

Mündliche Anhörung



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

Wirkstoff: Atezolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Mai 2019
von 10:50 Uhr bis 11:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Kusick

Frau Storck

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Sahakyan

Herr Weißflog

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Buhck

Herr Dr. Daniels-Trautner

Herr Hildebrandt

Herr Marquardt

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie:**

Herr Prof. Dr. Miller

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:50 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA – es wird jetzt auch zunehmend wärmer; wir haben 0,5 Grad Raumtemperaturerhöhung –, schriftliches und mündliches Stellungnahmeverfahren, jetzt hinsichtlich Atezolizumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Urothelkarzinoms. Das hatten wir gerade schon von einem anderen pU auf der Tagesordnung. Auch hier geht es um eine Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse, auch hier ist Basis eine Dossierbewertung des IQWiG vom 27. März 2019, zu der Roche Pharma, die DGHO gemeinsam mit der DGU, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Auch hier muss ich jetzt wieder, obwohl es teilweise redundant ist, die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Deshalb gebe ich auch folgenden Hinweis: Wenn Sie nachher das Wort ergreifen, dann benutzen Sie bitte das Mikrofon und nennen Sie jeweils Ihren Namen sowie entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft.

Hier im Raum müsste von Roche Pharma Herr Dr. Buhck anwesend sein – jawohl; Sie haben ja eben schon gehört, was gelaufen ist, und kennen damit teilweise auch schon die Fragen –, außerdem Herr Dr. Daniels-Trautner, Herr Hildebrandt und Herr Marquardt – jawohl. Weiter ist Herr Professor Miller wieder da, ferner für Bristol Herr Dr. Kusick und Frau Storck, Frau Dr. Sahakyan und Herr Weißflog von MSD und Herr Rasch vom vfa. Somit sind alle anwesend, die gemeldet sind.

Auch hier geht es wieder um die Fragestellung, die wir eben bereits diskutiert haben, wie der Stellenwert von Atezolizumab aktuell in der Erstlinientherapie zu beurteilen ist. Dazu werde ich Herrn Miller wieder fragen, und er wird dazu wahrscheinlich dann auch ausführen. Außerdem geht es um die Frage, inwieweit die Ergebnisse der derzeit laufenden Phase-III-Studie IMvigor130 für das vorliegende Anwendungsgebiet von Relevanz sind, und vor allen Dingen ebenfalls um die Fragestellung, wann hier mit belastbaren Ergebnissen zu rechnen ist.

Zunächst würde ich aber dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur Einführung geben. – Wer macht das? – Herr Hildebrandt, bitte schön.

Herr Hildebrandt (Roche): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die Möglichkeit, ein paar einleitende Worte sprechen zu können. Bevor ich zum eigentlichen Verfahren komme, möchte ich die Gelegenheit nutzen und kurz unser Team vorstellen. Ganz zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Daniels-Trautner; er vertritt den Bereich Market Access bei uns im Haus. Zu meiner Linken sitzt Herr Dr. Buhck; er vertritt die Medizin. Herr Marquardt zu meiner Rechten vertritt die Bereiche Epidemiologie und Statistik. Ich selbst bin Teamleiter im Bereich Nutzenbewertung der Roche Pharma AG und habe auch schon das erste Verfahren im Anwendungsgebiet mit betreut.

Nun zu dem Verfahren, das heute zur Diskussion steht. Atezolizumab wurde, basierend auf der Studie IMvigor210, im September 2017 für die Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms bei Patienten zugelassen, die für eine Behandlung mit Cisplatin ungeeignet sind. Mitte letzten Jahres erfolgte dann die Indikationseinschränkung auf Patienten mit einer PD-L1-Expression auf Immunzellen ≥ 5 Prozent. Diese Indikationseinschränkung ist also die Grundlage des Verfahrens, das wir heute zu diskutieren haben.

Grundlage dieser Indikationseinschränkung wiederum sind Daten aus der noch laufenden Phase-III-Studie IMvigor130, die unter anderem die Monotherapie von Atezolizumab gegenüber einer Chemo-

therapie mit Gemcitabin und Cisplatin bzw. Gemcitabin und Carboplatin bei Cisplatin-Unverträglichkeit vergleicht. Wichtig ist uns hier festzuhalten, dass die Roche Pharma AG die Daten, die die Grundlage dieser Indikationseinschränkung waren, nicht kennt. Noch wichtiger ist uns festzuhalten, dass wir diese Daten auch nicht kennen dürfen, um die Verblindung gegenüber den Daten aufrechtzuerhalten und die in der Studie zu generierende Evidenz nicht zu gefährden.

Erste Daten zum progressionsfreien Überleben aus dieser Studie erwarten wir im dritten Quartal 2019; den finalen Datenschnitt zum Gesamtüberleben erwarten wir im Jahre 2021. Deshalb kann die Grundlage des heute zu diskutierenden Verfahrens nur die aktuell bestverfügbare Evidenz aus der schon bekannten Studie IMvigor210 sein.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet gibt es einen ausgeprägt hohen therapeutischen Bedarf. Bei den zu behandelnden Patienten handelt es sich um schwer kranke Menschen, insbesondere bei Cisplatin-Unverträglichkeit, denen bisher kaum therapeutische Optionen zur Verfügung standen. Die wenigen möglichen Chemotherapieregime gehen mit erheblichen belastenden Nebenwirkungen einher und verlängern das Gesamtüberleben nur moderat. Meines Erachtens kann man sagen, dass sich diese Situation mit der Einführung der Krebsimmuntherapien im Allgemeinen und mit Atezolizumab im Speziellen stark verändert hat.

Die Vorteile in der Verträglichkeit von Atezolizumab gegenüber einer Chemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin sind eindeutig und spiegeln sich datenseitig im von uns vorgelegten historischen Vergleich wider, zum Teil mit dramatischen Effekten. Meines Erachtens hat sich aber nicht nur in Studien, sondern mittlerweile auch im Behandlungsalltag gezeigt, dass die Belastung der Patienten durch die Therapie mit Atezolizumab deutlich geringer ist als die Belastung durch Chemotherapie.

Jedoch zeigen sich nicht nur aufseiten der Verträglichkeit, sondern auch aufseiten der Wirksamkeit klare Vorteile der Therapie mit Atezolizumab. In der Gesamtpopulation von IMvigor210 sowie in allen PD-L1-Teilpopulationen zeigen sich Überlebenszeiten, die länger sind als unter der klassischen Chemotherapie. Aber wirklich beeindruckend sind insbesondere die Daten zu Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben. Ich halte es für wichtig, dies hier nochmals herauszustellen. In IMvigor210 wurde der letzte Patient am 30. März 2015 eingeschlossen, also vor mittlerweile etwas mehr als vier Jahren. Von 119 Patienten, die in der Studie behandelt wurden, zeigten 31 ein Ansprechen, und heute – wie gesagt, vier Jahre später – sind noch 17 dieser Patienten in Remission, zeigen also kein Fortschreiten ihrer Erkrankung. Dementsprechend ist auch die mediane Dauer des Ansprechens nach wie vor nicht erreicht. Meines Erachtens kann man sagen, dass vor der Einführung von Atezolizumab ein solches Szenario unter klassischen Chemotherapien nicht denkbar gewesen wäre.

Wir wissen, dass die Daten einer einarmigen Studie wie IMvigor210 mit Unsicherheiten behaftet sind. Trotzdem hält Roche angesichts der eben beschriebenen klaren Vorteile und positiven Effekte einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen für Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet für folgerichtig, der sich aber, wie gesagt, aktuell nicht eindeutig quantifizieren lässt. Dementsprechend muss es sich um einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen handeln. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Die erste Frage, die wir eben auch schon hatten, geht wieder an Herrn Professor Miller und betrifft den Stellenwert des Präparats in der aktuellen und praktischen Therapie.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Das, was ich vorhin zu Pembrolizumab gesagt habe, kann ich quasi analog für das Atezolizumab sagen: Es gibt zurzeit keine Differenzialindikationskriterien, wann wir das eine und wann wir das andere nehmen, die auf irgendeiner rationalen Datenlage beruhen. Die Entscheidungsfindung richtet sich danach, wie die einzelnen Behandler Erfahrungen mit der einen oder

der anderen Substanz haben. Aber beide Substanzen werden so, wie ich es vorhin auch für das Pembrolizumab gesagt habe, in der klinischen Routine in dieser Indikation eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen! – Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe auch noch einmal eine Frage zu dem indirekten Vergleich und wollte mich versichern, dass ich das nicht falsch verstanden habe. Sie ziehen ja jetzt im Interventions-Arm, wenn ich das richtig verstanden habe, die ursprüngliche Gesamtpopulation heran, schränken also nicht auf die bewertungsrelevante Population ein, also auf die Patienten mit einer PD-L1-Expression von über 5 Prozent. Ist das richtig, und, wenn ja, warum?

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

Herr Hildebrandt (Roche): Ja, das ist richtig. Wir stellen unseren historischen Vergleich auf Basis der Gesamtpopulation an. Bevor ich zur eigentlichen Beantwortung Ihrer Frage komme, sollte man vielleicht noch einmal festhalten, dass wir diese Frage hier diskutieren, weil es eine Indikationseinschränkung der EMA auf Grundlage von Daten gab, die uns aktuell nicht vorliegen. Deshalb müssen wir uns auf den IMvigor210 als Grundlage fokussieren. Wir haben deshalb die Gesamtpopulation genommen, weil wir eben die Aufspaltung in die PD-L1-Subpopulationen in den historischen Vergleichsstudien nicht kennen. Die Frage ist, wie die Patienten im Vergleich unter Chemotherapie laufen würden. Weil uns diese Informationen nicht vorliegen, halten wir es für sachgerecht, die Gesamtpopulation mit den historischen Studien zu vergleichen, weil das der beste Vergleich ist, der möglich ist, um die Effekte von Atezolizumab gegenüber der Chemotherapie zu beschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich gebe ja zu, ich habe auch in Ihrer Begründung nachgelesen. Also, das habe ich jetzt anders verstanden. Ich glaube, Sie haben begründet, dass Sie in der Gruppe der Patienten mit platinbasierter Chemotherapie die PD-L1-Expression nicht als prognostisch relevant ansehen und dass sich aus Ihren Daten, die Sie für diese ursprüngliche einarmige Studie haben, keinerlei Anhaltspunkte zeigen, dass es da tatsächlich Unterschiede im Gesamtüberleben gibt. Das war eigentlich die Begründung, die ich herausgelesen habe. Das empfand ich als ungewöhnlich, weil Sie sich damit jetzt doch eindeutig in Gegensatz zum Anwendungsgebiet stellten, das ja nun einmal von der EMA eingeschränkt worden ist. Deswegen kam eigentlich meine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Bitte schön, Herr Buhck.

Herr Dr. Buhck (Roche): Der Grund, den Sie eben genannt haben, ist einer von zwei Gründen. Den anderen hat Herr Hildebrandt gerade erläutert.

Vielleicht zu der Vergleichbarkeit dieser Subpopulation: Man muss bedenken, dass die Studie aufgrund ihres Designs nicht geeignet ist, Unterschiede zwischen den PD-L1-Expressionsstrata zu bewerten. Die Unterschiede wurden im ursprünglichen Dossier in den Unterkategorien sehr ausführlich dargelegt. Daran hat sich durch den aktuelleren Datenschnitt, der nun im aktuellen Dossier beschrieben wird, nichts Grundlegendes geändert. Die Ausgangskriterien, also die Baseline-Kriterien, zeigen keine systematischen Unterschiede zwischen den PD-L1-Subpopulationen. Das Gleiche gilt auch für das Outcome, sofern man unter methodischen Gesichtspunkten überhaupt bereit ist, diese Betrachtung anzustellen. Deswegen und weil wir den PD-L1-Status aus den Chemotherapiestudien überhaupt nicht kennen, halten wir die Gesamtpopulation für die beste Basis für den indirekten Vergleich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Wenzel? – Ja. – Herr Heckemann.

Herr Dr. Heckemann: Meine Frage richte ich nicht an die Firmenvertreter, sondern an Professor Miller. Wir wissen ja, dass wir hier letztlich durchaus zwei sehr ähnliche Medikamente besprechen, auch Pembrolizumab. Es ist ja interessant, dass die EMA innerhalb von wohl vier Tagen zum einen gesagt hat, Einschränkung auf PD-L1-Expression über 5, und zum anderen gesagt hat, nicht bei niedrigerer Expression, und dies bei sehr vergleichbaren Präparaten. Somit steht dann also niedrig – niedriger als 5 – oder dann über 10 im Raum. Wie kommt es zu diesen Aussagen? Ist das datenunterlegt, oder weiß niemand etwas davon? Das ist ja ein bisschen verwunderlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, wenn ich jetzt das antizipiere, was Herr Miller eben gesagt hat, dann weiß keiner etwas davon. – Aber, Herr Miller, sagen Sie es uns.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Das haben Sie nett zusammengefasst, Herr Hecken. – Es ist so: Die Studien sind mit einer unterschiedlichen Systematik in dieses Rennen gestartet – unterschiedliche Antikörper, unterschiedliche Bestimmungen des PD-L1-Status, die einen nur auf den Immunzellen, die anderen auf Immun- und Tumorzellen, unterschiedliche Cutoffs –, und deswegen ist es zu diesen unterschiedlichen Ergebnissen gekommen, die jeweils nur auf den Studien basiert sind. Warum jetzt in der einen Studie von vornherein so entschieden worden ist und in der anderen Studie die andere Systematik genommen wurde, das ist eine Frage, die man so schwer zurückverfolgen kann, ebenso wie die Frage, warum der BER nicht funktioniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei Letzteres, glaube ich, einfach zu beantworten ist. – Okay. Gibt es weitere Fragen? – Keine mehr. Wollen wir die Diskussion von eben nicht noch einmal führen?

Also, ich würde hier ausdrücklich zu Protokoll geben, dass wir diejenigen Fragestellungen, die in der vorangegangenen Anhörung hinsichtlich dessen erörtert worden sind, wer etwas über die Einschränkung der Zulassung weiß, inwieweit Sie das wissen können und dürfen und welche Rationale es dafür gibt, auch zum Gegenstand dieser Anhörung machen; denn es wäre absolut schwachsinnig, dieselben Fragen jetzt nochmals zu diskutieren. Sie haben ja eben mitgehört, was bei der vorherigen Anhörung hierzu diskutiert wurde; es sind ja im Prinzip die gleichen Fragestellungen. – Ich gucke noch mal in die Runde. – Niemand mehr; okay. Dann sind wir durch. – Herr Hildebrandt, Sie können noch kurz zusammenfassen.

Herr Hildebrandt (Roche): Ja, ich mache es kurz. Zunächst einmal vielen Dank für die konstruktive und pragmatische Diskussion. Für uns bleibt festzuhalten, dass Roche für Atezolizumab in der Erstlinientherapie des metastasierten Urothelkarzinoms einen patientenrelevanten Zusatznutzen sieht. Dieser Zusatznutzen basiert aus unserer Sicht auf Vorteilen gegenüber einer Chemotherapie mit Carboplatin und Gemcitabin, und zwar zu einem im Gesamtüberleben bei damit einhergehenden eindeutigen, zum Teil dramatischen Verträglichkeitsvorteilen, aber zum anderen insbesondere wegen der beeindruckenden Vorteile bei Patienten, die auf die Therapie angesprochen haben und eine Remission ihrer Erkrankung erleben. Wie gerade schon erläutert, betrifft das in der Studie IMvigor210 17 Patienten, die nach vier Jahren noch eine Remission ihrer Erkrankung erleben. Direkt vergleichende Ergebnisse der Atezolizumab-Monotherapie gegenüber der Kombinationschemotherapie mit Gemcitabin und Carboplatin werden mit den Daten zur laufenden Phase-III-Studie IMvigor130 vorliegen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Ich beende damit diese Anhörung, sage aber ausdrücklich, dass wir hinsichtlich der regulatori-

schen Fragestellungen und der Erörterungen, die dazu stattgefunden haben, auf die vorangegangene Anhörung 4.1.1 verweisen, sodass das auch Gegenstand dieses Verfahrens ist, damit eben die dort geäußerten Überlegungen entsprechend in der Bewertung einfließen können. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke schön, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11:08 Uhr