müsste. Wenn man sich die reinen Daten per se anguckte, müsste man sagen: Wir müssten Pembrolizumab empfehlen und Atezolizumab an die zweite Stelle setzen, weil beide deutlich weniger Nebenwirkungen als Chemotherapie hervorrufen – das ist ziemlich dramatisch, wenn das so ist –, aber für das erste Präparat der Overall-Survival-Vorteil da ist.

Das Problem für uns ist: Wenn man sich rein die Patienten anguckt, spürt man das nicht so. Was man sich kritisch angucken muss, ist der Fakt, dass in der Pembrolizumab-Studie die Vergleichstherapie um ziemlich genau einen Monat schlechter gelaufen ist als in allen anderen Studien, dann aber ein Überlebensvorteil herauskommt. Das kann in solchen Studien passieren, aber es ist ein Monat weniger. Das macht aber einen Unterschied aus, um eine Signifikanz zu berechnen. Da wir das so gesehen haben und die Daten schon in relativ großen Studien erhoben sind, aber eben dieser Überlebensvorteil so singulär aussieht, haben wir uns hinsichtlich der Leitlinien im Moment entschieden, diesen Unterschied nicht aus einer einzigen Studie abzuleiten.

Im Moment haben wir den Eindruck, dass sie etwa vergleichbar gut sind, und warten auf einen Head-to-Head-Vergleich, würden aber im Moment nicht aufgrund des numerischen Vorteils trotz Signifikanz einen von den beiden Wirkstoffen vorziehen. Was die Nebenwirkungsspektren angeht, scheinen sie auch nicht deutlich unterschiedlich zu sein. Auch gibt es keine Präferenz, sodass im Moment – so haben wir es auch in der Stellungnahme formuliert – der größte Vorteil für uns darin liegt, dass sie deutlich besser verträglich sind als die Chemotherapie. Im Moment finden wir die Daten nicht ausreichend hart, um das eine gegenüber dem anderen unter den Immuncheckpoint-Inhibitoren vorzuziehen.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage zu der Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben, zu dem, was Sie im Eingangsstatement sagten. Ich habe das so verstanden, dass Sie sagten, sie gingen im hinteren Bereich der Kurve weiter auseinander. Oder sind damit zwei verschiedene Datenschnitte gemeint? Da bin ich jetzt etwas verwirrt.

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Herr Vervölgyi, es ist genau so, wie Sie es verstanden haben: Es ist ein Datenschnitt, und die Kurve trennt sich nach hinten deutlich stärker auf.

Herr Dr. Vervölgyi: Sie zielen also auf den Bereich ungefähr bei Monat 20 ab, da dann nur noch 5 Prozent der Patienten unter Risiko sind, wo die Kurven natürlich sehr unsicher sind. Darauf wollten Sie jetzt gerade mit der Aussage abzielen, dass sie da auseinandergehen, ist das richtig? Habe ich das richtig verstanden?

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

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Sie nehmen jetzt den letzten Punkt. Da sind selbstverständlich extrem wenige Patienten unter Risiko; aber die Kurven trennen sich ja schon vorher auf. Zugegeben: Es wird sukzessive deutlicher, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hildebrandt.

Herr Hildebrandt (Roche): Die Kurven beginnen sich so ungefähr ab dem Monat 6/7 aufzutrennen. Je weiter man nach hinten guckt, desto deutlicher trennen sie sich auf. Ich denke, das ist das, was wir gemeint haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Wobei man natürlich auch sagen muss, dass die Kurven in den ersten fünf Monaten gerade einen umgekehrten Verlauf nehmen. Ab Monat 5 gibt es die Kreuzung; dass sie anschließend auseinandergehen, ist irgendwie klar. Aber auch dann, wenn man den Monat 16 nimmt, sind es nur noch ein Fünftel der Patienten unter Risiko. Diese Aussage hielte ich mindestens für gewagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das stimmt. Die Kurven überkreuzen sich. Vorne ist es nicht günstig für Atezolizumab. Folgendes haben wir versucht zu sagen: In toto, über die ganze Zeit hinweg gesehen, profitieren mehr Patienten unter Atezolizumab als unter der Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Keine mehr? – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich will zu den Überlebenskurvenverläufen und diesem Crossing der Kurven nachfragen. Ich weiß jetzt im Augenblick nicht, wie es mit den Behandlungsdauern in den beiden Armen aussieht. Ist das wie beim Pembrolizumab so gewesen, dass sie unterschiedlich lang zur Anwendung gekommen sind, oder ist es vergleichbar lang gewesen?

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

Herr Dr. Buhck (Roche): Die Behandlungsdauer ist in den Armen etwas unterschiedlich. Die Patienten haben Atezolizumab länger bekommen. Wir sehen das als Ausdruck der besseren Verträglichkeit.

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

Herr Kuhn: Eine kleine Rückfrage: Sie haben die Proportional Hazard Assumption dann aber geprüft, wenn die Kurven sich überkreuzen? Die war okay?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Nein, da hält sie natürlich nicht mehr. Man muss auf die Robustheit des Verfahrens vertrauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar. – Herr Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Ich will zu den unterschiedlich langen Behandlungsdauern nachfragen: Wie weit ging das auseinander? War das ein Monat, waren es zwei Monate? Das hatten Sie nicht gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Buhck.

Herr Dr. Buhck (Roche): Das müsste ich, um es auf den Monat genau beziffern zu können, eben nebenher nachsehen. Ich weiß nicht, ob Sie mit einer anderen Frage weitermachen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wenn es noch eine andere Frage gibt; suchen Sie einmal. – Wer fragt noch etwas? – Es sieht niemand mehr fragebedürftig aus. Was machen wir jetzt? Singen wir ein Lied? – Herr Chlistalla.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Darf ich vorschlagen, dass wir diese Daten nachliefern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Die Daten zur Behandlungsdauer liegen vor, wenn es jetzt darum geht. Es sind drei Monate im Atezolizumab-Arm und 2,1 Monate im Vinflunin-Arm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gut. Keine weiteren Fragen? – Wenn Sie kurz zusammenfassen wollen, bitte.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Wir sind in der überaus kurzen Diskussion ganz kurz darauf eingegangen, dass in der Erstlinie – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn Sie sagen, dass Sie bis auf die Aussagewahrscheinlichkeit das, was das IQWiG gesagt hat, toll finden, was sollen wir dann lange herumdiskutieren? Ich sage das jetzt einfach, weil ich nicht möchte, dass es als kritische Anmerkung stehenbleibt.

– Okay, machen Sie weiter.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Es war positiv gemeint.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das schreiben wir wieder ins Protokoll: Der pharmazeutische Unternehmer lobt die Sachgerechtigkeit und Effizienz der Befragung hier im G-BA.

Herr Dr. Chlistalla (Roche): Für die Erstlinie im Urothelkarzinom sehen wir ein Gesamtüberleben, das im indirekten Vergleich sehr vielversprechend aussieht. Das geht mit erheblichen Verträglichkeitsvorteilen einher. Aktuell erwarten wir Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studie im Jahr 2020. Wir sehen deshalb hier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

In der Zweitlinie liegt die randomisierte Studie vor. Wir sehen ein mindestens gleichwertiges Gesamtüberleben, das mit langen Ansprechdauern und erheblich verbesserter Verträglichkeit sowie erheblich verbesserten Symptomen einhergeht. Hier sehen wir den Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, auch wenn es jetzt mit der Beantwortung der offenen Fragen relativ schnell ging. Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke, dass Sie da waren und uns Rede und Antwort gestanden haben.

Schluss der Anhörung: 13.21 Uhr