

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Atezolizumab (D-486)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2020
von 12:00 Uhr bis 12:41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die **AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.:**

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Frau Urbisch

Herr Dr. Zehendner

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

Herr Prof. Dr. Huber

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Oehler

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

Herr Dr. Bleibler

Herr Dr. Buhck

Herr Dr. Knoerzer

Frau Dr. Wagle

Angemeldete Teilnehmerinnen für die Firma **Sanofi Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Kurucz

Frau Zietze

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann können wir weitermachen. Die Präliminarien wie eben. Diese wiederholen wir. Herzlich willkommen im Unterausschuss Atezolizumab, jetzt Erstlinientherapie des metastasierten NSCLC. Stellungnahmen haben abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Roche Pharma, die DGHO, die DGP, die AIO, AbbVie Deutschland GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Sanofi-Aventis und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir begrüßen für den pharmazeutischen Unternehmer wieder Herrn Dr. Bleibler, Herrn Dr. Buhck, Herrn Dr. Knoerzer und Frau Dr. Wagle, für die DGHO begrüßen wir wieder Herrn Prof. Wörmann. Prof. Huber ist nicht da. Er steht hier noch, ist aber nicht da.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Den hatten wir eben schon herausgestrichen! – Er drückt sich nicht nur vor einer Anhörung! – Heiterkeit)

Jetzt müssten wir da haben Frau Dr. Kurucz und Frau Zietze von Sanofi, jawohl, und die Herren Rasch und Werner vom vfa und Frau Oehler von MSD.

Dann würde ich auch jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz einzuführen. Sie machen das wieder, Frau Wagle? – Bitte schön.

Frau Dr. Wagle (Roche): Wir freuen uns nun auf die hoffentlich länger andauernde Diskussion eines weiteren Therapieregimes mit Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. In aller Kürze möchte ich noch einmal zusammenfassen, dass trotz vieler neuer Entwicklungen die Sterblichkeitsrate beim NSCLC weiterhin hoch ist. Die Patienten sind aufgrund der Komplexität der Erkrankung sehr heterogen, und für die behandelnden Ärzte ist es wichtig, viele verschiedene Therapieoptionen zur Auswahl zu haben. Atezolizumab ist ein seit 2017 zugelassener PD-L1 Antikörper. Die Immuntherapie bietet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie synergistische Effekte und verbessert so insgesamt das Therapieansprechen.

In der jetzigen Anhörung steht die Bewertung der Dreifachkombination Atezolizumab mit Carboplatin und nab-Paclitaxel an. Auch hier fordern wir nur in der Population der PD-L1 Nicht-Hochexprimierer einen Zusatznutzen – das vorab. Als Grundlage der Nutzenbewertung liegt eine randomisierte Phase-III-Studie vor mit direktem Vergleich der Dreifachkombi Atezolizumab mit Carboplatin und nab-Pac gegenüber Carboplatin und nab-Pac alleine. Hier zeigte sich eine klinisch relevante und signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens von 4,7 Monaten im Median auf knapp 19 Monate gegenüber dem Kontrollarm. Das übersetzt sich in eine signifikante Reduktion des Sterberisikos von 21 Prozent. Weiter wurden das progressionsfreie Überleben und das Tumoransprechen signifikant verbessert.

Im Gegensatz zum IQWiG beziehen wir uns, wie im Dossier dargestellt, auf den ersten Datenschnitt zur Ableitung des Zusatznutzens. Das Ziel einer klinischen Studie ist es, eine vorher definierte Hypothese zu bestätigen. Die Regel, wann eine Hypothese als bestätigt gilt, wird vorab im Protokoll und im statistischen Analyseplan definiert. Bei der vorliegenden Studie wurden die vorab definierte notwendige Ereigniszahl und das vorab definierte Signifikanzniveau zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes erreicht. Somit ist er gemäß Analyseplan der konformatorische und damit der relevante Datenschnitt. Bei erfolgreicher Überprüfung der Hypothese zum Zeitpunkt des ersten Datenschnittes rückt laut Analyseplan der zweite Datenschnitt in den Rang einer Follow-up-Analyse. Aus Gründen der Vollständigkeit und Transparenz haben wir ihn im Dossier ergänzend dargestellt. Der zweite

Datenschnitt zeigt trotz Therapiewechsler und Switch auf andere Immuntherapien weiterhin einen stabilen OS-Vorteil.

Insgesamt sehen wir deshalb in der Gesamtschau auch für die Dreifachkombination einen beträchtlichen Zusatznutzen und freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Ich frage sofort einmal: Erster Datenschnitt, zweiter Datenschnitt. Das IQWiG hat auf den zweiten Datenschnitt abgestellt. Sie sagen, der erste Datenschnitt war präspezifiziert. Herr Vervölgyi, wie haben Sie das gesehen?

Herr Dr. Vervölgyi: In der Tat ist der erste Datenschnitt präspezifiziert. Der zweite Datenschnitt kam nach unserer Information aufgrund des Zulassungsverfahrens durch die EMA; die hatte den angefordert. Es kann durchaus vorkommen, dass so etwas gemacht wird. In der Regel ist es so, dass wir in unserer Nutzenbewertung maßgeblich die Datenschnitte heranziehen, die die meisten Informationen bieten. Das ist in dem Fall der zweite Datenschnitt. Aus unserer Sicht gibt es keinen Grund, den nicht zu nehmen. Vielmehr muss man sagen, dass den auch die EMA genommen hat. Wenn man sich den EPAR genau durchliest, steht darin, dass die den durchaus berücksichtigen, auch auf die nicht statistisch signifikanten Unterschiede eingehen, die Studie trotzdem als positiv bewerten, weil der andere koprimary Endpunkt und das PFS immer noch signifikant sind.

Also, zusammengefasst: Aus unserer Sicht gibt es keine Gründe, warum man die nicht nehmen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das sehen wir naturgemäß etwas anders. Wir hatten schon mehrere Verfahren, bei denen wir gesagt haben, dass wir eine Studie planen und wie wir sie planen. Das ist ein hohes Gut, das sollten wir nicht einfach aufgeben. Herr Vervölgyi, Sie haben selber gesagt, es war der konformatorische Datenschnitt. Aus unserer Sicht ist es so: Dieser Follow-up-Datenschnitt – und da komme ich zum zweiten Datenschnitt –, ist nicht gekommen, weil die EMA ihn angefordert hat, sondern weil er sich über die Ereigniszahl ergeben hat. Wir haben den nachgeliefert. Die EMA hat unter Würdigung dieses Ergebnisses gesagt, ja, das ist uns immer noch gut genug. Die schauen auch nicht nur auf das Konfidenzintervall, sondern auf den Punktschätzer, der immer noch sehr, sehr gut ist. Ich möchte nochmals sagen: Der OS-Verteiler – – Wir haben auch eine Sensitivitätsanalyse beigelegt. Was würde passieren, wenn wir korrigieren würden für diese Patienten, die früh wechseln und dann lang auf dem Verum-Arm sind? Wenn wir das machen, wird das Ergebnis sogar noch deutlicher. Also, aus unserer Sicht ist a) diese Planung ein hohes Gut und b) ein sehr stabiles Ergebnis.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Für die Planung der Studie ist sicherlich für die Hypothese und vor allen Dingen für die Fragestellung relevant: Ist die Wirksamkeit für die Zulassung belegt? Ich glaube, dass es für die Nutzenbewertung maßgeblich darum gehen sollte, was die aussagekräftigsten Daten sind. Einen Grund, warum man einen nachgeschalteten Datenschnitt nicht nehmen könnte, wäre zum Beispiel, weil man von ergebnisgesteuerter Berichterstattung etc. ausgeht. Das ist hier aber nicht der Fall. Wir haben eigentlich einen genauso wenig verzerrten Datenschnitt wie die konformatorische Analyse. Es hat den Vorteil, dass die Patienten noch ein halbes Jahr länger beobachtet worden sind.

Zu dem zweiten Punkt, den Sie gerade genannt hatten, nämlich die Adjustierung für die Folgetherapie oder dass die Patienten auf den Verum-Arm gewechselt sind, ist nicht wahr, sondern die Patienten sind aus der Dreifachkombi in diesem Fall auf eine Atezolizumab-Monotherapie gewechselt, was eine

durchaus zugelassene und auch empfohlene Therapieoption in der Zweitlinie beim NSCLC darstellt. Also, es ist tatsächlich nicht so, dass sie auf den Verum-Arm gewechselt wären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Es ist aber schon so, dass die Patienten auf eine im Protokoll präspezifizierte weitere Therapie gewechselt haben. Das war der Punkt, den ich versucht habe, zu machen; vielleicht habe ich den unglücklich ausgedrückt. Zum Zweiten ist es so: Je mehr Patienten wechseln, eben 40 Prozent, und je länger die dann in dem Wechselarm sind, desto eher gleichen sich die Ergebnisse wieder an. Wir würden in dem Fall, den Sie gerade beschreiben, Herr Vervölgyi, hier eigentlich besprechen, wenn Sie so möchten, eine frühe versus eine späte Gabe von Atezolizumab, weil wir eigentlich in First- und Secondline sind. Das ist das, was wir jetzt nicht befürworten. Ich hatte noch einen zweiten Punkt, der ist mir aber entfallen; sorry.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich glaube, dass das genau die Frage ist, nämlich: Welchen Vorteil bietet Atezolizumab in der Dreifachkombination in der Erstlinie vor dem Hintergrund der zur Verfügung stehenden Therapieoptionen? Die zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sind nun mal in der Zweitlinie verschiedene zugelassene PD-L1-Inhibitoren inklusive Atezolizumab in der Monotherapie. Von daher ist mir nicht klar, inwiefern das Ergebnis, das aus dem zweiten Datenschnitt folgt, in irgendeiner Weise nicht richtig sein sollte. Eigentlich betrachten wir genau die Frage mit dem zweiten Datenschnitt, die, glaube ich, auch in der Versorgung auftritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Jetzt ist mir der Punkt, den ich vorher machen wollte, wieder eingefallen; sorry. – Es ging darum, wenn wir Ihr Argument, Herr Vervölgyi, zu Ende denken, dann gibt es keinen Zeitpunkt, an dem wir diese Studie bewerten können; weil immer wieder neue Informationen kommen, und die Frage ist: Wann ist denn der Zeitpunkt, an dem wir es bewerten können? Wir müssen uns an dem orientieren, was die Basis der Zulassung war. Das ist der Grund, warum wir diesen ersten Datenschnitt für so relevant halten. Das Schöne für uns ist – – Noch mal: Es ist eigentlich nicht überraschend, wenn Sie eine so hohe Anzahl an Patienten haben, die wechseln, dass sich dieser OS-Effekt, der immer noch stabil bleibt – – Also vom Punktschätzer her ist der weitgehend stabil, es wird nur das Konfidenzintervall etwas weiter. Das muss uns nicht wundern, weil, wie gesagt, das Ergebnis da verwässert. Aber das ist nicht die Fragestellung, die wir verhandeln, sondern hier geht es um den Wert von Atezolizumab in der Firstline.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber würde ich dann nicht erwarten, dass sich auch der Punktschätzer ändert, wenn Sie sagen, das Ergebnis verwässert? Das heißt doch, dass der Unterschied zwischen Atezolizumab und der Vergleichstherapie kleiner wird. Dann würde ich auch erwarten, dass sich die Punktschätzung ändert, oder nicht? Wenn Sie das so sagen: Der Punktschätzer bleibt auf der gleichen Stelle, ist das doch nur noch ein Powerproblem.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Irgendwann, wenn die Anteile groß genug werden, würde sich der Punktschätzer auch verändern müssen, das ist korrekt. Aber aktuell ist der Anteil derer, die das

Ergebnis treiben, eben so gering, dass es sich vor allem im Konfidenzintervall als in der Varianz widerspiegelt.

Ich würde an der Stelle nicht aus Faulheit, aber nicht viel tiefer in die Methodik hinein wollen, es sei denn, Sie bestehen darauf. Ich weiß nicht, ob es der Wahrheitsfindung hilft.

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

Herr Dr. Jantschak: Herr Knoerzer, ich habe auch eine Rückfrage. Sie hatten die Frage in den Raum gestellt, was im Prinzip für den Zulassungsprozess und die Zulassung relevant war. Nun hatte ich im EPAR die Aussage der EMA gefunden, dass die Studie als positiv angesehen wurde, weil mindestens der koprimäre Endpunkt positiv war. Das heißt die EMA hat sich auch auf den PFS-Vorteil bezogen und nicht unbedingt auf den OS-Vorteil.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bleibler.

Herr Dr. Bleibler (Roche): Es war so: Wir haben im Prinzip bei der im EPAR im Endeffekt – – Die letzte Aussage, die die EMA trifft, bezieht sich, wie ich hier vorliegen habe, auf OS und PFS. Die sagen, die Patienten profitieren hinsichtlich OS und PFS. Dementsprechend haben sie beide Datenschnitte gewertet und geschlussfolgert, dass die Kombination Überlebensvorteil bietet. Das wäre unsere Interpretation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wagle.

Frau Dr. Wagle (Roche): Natürlich hat die EMA dazu noch den zweiten Datenschnitt angefordert, hat beide angeschaut und insgesamt in die Bewertung einfließen lassen. Für uns ist nun einmal wichtig, dass für die Nutzenbewertung der erste Datenschnitt der relevantere ist, weil im Protokoll eben Therapiewechsel und Switch auf andere Immuntherapien erlaubt sind. Je später ich schaue, desto länger sind dann die Wechsler bzw. Switcher auf der anderen Therapie. Das heißt, die initiale Fragestellung der Dreifachkombi, der Zugabe von Atezolizumab versus eben Nichtzugabe lässt sich möglichst früh beantworten, und das war der konformatorische Datenschnitt. Das wurde auch bestätigt nach Prüfplan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wagle. – Dann habe ich noch eine Frage.

IQWiG hat in seiner Dossierbewertung kritisiert, dass die vorgelegten Daten zu den schwerwiegenden UEs und immunvermittelten UEs aufgrund der Zensurierung zum Zeitpunkt des Wechsels auf die Monotherapie nicht verwertbar waren. Sie haben in Ihrer Stellungnahme jetzt keine entsprechenden Auswertungen eingereicht. Können Sie uns dazu vielleicht ein paar Takte sagen? – Wer macht das? Herr Bleibler.

Herr Dr. Bleibler (Roche): Sie beziehen sich jetzt auf die ITT-Analysen, die nicht – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Bleibler (Roche): Genau. Ich denke, da wird Ihnen Herr Knoerzer statistisch weiterhelfen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Ich hatte nicht verstanden, dass das in Richtung ITT zielt, tut mir leid. – Wir haben versucht, in unserer Antwort oder in unserer Stellungnahme zu schreiben, warum wir die ITT-Analyse für nicht geeignet halten, um diese Fragestellung zu adressieren. Zum einen ist es so: Wenn es Therapiewechler gibt, wird die Analyse immer schwierig. Ich glaube, da sind wir uns alle einig. Wir haben die Analyse, die man Neudeutsch as treated nennt, also so, wie behandelt und nicht wie randomisiert wurde, aus mehreren Gründen vorgezogen. Der erste Grund ist: Die ganz großen statistischen Guidelines, wie zum Beispiel die E9, formulieren das auch. Das Zweite ist, dass, wenn Sie as treated anschauen, wird wieder nicht mehr die Frage – – Entschuldigung, wenn Sie ITT anschauen, dann wird wieder nicht mehr die Fragestellung der Studie betrachtet. Am Schluss ist es noch so: Wenn Sie diese as treated-, also so, wie behandelt wird, Fragestellung anschauen, dann ist das so: Wir schauen eine Dreifachkombi gegen eine Zweifachgabe an. Wir würden also erwarten, dass es mehr unerwünschte Nebenwirkungen gibt. Jetzt ist es so, dieses as treated macht diesen Unterschied umso deutlicher. Das wollen wir deshalb in der Wirksamkeit nicht haben, weil das den Effekt künstlich aufbläht, während es in der Sicherheit einen auch kleinen Effekt sehr deutlich machen würde. Aus unserer Sicht ist es sehr pointiert, würde auf ein unerwünschtes Profil der Nebenwirkungen unter Atezolizumab hinweisen. Ich weiß nicht, ob das zu technisch war.

Stellen Sie es sich so vor: Die Patienten, die wechseln, bekommen nach Chemo auch noch Atezolizumab. Sie bekommen also die Nebenwirkungen von Atezolizumab bei der ITT-Analyse auch noch mit eingemengt, und so verwässert sich ein eventuell größerer Nachteil. Wenn Sie das auseinanderdividieren, sehen Sie die Dreifachgabe versus die Zweifachgabe sehr viel klarer. Noch einmal: Bei der Wirksamkeit würden wir das nicht wollen, weil es den Effekt zu groß macht, während wir bei der Safety, wo wir einen negativen Effekt erwarten, einen möglichst großen Unterschied sehen wollen, um nicht irgendetwas zugunsten des Produktes zu claimen.

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

Herr Dr. Hastedt: Ich habe noch einen anderen Themenbereich. Ich bin etwas ratlos bezüglich Ihrer Abgrenzung der beiden Patientengruppen im Dossier. Dazu würde ich gerne zwei Fragen stellen, die im Zusammenhang stehen. Zum einen: Wenn man ein PD-L1-Testergebnis mit hoher Expression auf den Immunzellen hat, also IC3, und eine geringe oder keine messbare Expression auf den Tumorzellen sieht, kann man dann Pembrolizumab mono, was zVT in der Gruppe der Hochexprimierer ist, zulassungskonform einsetzen? Und: Wie läuft das in der Praxis? Daran anschließend: Wir haben Daten aus der Zweitlinie von Atezolizumab zu diesem Essay. Da war es so, dass praktisch kein Patient eine hohe Expression auf Tumorzellen hatte, wenn er IC3 getestet wurde. Ich habe nicht verstanden, warum von Ihnen die Klassifikation als IC3 als Annäherung an ein TPS von ≥ 50 Prozent gesehen wird.

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

Herr Dr. Buhck (Roche): Die stärkere Berücksichtigung der Immunzellen ist dem verwendeten Testessay geschuldet, das Tumorzellen etwas weniger kräftig und dafür Immunzellen kräftig anfärbt. Deshalb kann man die Klassifizierungsmethode nicht einfach von einem Antikörper auf den anderen eins zu eins übertragen. Wir wissen aber aus Replikationsstudien, dass das Kriterium TPS über 50 Prozent und unser Kriterium IC3 oder TC3 weitgehend übereinstimmt. Das sieht das IQWiG auch in der Bewertung so. Was den Einsatz von Testverfahren in der Praxis angeht, dazu kann ich naturgemäß nicht viel beitragen, das könnte vielleicht Herr Wörmann beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann ergänzend, dann Herr Hastedt noch einmal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wiederhole ein wenig die Diskussion, die wir zuletzt am intensivsten beim Urothelkarzinom geführt haben, wo wir das Problem hatten, dass aufgrund unterschiedlicher Tests unterschiedliche Schwellenwerte von 5 und 10 Prozent eingezogen worden waren. Wir richten uns in der Klinik nach den Zulassungen und wie der Test eingesetzt wurde. Da gibt es welche, die über den gesamten Score-Bericht hinweggehen und entsprechend der Zulassung nur die immunreaktiven Zellen berücksichtigen. Sie möchten, dass wir davon auf Kassenseite abweichen?

Herr Dr. Hastedt: Nein, ich wollte nicht suggerieren, dass sie davon abweichen sollen. Das Problem war, dass ich nicht erkennen kann, inwiefern die hohe Expression auf den Immunzellen eine Annäherung an die hohe Expression auf Tumorzellen sein soll, weil wir aus den Daten in der Zweitlinie gesehen haben, dass eigentlich sogar das Gegenteil der Fall ist. Da war es so: Wenn die Patienten auf den Immunzellen eine hohe Expression hatten, dann hatten sie keine hohe Expression auf den Tumorzellen. Hier geht es darum, eine Annäherung an den TPS \geq 50 Prozent zu finden. Diese Frage ist meiner Ansicht nach immer noch offen.

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

Herr Dr. Buhck (Roche): Vielleicht habe ich mich eben nicht klar genug ausgedrückt. Sie können natürlich von einem Test – – Der eine Test färbt die Tumorzellen stärker, färbt Immunzellen überhaupt nicht, und der andere Test färbt die Tumorzellen etwas schwächer, färbt dafür die Immunzellen stark. Das heißt, Sie können nicht einfach den einen Test für die Klassifikation verwenden, die für den anderen Test vorgesehen ist. Es gibt aber eine Ringstudie namens „Blueprint“, in der für die Erstlinie maßgeblich für dieses Verfahren geprüft worden ist, inwieweit die verschiedenen Klassifikationssysteme mit dem ihnen zugeordneten Antikörpern und Testplattformen Ergebnisse liefern, die vergleichbar werden bzw. zueinander übertragbar sind, und das ist weitestgehend der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Also, mir ist es leider immer noch nicht klargeworden. Sie haben nach TC3 versus den Rest auch stratifiziert randomisiert in der Studie. TC3 ist Tumorzelle pro Fläche, also relativ ähnlich wie der TPS definiert, wo wir den ausgezählten Anteil an Tumorzellen haben, und – ich wiederhole es noch mal – wir hatten bei der Zweitlinie Daten, die gezeigt haben, dass IC3 eigentlich bedeutet, dass wir im Regelfall keine hohe Expression auf Tumorzellen haben. Deshalb ist mir immer noch nicht klar, inwiefern man hier eine besonders gute Annäherung schaffen möchte, indem man die Patienten, die IC3 getestet wurden, in die Gruppe der Hochexprimierer einsortiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bleibler.

Herr Dr. Bleibler (Roche): Uns ist das Problem dieser Annäherung bewusst und bekannt; das haben wir im Dossier auch beschrieben. Es war auch so, dass wir das analysiert und gesagt haben, ob jetzt TC3 oder IC3, wir liegen immer unter 20 Prozent, und dementsprechend haben wir im Dossier gesagt, wir würden gerne für die Niedrig-, nicht Hochexprimierer, die Daten in der Gesamtpopulation heranziehen, um ein wenig Klarheit hineinzubringen. Wir haben die Daten nach bestem Wissen auch für die NEMO dargestellt, diese Population der nicht Hochexprimierer, und die sind annäherungsweise eben diese TC3/IC3-Patienten.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage zu dem, was Sie eben gesagt haben, Herr Knoerzer, zu den UE-Daten. Das ist mir noch nicht ganz klargeworden. Sie haben gesagt: Was Sie in der Studie gemacht haben, war, dass Sie bei Behandlungswechsel auf die Atezolizumab-Monotherapie zensiert haben. Das bedeutet aber, dass die Patienten in der Auswertung, wenn man eine ITT-Auswertung machen würde, trotzdem in ihrem ursprünglich zugewiesenen Arm blieben. Das heißt, die Atezolizumab-Nebenwirkungen, die nach Wechsel auftreten, würden trotzdem im Vergleichsarm gezählt werden. Mir ist nicht ganz klar, wie das zu einer Überschätzung des Schadens kommt. Das müssten Sie noch einmal erklären, das ist mir nicht klargeworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Mein Punkt war: Wenn ich die ITT-Analyse machen würde, dann würden die Patienten, die wechseln, ihre, wenn man so möchte, Atezolizumab-bedingten unerwünschten Ereignisse mit in die Analyse nehmen und würden in dem Vergleichsarm mit ausgewertet. Dann würde ich den Unterschied in den Verträglichkeitsprofilen zwischen dem Verum-Arm und dem Vergleichsarm kleiner machen, welcher hier wie da Atezolizumab-AEs oder unerwünschte Ereignisse hätte. Der Grund, warum die Guidelines das so vorschlagen, der Grund, warum wir es auch so gemacht haben, ist, dass es ein sehr konservatives Vorgehen ist, das wir gewählt haben im Sinne von: Die kleinsten Unterschiede werden durch die As-treated-Analysen sehr sichtbar. Das ist für die Safety aus unserer Sicht akzeptabel, weil wir von einem Mehr an unerwünschten Ereignissen ausgehen. Noch mal: Für die Wirksamkeit wäre das genau der Weg, den man nicht gehen würde, weil wir dann den Effekt überschätzen würden. Das war der Punkt, den ich versucht hatte, zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Sie haben gerade gesagt, dass die Guidelines, also die ICR9, die mittlerweile sehr alt ist, die As-treated-Auswertungen bevorzugen. Mittlerweile sind auch die Zulassungsbehörden ein wenig geschwenkt, dass sie sagen, dass eine Nachbeobachtung von unerwünschten Ereignissen nach Behandlungswechsel durchaus sinnvoll ist – und nichts anderes wäre das hier. Es wäre einfach nur die komplette Nachbeobachtung von 90 Tagen auszunutzen. Das ist genau das, was wir in der Dossierbewertung gesagt haben. Die Frage, die ich dazu hätte, wäre: Sind überhaupt noch viele Ereignisse dazu gekommen? Hat es einen maßgeblichen Einfluss? Darauf sind Sie in der Stellungnahme nicht eingegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Das war eine zweigeteilte Frage, Herr Vervölgyi. Ich werde versuchen, beide zu beantworten. – Das Wichtigste ist mir, darzustellen, dass wir im Dossier nichts unterschlagen haben. Wir haben die Patienten, die im Verum-Arm waren, im Vergleich zu denen, die im Vergleichsarm waren, dargestellt und haben eine eigene Kohorte dargestellt, die die Wechsler darstellen. So ist quasi alles verfügbar. Wie es jetzt tatsächlich ist, ob das einen großen Einfluss hatte, haben wir nicht geprüft, weil wir auf die Schnelle an die Daten nicht herangekommen sind.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber es wäre doch durchaus relevant, das zu wissen. Deshalb will ich noch einmal auf meinen Punkt von eben zurückzukommen. Es wäre relevant, zu wissen, ob das einen großen Einfluss hat und wie die Ergebnisse wären. Wir haben nicht umsonst gesagt, dass wir die Daten in der Form als nicht verwertbar ansehen würden, und dass es natürlich einen Stellenwert hat, gerade in dieser Bewertung die anderen Auswertungen und Ergebnisse zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Knoerzer.

Herr Dr. Knoerzer (Roche): Also, noch mal: Die ICR9 ist schon sehr alt, das ist korrekt. Gleichzeitig könnte man sagen, sie hat sich offensichtlich bewährt, sonst hätte sie nicht so lange überlebt. Wir können versuchen, zu schauen, ob wir diese Analysen herbekommen, aber wichtig ist mir zu sagen: Wir halten es nicht für das richtige Vorgehen. Ich kann auch sagen: Sie haben von Roche noch in keinem Dossier diese Analysen bekommen. Wir halten es nicht für richtig; wir können aber versuchen, ob wir die Daten kurzfristig bekommen könnten.

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

Herr Dr. Hastedt: Ich muss doch noch mal auf die vorherige Problematik zurückkommen, weil meine Frage, warum IC3 als Annäherung an TPS \geq 50 Prozent gesehen werden sollten, meiner Ansicht nach immer noch nicht beantwortet ist. Ich frage vielleicht einmal anders nach, vielleicht Herrn Wörmann und etwas praxisorientiert: Wenn ein Patient IC3 getestet wird, kann man dann zulassungskonform Pembrolizumab mono einsetzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir richten uns da wirklich strikt nach der Zulassung. Ich muss allerdings noch mal einwenden: Für uns ist diese Pembrolizumab-Monotherapie zurzeit nicht mehr der Standard, den wir bei den Hochexprimierern einsetzen werden. Das ist schon bei der Anhörung für die nicht plattenepitheliale NSCLC hier gesagt worden. Die erste Studie damals, 2015 von Reck publiziert, zeigte einen Vorteil für die Monotherapie, aber es war nur mono gegen Chemo, und es war nicht Immuncheckpoint plus Chemo versus Chemotherapie. Das heißt, unser derzeitiger Standard bei den meisten Patienten ist, dass wir, egal, ob 51 oder 49 Prozent, eine Kombination von Immuncheckpoint- und Chemotherapie einsetzen. Das wäre in diesem Falle dann Pembrolizumab. Wir erwarten von Pathologen, dass sie uns das so als Zahl geben. Wir wissen aber auch, dass dieses Kriterium 50 Prozent ein biologisches Kontinuum unterbricht. Ich verstehe Ihren Punkt, dass Sie das so exakt sehen wollen. Ich glaube, wir müssen kritisch sagen, dass wir uns nicht ganz so exakt verhalten. Ist das korrekt? Wir bekommen natürlich die Auswertung, und ich kann Ihnen Ihre Frage nicht für alle Pathologien genau beantworten. Aber von unserer Seite aus ist die Vergleichstherapie auch für die hohen Exprimierer Chemo plus Pembrolizumab. Jetzt sind Sie nicht glücklich, weil Sie nicht alle Pathologien beantwortet haben. Das kann ich aber auch nicht.

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

Herr Dr. Hastedt: Danke für die Antwort. So ganz ging es mir nicht darum, sondern tatsächlich darum, ob man Pembrolizumab in der Monotherapie einsetzen kann, wenn ein Patient IC3 getestet wird. Dafür gibt es meiner Ansicht nach keinen Anhaltspunkt in der Fachinfo oder der Zulassung. Ich würde Sie bitten, dazu noch einmal auszuführen. Das ist derzeit nun einmal die zVT in der Patientengruppe mit der hohen PD-L1-Expression; deshalb ist das schon eine wichtige Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden von der Pathologie den Score haben wollen.

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

Herr Dr. Köhler: Ich habe eine Frage an den Kliniker. Wie sehen Sie die Lebensqualität unter der Dreifach- im Vergleich zur Vierfachkombi?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Frage gehört in die vorherige Anhörung. Die Studie, die wir vorhin nicht so ausführlich diskutiert haben, war eigentlich eine dreiarmige Studie. Ganz optimalerweise hätten wir uns vorgestellt, dass alle drei Arme so diskutiert werden. Also, es ist diskutiert ACP, CP ist etwas Platinhaltiges plus Chemotherapie, und dann war Atezolizumab in einem Arm. Es gibt einen BCP-Arm mit B-Patienten, einen dritten Arm mit AB, also die Vierfachkombination. Wir sehen, wie eben schon ausgeführt, dass Bevacizumab ein eigenes Nebenwirkungsspektrum hat. Das ist vor allem die Hypertonie; insofern gibt es mehr Nebenwirkungen. Aber die Frage, die Sie haben, exakt zu beantworten, ist, wenn man die Arme direkt gegenüberstellt, ACP gegen ABCP. Das müssen wir direkt, glaube ich, dem Pharmaunternehmer zurückspielen. Wir gehen grundsätzlich davon aus, dass es eine stärkere Belastung ist, und in welchem Ausmaß das ist, ist im Dossier nicht so dargestellt, weil man sich auf zwei Arme fokussiert hat und auch bei der EMA-Zulassung auf zwei Arme fokussiert hat. Aus wissenschaftlicher Sicht wäre die Dreifachdarstellung erforderlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Huber ergänzend? – Nein. Frau Wagle.

Frau Dr. Wagle (Roche): Gegenstand der vorherigen Anhörung war der Vergleich der Arme B versus C in der Studie IMpower150. Gerne können wir zu einem anderen Zeitpunkt, weil ich glaube, das ist nicht Gegenstand des Verfahrens heute, die Daten des Armes A diskutieren und anschauen. Die Interimsanalysen sind schon publiziert, und wir erwarten auch die finalen Publikationen zeitnah. Von daher ist das eine interessante Fragestellung, die wir vonseiten unseres Unternehmens weiter bearbeiten und publizieren.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, die Problematik bezüglich des Testens und den IC-Status betreffend. In der Population, die Sie als für die Nutzenbewertung relevant definiert haben, waren die TC0 bis 2 und IC0 bis 2 drin. Das sehe ich richtig? – Okay. In der anderen Gruppe waren dann TC3 und IC3. Das heißt, es ist sozusagen das Problem, dass möglicherweise einige Daten von Patienten, die noch in die erste Gruppe hineingehört hätten, nicht dort hineinsortiert wurden. Da ist tatsächlich die Frage: Wie viele Patienten sind das überhaupt? Wie viele Patienten in der Studie waren tatsächlich nur IC3?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Bleibler.

Herr Dr. Bleibler (Roche): Wie gesagt, wir sind mit diesen zwei Tests konfrontiert und haben die Zulassung unabhängig vom PD-L1-Status. Wir haben versucht, im Dossier die beste Annäherung zu machen, und gesagt, wir nehmen TC3/IC3 aus den Gründen, die Herr Buhck schon genannt hat, und da waren wir bei etwa 19 Prozent. Wenn man sich nur TC3 anschaut – ich bin mir nicht 100-prozentig sicher – sind es, glaube ich, 16 Prozent, also eine relativ geringe Anzahl. Wir haben auch geschrieben, dass wir sehen, wir sind jeweils unter 20 Prozent, dass wir auf die Gesamtpopulation claimen, wo wir auch einen OS-Vorteil sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Also sozusagen ungefähr im einstelligen Prozentbereich, 3 Prozent ungefähr sind nur IC3? – Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fürs Protokoll: Roche Pharma hat genickt. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Noch eine Frage an Herrn Wörmann, und zwar zur Pemetrexed-Erhaltungstherapie. Welchen Stellenwert hat die in der Versorgung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Pemetrexed-Erhaltungstherapie gehört zum Standard beim Nicht-Plattenepithelkarzinom. Die Frage, auf die Sie, glaube ich, hinaus wollen, ist die Frage: Hilft uns dieser Vergleichsarm hier, Carboplatin/nab-Paclitaxel? Wir haben schon zugelassene Indikationen. Das Problem mit Pemetrexed ist die Hämatotoxizität. Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, die eine schwere hämatologische Toxizität haben, obwohl sie ausreichend Vitamin B12- und Folsäure-substituiert sind, und wir haben eine kleine Gruppe von Patienten, die auf Pemetrexed schon in der Primärtherapie allergisch reagieren, und dann kann man keine Erhaltungstherapie machen. Die Frage ist: Wofür brauchen wir das überhaupt? Es ist natürlich für uns hilfreich, eine Kombination zu haben, Immuncheckpoint-Inhibitor mit einer zugelassenen zusätzlichen Zytostatika-Therapie. Platin-Backbone ist stabil, und das ist der Vorteil, dass wir in diesem Fall mit nab-Paclitaxel eine Zulassung haben. Wir hätten uns auch über eine Kombination mit nur einem Taxan oder mit Gemcitabine gefreut. Jetzt ist nab-Paclitaxel genutzt worden. Aber wir haben eine Gruppe von Patienten, die wir in dieser Indikation nicht mit Pemetrexed behandeln können. Es gibt aber noch eine kleine Gruppe bei Leberinsuffizienz, so steht es, glaube ich, auch in der Fachinformation, und bei Niereninsuffizienz, aber klinisch ist die Gruppe der hämatotoxisch belasteten Patienten die größere.

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

Herr Dr. Jantschak: Herr Wörmann, meine Frage zielte speziell auf den Vergleichsarm ab. Das heißt, wie etabliert ist dieser Switch in der Versorgung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mit Switch meinen Sie zu Atezolizumab bei Progression?

Herr Dr. Jantschak: Pemetrexed zur Erhaltungstherapie.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nach nab-Paclitaxel?

Herr Dr. Jantschak: Genau.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Machen wir nicht. Das habe ich, glaube ich, noch nicht erlebt. Aber für uns ist nab-Paclitaxel nicht die Erstlinientherapie. Deshalb haben wir, glaube ich, keine Erfahrungen mit dem Switch. Wir haben Standard Pemetrexed, und dann haben wir 5 bis 10 Prozent, wo wir das nicht machen können. Dann nehmen wir einen anderen Backbone. Da haben wir das nab-Paclitaxel. Dann würden wir keine Pemetrexed-Erhaltungstherapie machen, wenn wir primär Kontraindikationen gegen Pemetrexed gesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist klar. Weitere Fragen? – Auch keine mehr. – Dann können Sie noch einmal zusammenfassen. Frau Wagle.

Frau Dr. Wagle (Roche): Danke für die Diskussion. Ich würde einmal kurz zusammenfassen. Als Grundlage der Nutzenbewertung bei der Dreifachkombination liegt eine randomisierte Phase-III-Studie vor mit direktem Vergleich der Dreifachkombination Atezolizumab mit Carboplatin und nab-Pac gegenüber Carboplatin und nab-Pac alleine. Hier konnten wir durch die Zugabe von Atezolizumab einen signifikanten Überlebensvorteil zeigen. Ich möchte abschließend noch einmal betonen, dass der erste Datenschnitt aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung der relevante ist, da er im Prüfplan vorher als der konformatorische festgelegt wurde. Vom Studiendesign her liegt generell eine Unterschätzung des Überlebensvorteils vor, da dieses eben durch die Therapiewechler zuungunsten von Atezolizumab beeinflusst wird. Somit liegt zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts trotz 40 Prozent Therapiewechsel und 20 Prozent Switch auf andere Immuntherapien immer noch ein stabiler OS-Vorteil vor. Weiterhin hat Atezolizumab ein bekanntes gutes Sicherheitsprofil. Die Ärzte kennen Atezolizumab, und die kombinierte Verabreichung rief im Rahmen der Studie keine neuen Sicherheitssignale hervor.

Zusammenfassend konnten wir bei der Dreifachkombination genauso wie bei der Vierfachkombination einen signifikanten Überlebensvorteil bei gutem Sicherheitsprofil zeigen. Beide Kombinationen zeigen außerdem Vorteile in der Morbidität bei Beibehaltung der Lebensqualität. Somit sehen wir weiterhin in der Gesamtschau für beide Kombinationen in der Erstlinienbehandlung einen beträchtlichen Zusatznutzen und bedanken uns für die Möglichkeit der Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir werden das zu wägen haben, was hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke schön, dass Sie hier waren.

Schluss der Anhörung: 12:41 Uhr