

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Atezolizumab (D-603)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. April 2021
von 12:22 Uhr bis 12:57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Buhck
Herr Dr. Daniels-Trautner
Herr Enderlein
Herr Zortel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Herr Dr. Dintsios
Frau Beinhauer

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Peters
Herr Dr. Roxlau

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

Frau Hohenberger
Frau Gröbner

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO):**

Frau Dr. Sinn
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie (DGVS):**

Herr Prof. Bitzer

Angemeldeter Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Prof. Dr. Vogel

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:22 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren Atezolizumab, neues Anwendungsgebiet, hier hepatozelluläres Karzinom. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Roche Pharma AG als pharmazeutischer Unternehmer, AstraZeneca, Bayer Vital, Eisai, MSD Sharp & Dohme, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie, die DGVS und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir wieder ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für Roche Pharma müssten anwesend sein Herr Dr. Buhck, Herr Dr. Daniels-Trautner, Herr Enderlein und Herr Zortel, den kenne ich noch gar nicht. – Herr Zortel, sind Sie heute zum ersten Mal dabei?

Herr Zortel (Roche Pharma): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie hatte ich noch nie auf der Liste. – Frau Sinn und Herr Professor Wörmann von der DGHO müssten da sein, Herr Professor Bitzer von der DGVS und Herr Professor Vogel von der AIO sowie Herr Rasch vom vfa, Herr Dintsios und Frau Beinhauer von Bayer Vital, Herr Peters und Herr Dr. Roxlau von Eisai, Frau Hohenberger und Frau Gröbner von MSD Sharp & Dohme. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das? – Herr Daniels-Trautner.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, zu Beginn dieser Anhörung die aus unserer Sicht zentralen Punkte benennen zu dürfen. Herr Professor Hecken, wenn Sie gestatten, würde ich meinen Kollegen zunächst die Möglichkeit geben, sich bei allen persönlich vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, gerne.

Herr Enderlein (Roche Pharma): Mein Name ist Lukas Enderlein, ich bin der für das Dossier verantwortliche HTA-Manager.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Mein Name ist Hartmut Buhck, Arzt von Beruf, und ich freue mich darauf, mit Ihnen die medizinischen Aspekte dieses Verfahrens diskutieren zu dürfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Herr Zortel (Roche Pharma): Guten Tag! Mein Name ist Max Zortel, und ich bin als Statistiker verantwortlich für die methodischen Aspekte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche Pharma): Mein Name ist Jan Daniels-Trautner; ich bin Teamleiter in unserer Abteilung für die frühe Nutzenbewertung. – Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper

gegen PD-L1 und zählt als Immunonkologikum zur Gruppe der Checkpointinhibitoren. 2017 wurde Atezolizumab erstmals zur Anwendung in onkologischen Indikationen zugelassen. Heute wollen wir über die Zulassung aus dem Oktober letzten Jahres sprechen, nämlich die Erstlinienbehandlung für Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab von Patienten mit einem fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinom, oder HCC. Das HCC ist eine aggressive Tumorerkrankung und zählt zu den häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland. Bei der Mehrheit der Patienten mit einem HCC erfolgt die Diagnose bereits in einem so fortgeschrittenen Stadium, dass ihnen nur noch palliative Therapieoptionen angeboten werden können.

Die dem HCC zugrunde liegende Leberzirrhose mit reduzierter Leberfunktion schränkt die infrage kommenden systemischen Therapien stark ein und begrenzt die Prognose der Patienten weiter. Die zweckmäßige Vergleichstherapie, Sorafenib, war über zehn Jahre Standard im Anwendungsgebiet. Das mediane Gesamtüberleben unter Sorafenib liegt bei etwa einem Jahr. Die Verträglichkeit kann sich therapeutisch einschränkend auswirken. Es besteht also ein bedeutender Bedarf nach neuen Therapiemöglichkeiten, die entweder die Überlebenszeit verlängern oder besser verträglich sind bzw. idealerweise beides miteinander verbinden. Mit Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab liegt nun ein Durchbruch vor, den es so im Anwendungsgebiet noch nicht gegeben hat, nämlich eine neue Therapieoption, die nicht nur erheblich wirksamer, sondern auch deutlich besser verträglich ist als der langjährige Standard. Dabei beruhen die Ergebnisse, über die wir heute sprechen, auf der randomisierten kontrollierten Studie IMbrave150, in der Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gegenüber Sorafenib verglichen wurde. In die Studie wurden über 500 Patienten mit einem fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren HCC mit Child-Pugh-Stadium A eingeschlossen. Für das Anwendungsgebiet B – Patienten mit Child-Pugh-Status B – liegen keine vergleichenden Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Wie wir im Dossier dargestellt haben und wie aus der Nutzenbewertung des IQWiG hervorgeht, weist die Kombinationstherapie mit Atezolizumab in allen vier Dimensionen des Zusatznutzens klinisch höchst relevante Verbesserungen auf. Gehen wir nun kurz diese vier Dimensionen durch:

Erstens zur Mortalität: Das Gesamtüberleben der Patienten im Kombinationsarm mit Atezolizumab war in der IMbrave150 gegenüber Sorafenib deutlich verlängert, das Risiko zu versterben war um 42 Prozent reduziert. Dabei war das Konfidenzintervall der Hazard Ratio für die globale Studienpopulation in beiden Datenschnitten komplett unter dem für das IQWiG entscheidenden Schwellenwert für einen erheblichen Zusatznutzen.

Zweitens zur Morbidität: Unter der Kombinationstherapie mit Atezolizumab kam es zu einem deutlich verbesserten Ansprechen und einem verlängerten progressionsfreien Überleben. Außerdem fanden sich signifikant verlängerte Zeiten bis zum Auftreten nahezu aller patientenberichteten Symptome. Besonders hervorzuheben sind hier Fatigue und Diarrhö. Beides sind für Patienten mit HCC belastende und schwerwiegende Symptome. Sie bestimmen maßgeblich den Alltag der Patienten und schränken massiv die Möglichkeit zur Teilhabe ein. Aus der gezeigten Verbesserung ergibt sich auch für die Morbidität ein erheblicher Zusatznutzen für die Kombinationstherapie mit Atezolizumab.

Drittens gesundheitsbezogene Lebensqualität: Hier zeigten sich in der IMbrave150 Verbesserungen in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 einschließlich der sozialen Funktion, der kognitiven Funktion und des globalen Gesundheitsstatus.

Viertens zur Verträglichkeit: Die Kombinationsbehandlung mit Atezolizumab plus Bevacizumab zeigt in der IMbrave150 ein günstigeres Verträglichkeitsprofil als die Behandlung mit Sorafenib als Einzelsubstanz. Dies ist besonders eindrücklich beim Hand-Fuß-Syndrom, das in der schweren Ausprägung im Kombinationsarm mit Atezolizumab überhaupt nicht auftrat.

Zusammenfassend steht nun mit Atezolizumab plus Bevacizumab eine Therapie für Patienten mit HCC zur Verfügung, die klinisch hoch bedeutsame Verbesserungen gegenüber der langjährigen Standardtherapie Sorafenib in allen vier Zusatznutzendumänen ermöglicht. Besonders hervorzuheben ist dabei zum einen der erhebliche Vorteil im medianen Gesamtüberleben, zum anderen wird dieser nicht wie so oft mit einer Verschlechterung von Verträglichkeit und subjektivem Empfinden erkauft. Es zeigten sich stattdessen erhebliche Verbesserungen bei patientenberichteten Symptomen wie Diarrhö und Fatigue, die Patienten im Alltag schwer einschränken können, sowie bei der Lebensqualität. Insgesamt ergibt sich damit für die Kombinationstherapie mit Atezolizumab bei Patienten im Anwendungsgebiet mit Child-Pugh-Klasse A klar ein erheblicher Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Daniels-Trautner, für diese Einführung. – Für mich ist die entscheidende Frage, die ich heute gerne beantwortet haben möchte: Wie sieht es mit den Effektmodifikationen aus? Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung bezogen auf den Endpunkt Gesamtüberleben differenzierte Bewertungen für Patienten mit viraler und nicht viraler Ätiologie vorgenommen, weil es hier Effektmodifikationen gesehen hat. Für mich ist die wirklich spannende Frage, wie die Aussagekraft dieses Subgruppeneffektes von den Klinikern gesehen wird. Lässt er sich irgendwie aufgrund der Krankheitsbiologie erklären, oder haben wir es hier mit anderen Einflussfaktoren zu tun? Die DGHO hat in ihrer Stellungnahme zu dieser Subgruppenanalyse schon einiges gesagt. Herr Wörmann, Sie haben sich jetzt auch hier gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben ein ganz prominentes Panel an Experten bitten können, zusammenzukommen. Ich muss fairerweise sagen, vielleicht hat es sogar einen Vorteil bei COVID-19. Es ist für uns fast einfacher, jetzt jemanden einzuladen, als wenn er per Reise von Tübingen zu Ihnen kommen muss. – Jetzt zum Fachlichen: Wir haben eine ganz ungewöhnliche Situation, auch zu dem, was wir heute Morgen diskutiert haben. Wir haben unterschiedliche Zahlen, wie wir die Bewertung von Arzneimitteln vornehmen. In der Onkologie, haben wir einmal die HTA-getriggerten, wir haben zusätzlich die sogenannte ESMO-Skala der European Society of Medical Oncology. Die hat etwas andere Kriterien, stimmt nicht immer mit den AMNOG-Verfahren überein, aber man hat hier ungewöhnlicherweise eine Fünf gegeben. Das ist die höchstmögliche Bewertung. Das reflektiert schon, warum wir uns hier in einer für uns erfreulicherweise sehr positiven und eher seltenen Situation befinden. Ich kann an die Kollegen weitergeben. Der Punkt, den wir bezüglich der Ätiologie machen, ist, dass die nicht viral bedingten Hepatitiden, die Zirrhose, eine ungewöhnlich gute Prognose mit einem mittleren Überleben von 18 Monaten hat, was wir in anderen Studien so nicht sehen, sodass wir eher denken, dass hier, warum auch immer, bei der relativ kleinen Zahl der Patienten eine Positivselektion stattgefunden hat. Deshalb der Hinweis, dass es sich hier um ein Zufallsphänomen handelt. Es ist eine kleine Gruppe von 53 Patienten. Wir sehen, dass die Gruppe, die vom IQWiG extra isoliert wurde, sicher nachzuweisen ist, die kann man so sehen, in sich sehr heterogen ist und wir sonst bisher diesen Parameter nicht prädiktiv für die bisherigen Therapien genommen haben, auch nicht für andere Angiogenese-Inhibitoren wie Ramucirumab. Deshalb die Zurückhaltung, hierauf jetzt eine eigene prädiktiv bestimmende Gruppe zu definieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzungen Herr Bitzer, Herr Vogel, Frau Sinn. Wer möchte? – Herr Professor Vogel.

Herr Prof. Dr. Vogel (AIO): Wir haben das Statement gemeinsam verfasst und können das in weiten Teilen unterstützen. Erst einmal muss man festhalten, dass die nicht viralen ein heterogenes Kollektiv sind. Wir müssen zwischen alkoholischer Hepatitis und nicht alkoholischer Hepatitis unterscheiden. Diese Auftrennung ist aktuell in den klinischen Studien aufgrund des Overlaps nicht gut möglich, das heißt, es ist keine saubere Trennung. Von den Immuntherapiestudien und auch aus präklinischen Modellen wissen wir schon, dass möglicherweise die fettleberassozierte Hepatitis und das daraus entstehende HCC etwas weniger auf eine Immuntherapie anspricht. Das ist aber in keinster Weise in dieser Kombinationsbehandlung durch irgendeine Evidenz belegbar oder gezeigt worden, auch in präklinischen Modellen, sodass man da extrem vorsichtig sein muss. Ich glaube nicht, dass die nicht viralen Hepatitiden eine prognostisch gute Gruppe sind. Die Daten, die wir in der Vergangenheit gesehen haben, zeigen, dass alle HCC unabhängig von der Ätiologie gleichermaßen extrem schlecht laufen mit diesem medianen Überleben von deutlich unter zwei Jahren und jetzt mit den neuen Medikamenten immerhin von 20 Monaten. Was wir schon in der CheckMate-Studie mit Nivolumab gesehen haben, war, dass in dieser Studie die nicht viralen aus einem uns noch nicht erklärbaren Grund mit Sorafenib besser gelaufen sind. Wir haben früher gedacht, die Hepatitis-B-infizierten Patienten würden mit Sorafenib gut laufen. In den letzten beiden Studien scheinen auch die alkoholischen Hepatitiden gut zu laufen, aber, wie Herr Wörmann schon sagte, das sind sehr kleine Patientenkollektive, und ich würde dringendst davon abraten, das überzuinterpretieren, insbesondere da wir im Moment auch keine molekulare Erklärung für diese Effekte haben würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Vogel. – Jetzt habe ich Herrn Professor Bitzer und dann Herrn Vervölgyi vom IQWiG. – Herr Bitzer.

Herr Prof. Bitzer (DGVS): Ich kann nur das, was Herr Wörmann und Herr Vogel gesagt haben, unterstreichen. Wir haben es schon zusammen diskutiert. Noch eine Anmerkung zu der kleinen Gruppe von 53 Patienten: Mir war aus den Daten nicht ganz klar geworden, wie viele der 53 Patienten tatsächlich eine weitere Therapie mit einem Checkpointinhibitor bekommen haben. Bei dem Gesamtkollektiv gibt es diese Zahlen. Das sind ungefähr 20 Prozent der Patienten, die mit Sorafenib behandelt worden sind, in der Erstlinie auch noch mit einem Checkpointinhibitor behandelt wurden, was für die Beurteilung der Studie berücksichtigt werden muss. Von daher hatte sich für uns die Frage gestellt, wie viele der 53 Patienten, die eine kleine Gruppe sind, weiterbehandelt worden sind. Vielleicht gibt es da irgendwelche Verschiebungen, die das durchaus erklären könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Bitzer. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage genau zu diesem Aspekt, nämlich zu der Effektmodifikation der Ätiologie. Ich verstehe das so, dass die nicht virale oder das Stratum der Patienten nicht viraler Ätiologie ein sehr heterogenes ist; das habe ich gerade so mitbekommen. Das haben Sie auch in der Stellungnahme geschrieben. In den Daten sieht man das erst einmal nicht so. Deshalb war es für uns sinnvoll, dieses Subgruppenmerkmal zu betrachten, zumal hier in der Situation dieser Studie, der IMbrave150, das so ist, dass die Hälfte der Patienten aus Asien kommt und sich die Ätiologie zwischen Asien und Europa deutlich unterscheidet. Während in Asien vornehmlich Hepatitis B die Ätiologie ist, ist es in Europa anders, was ein Grund dafür war, dieses Subgruppenmerkmal zu betrachten. Der pU begründet das im Studienprotokoll ähnlich, dass genau das der Grund sein könnte, warum unterschiedliche Effekte auftreten könnten. Es ist nicht unbedingt so, dass wir uns das alleine ausgedacht hätten, dieses Subgruppenmerkmal zu betrachten.

Herr Prof. Dr. Vogel (AIO): Darf ich einmal fragen, worum es jetzt genau geht? Wollen Sie sagen, dass Sorafenib bei den nicht viralen Hepatitiden besonders wirksam ist, oder was ist genau der Punkt, was gesagt und gezeigt werden soll? Die Wirksamkeit in den Gruppen ist für Atezolizumab/Bevacizumab, wenn man sich das mediane Überleben anschaut, nicht wirklich unterschiedlich. Was auffällt, ist, dass es im Sorafenibarm ist. Also, ist es jetzt eine Neubewertung der Wirksamkeit von Sorafenib, oder was ist genau der Punkt?

Herr Dr. Vervölgyi: Nein, darum geht es nicht. Erst einmal geht es darum, dass man eine Effektmodifikation gezeigt hat, und die tritt auf, wo auch immer die auftritt. Es geht darum, der Effekt in den beiden Gruppen zwischen Atezolizumab/Bevacizumab und Sorafenib auf der anderen Seite gibt es eine Modifikation dieses Effektes, wo immer der herkommt. Der ist erst einmal da, und mit dem muss man umgehen. Wo der herkommt, ist die Frage. Herr Wörmann hat gerade argumentiert, es könnte gegebenenfalls eine Positivselektion der Patienten mit nicht viraler Genese sein. Aber dann müsste ich mich fragen: Gilt das nicht genauso gut für den Interventionsarm? Wäre die gleiche Positivselektion der Patienten nicht auch da zu sehen? Und müsste man nicht davon ausgehen, dass auch da eine bessere Prognose wäre?

(Zuruf von Herrn Prof. Dr. Vogel)

Der Hersteller argumentiert in seiner Stellungnahme damit, dass sich die unterschiedlichen prognostischen Faktoren zwischen den Armen unterschiedlich verteilen, genau in diesem Stratum der Patienten mit viraler Genese. Das könnte man theoretisch statistisch prüfen. Ich weiß nicht, ob er das gemacht hat. Das wäre jetzt eine Frage an den Hersteller: Haben sie das gemacht? Haben Sie sich angeschaut, ob der Punkt – – Es geht nicht um das Child-Pugh-Stadium; das unterscheidet sich zwischen den beiden Behandlungsarmen in dem Stratum der Patienten mit viraler Genese. Man könnte das adjustieren und dann schauen, ob die Effektwirkung so bestehen bleibt. Das könnte man zum Beispiel machen. Das wäre jetzt eine Frage, die ich zum Beispiel an den Hersteller hätte, und die andere Frage, wie gesagt, an Herrn Wörmann: Müsste diese Positivselektion nicht eigentlich auch für den Interventionsarm gelten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann pU als Erstes. – Herr Zortel.

Herr Zortel (Roche Pharma): Vielleicht gehe ich kurz direkt auf die Frage ein, ob wir weitere Tests durchgeführt haben. Wenn man sich noch eine weitere Verteilung in einer Subgruppe anschaut, werden es immer weniger Patienten. Deshalb wollten wir keine weiteren Tests durchführen, sondern das rein deskriptiv darstellen. Generell zu der Frage der Ätiologie möchte ich noch anmerken, dass es so ist, und so begründen wir das auch. Es gibt genau einen positiven Interaktionstest. Den haben wir uns angeschaut. Aber es ist auch zu sagen, dass wir in keinem anderen Endpunkt eine positive Interaktion sehen. Das heißt, über alle Endpunktdomänen hinweg sehen wir diesen Effekt nicht, sondern einfach einen erheblichen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann zum zweiten Teil.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, ich wollte Herrn Vervölgyi nicht in die Defensive drängen, dass sie solche Interaktionsanalysen machen, das machen wir laufend in den Studien. Wenn Sie sich das Paper im New England Journal anschauen, das ist komplett. Wir sehen uns jede Untergruppe an und hoffen, dass wir damit Gruppen identifizieren, die besonders oder vielleicht gar nicht profitieren oder von neuen Modifikationen der Schemata profitieren. Unsere Hauptaussage ist: Interessant, aber im Moment nicht relevant, auch weil kleine Gruppe und im Moment schwer erklärbar, nicht, um Ihnen die

Argumente wegzunehmen, aber wir hätten aufgrund dieser Daten jetzt keine gute Begründung, Atezolizumab/Bevacizumab wegzunehmen oder jemandem Sorafenib vorher zu geben. Dazu reichen die Daten nicht aus. Also, deshalb noch mal Wiederholung: hypothesenbildend.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Danke. – Um das klarzustellen: Es geht nicht darum, dass man hier irgendjemandem etwas wegnehmen will. Wie Sie in unserer Bewertung gesehen haben, auch die Patienten mit nicht viraler Genese haben einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen bekommen. Es ist nicht so, dass es darum ginge, Zusatznutzen ja oder nein, sondern einfach nur: Ist diese Effektmotivierung ernstzunehmen oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Zuerst eine Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer: Woran liegt es, dass nur für ungefähr 40 Prozent der Patienten der PD-L1-Status vorliegt und erhoben wurde? Die zweite Frage geht an die Kliniker. Gibt es Berichte darüber, ob eine Hepatitis den PD-L1-Status beeinflusst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Erste Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Dazu hat sich Herr Dr. Buhck gemeldet. Bei den Klinikern würde ich als Erstes Herrn Professor Bitzer nehmen. Der hatte sich eben auch schon gemeldet. – Herr Buhck, bitte.

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Die Diagnose des HCC lässt sich – anders, als das bei den meisten anderen Tumorerkrankungen ist – rein durch Bildgebung stellen und in der aktuellen noch gültigen S3-Leitlinie ist sogar vorgesehen, dass eine Biopsie nur dann erfolgen sollte, wenn diese therapeutische Konsequenzen hat. Insofern entspricht die Studie IMbrave150 auch dem, was in Deutschland in den Kliniken praktiziert wird. Dadurch war in der Studie nur bei einem Teil der Patienten für die PD-L1-Testung geeignetes Gewebe vorhanden. Die EMA hat das Kombinationsschema aufgrund des doch recht evidenten deutlichen Zusatznutzens unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen, das nach den vorhandenen Daten mit der EMA natürlich ausgetauscht worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Buhck. – Dann zu dem Teil Frage an die Kliniker. Als Erstes Herr Professor Bitzer, wobei Sie von vorher noch etwas hatten, aber vielleicht können Sie die Frage mit aufgreifen, dann würde ich die weitergeben. – Herr Professor Bitzer.

Herr Prof. Bitzer (DGVS): Ich hatte nur noch eine kurze Anmerkung zu vorher mit der Positivselektion. Wir hatten schon angemerkt, dass es sich um eine kleine Gruppe mit 53 Patienten handelt. Die Frage war, ob die Positivselektion nicht auch bei der anderen Gruppe stattgefunden hat. Das war eine 2-zu-1-Randomisierung. Es waren 100 Patienten mit nicht viraler Genese in der Atezolizumab- und Bevacizumab-Gruppe. Von daher bin ich mir nicht sicher, ob man das mit der Positivselektion so übertragen kann. – Das war nur kurz die Anmerkung von vorher.

Zu dem PD-L1-Status ist es so, dass es mehrere Analysen gibt, was PD-L1-Status und Ansprechen auf Checkpointinhibition beim HCC betrifft. Da ist bisher eigentlich keine gute Korrelation gefunden worden. Wenn man auf die Virushepatitis geht, dann hängt es sicher auch vom Status der Virushepatitis ab. Akute Infektionen haben einen anderen PD-L1-Status als chronische oder behandelte Infektionen. Zum Beispiel die Hepatitis C kann auch behandelt oder ausgeheilt sein. Es gibt, denke ich, wenn man

die ganze Gruppe mit Hepatitis B und Hepatitis C ansieht, keinen Hinweis, dass hier eine hohe PD-L1-Expression bei dem Patientenkollektiv vorliegen müsste.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender) Danke schön. – Ergänzungen dazu von Herrn Vogel, von Frau Sinn oder von Herrn Wörmann.

Herr Prof. Dr. Vogel (AIO): Ich denke, das Problem wurde schon geschildert, dass wir leider diese unsägliche Situation haben, dass wir dieses HCC auch unabhängig von einer Biopsie diagnostizieren können. Dadurch haben wir im klinischen Alltag von vielen Patienten keine Tumorprobe, und entsprechend fehlen dann auch die molekularen Analysen, um das zu sagen. Es gibt, wie Herr Bitzer schon sagte, keine Korrelation, insbesondere nicht fürs Overall Survival oder fürs PFS für die PD-L1-Expression bei der Immuntherapie, vielleicht ein wenig für die Ansprechrate, aber nicht fürs PFS oder fürs Overall Survival.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Jantschak, Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja. Man hat versucht, es zu beantworten. Es ist nur interessant, dass die EMA Nachanalysen dazu fordert, auch hinsichtlich des Overall Survival. Es wird auch postuliert, bei den Unsicherheiten, dass hier scheinbar die Gruppe mit der höheren PD-L1-Expression etwas mehr profitiert. Deshalb wäre die Idee gewesen: Henne oder Ei, woran liegt es, ob die Entzündung möglicherweise den PD-L1-Status triggerte, dass es nicht am Virus liegt, sondern vielleicht an einem anderen Faktor, der damit zusammenhängt. Aber das haben wir jetzt diskutiert.

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

Herr Prof. Dr. Vogel (AIO): Keine Ergänzung. Es gibt eine Metaanalyse vom ASCO letzten Jahres. Die haben gezeigt, es gibt keine Korrelation zwischen PD-L1-Status und PFS und Overall Survival. Es gibt die Korrelation zum Ansprechen. Es gibt überhaupt keine Daten für eine Kombinationsbehandlung. Deshalb finde ich es schwierig, zu sagen, dass es das gibt. Wir haben einfach keinen guten Biomarker für die Selektion unserer Patienten. Das ist leider so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Vogel. – Herr Jantschak, okay? – Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Eine Frage hätte ich noch. – Wir sind hier bei der Bewertung eines Checkpointinhibitors, und da ist es nun mal von Bedeutung, sich die immunvermittelten UE anzuschauen. Im Dossier – deshalb die Frage an den Hersteller – haben Sie die immunvermittelten UE nur als einzelne AESI dargestellt, also als UE von besonderem Interesse, ohne eine zusammenfassende Aussage über alle immunvermittelten UE zu machen. In der letzten Bewertung von Atezolizumab zum kleinzelligen Lungenkarzinom haben Sie das noch anders gemacht; da gab es eine zusammenfassende Bewertung. Die war auch vorab so im Protokoll oder im SAP geplant gewesen. Nach meiner Kenntnis ist eine solche zusammenfassende Analyse in diesem Fall auch geplant gewesen. Warum gibt es die hier nicht? Wir haben in der Dossierbewertung extra angemerkt, dass das fehlt, dass das noch ein offener Punkt für uns ist. Sie haben in der Stellungnahme dazu nichts gesagt. Also, was wir bräuchten, wäre eine zusammenfassende Analyse aller immunvermittelten UE, und zwar aller eingehenden PTs ohne Berücksichtigung nur der UE, die mit Kortikosteroiden behandelt worden sind, also genauso, wie Sie es im letzten Dossier gemacht haben. Deshalb meine Frage, warum Sie darauf nicht eingegangen sind.

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

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Die AESI sind als Teilmenge der unerwünschten Ereignisse in den Gesamtkategorien bewertet bzw. gehen in die Bewertung der Gesamtkategorien ein. Die AESI werden, wie Sie wissen, für die Prüfsubstanzen – in diesem Fall Atezolizumab und Bevacizumab – gezielt definiert, um ein möglichst vollständiges Verträglichkeitsprofil darstellen zu können. Die Tatsache, dass diese AESI im Prüfarm gegenüber dem Kontrollarm gesamthaft gehäuft auftreten, ist in Anbetracht dieser Methodik weniger überraschend. Aus unserer Sicht ist es wichtiger, nicht die triviale Tatsache, dass die AESI insgesamt im Prüfarm häufiger sind, darzustellen, sondern sich genau anzusehen, in welchen Preferred Terms das auftritt, wie bedeutend die sind, wie schwer die Ereignisse sind und wie gut sie sich kontrollieren lassen. Das haben wir nach meiner Überzeugung im Dossier ausreichend deutlich dargestellt.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu habe ich noch eine Rückfrage.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Meine Frage war genau: War eine solche zusammengefasste Analyse ursprünglich geplant? Nach meiner Kenntnis geht es aus dem SAP hervor, dass Sie eine solche Analyse planen, die zusammengefasst alle immunvermittelten UE darstellt; ähnlich, wie Sie es im letzten Dossier auch gemacht haben. Ich wüsste nicht, warum es da nicht gilt, hier aber wohl, nur die einzelnen UE darzustellen. Dass die in die Gesamtraten eingehen, ist keine Frage. Das gilt für jedes einzelne UE. Jedes UE geht in irgendeine Gesamtrate ein. Für die Checkpointinhibitoren ist aber sicherlich von Bedeutung, zu wissen, wie viele immunvermittelten UE auftreten, weil das genau die sind, die wir für diese Wirkstoffklasse zu befürchten haben. Deshalb noch mal meine Frage: War es geplant, und, falls ja, warum haben Sie die Daten nicht dargestellt? Und, falls nein, warum sind Sie hier von dem abgewichen, wie Sie es beim letzten Dossier gemacht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Jetzt werden Sie mit Ihrem alten Dossier, das zum Goldstandard erhoben wird, genagelt. – Herr Buhck oder Herr Zortel, erklären Sie es uns. – Herr Buhck, bitte.

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Wir sind im Moment gerade beim Nachschauen. Ich kann Ihnen das ad hoc nicht beantworten. Was ich Ihnen sagen kann, ist, dass wir bei mittlerweile deutlich über 60.000 Patienten unter Atezolizumab-Behandlung, auch nach Rücksprache mit den klinisch tätigen Ärzten, eigentlich ein recht gutes Bild von der Verträglichkeit haben. Die immunvermittelten Ereignisse, die auftreten, sind überwiegend geringgradig, leicht kontrollierbar und mittlerweile in der Ärzteschaft, die mit diesen Therapeutika arbeitet, soweit angekommen, dass sie dort, glaube ich, sagen zu können, beherrscht werden.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Eine kleine Ergänzung dazu: Hier geht es nicht um das Verträglichkeitsprofil von Atezolizumab alleine, sondern es geht um die vergleichende Bewertung des Nutzens und des Schadens im Vergleich von Atezolizumab plus Bevacizumab zu Sorafenib. Also, genau um diesen Vergleich geht es. Den haben wir in anderen Situationen nicht, weil da eine andere Vergleichstherapie eingesetzt worden ist. Wir müssen schauen, wie die Effekte hier sind. Es geht, wie gesagt, nicht alleine um die Verträglichkeit von Atezolizumab, was Teil der Zulassung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Bleibt aber offen. – Weitere Fragen? – Herr Daniels-Trautner.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche Pharma): Das hat sich erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hat sich erledigt. – Ich habe auch keine weiteren Fragen mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Das machen Sie doch wieder, Herr Daniels-Trautner, oder macht das ein anderer?

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche Pharma): Nein, das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann sind Sie sofort wieder dran, bitte.

Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche Pharma): Herzlichen Dank für die gute Diskussion. Ich würde gern kurz zusammenfassen: Ich glaube, der Hauptpunkt, über den wir diskutiert haben, war sicherlich, inwiefern beim Endpunkt Gesamtüberleben eine Effektmodifikation durch das Merkmal Ätiologie vorliegt. Uns ist wichtig, zu betonen, dass die Studie für diese Analyse nicht angelegt war. Wir haben darüber gesprochen, dass es eine sehr kleine Patientengruppe ist, die wir hier betrachten, und dass möglicherweise eine Ungleichverteilung von prognostischen Faktoren vorliegt. Darüber hinaus zeigen die Ergebnisse der IMbrave150, dass sich allein aus den anderen Endpunkten ein erheblicher Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet A aus unserer Sicht unabhängig von der Ätiologie ergibt.

Insgesamt ist festzustellen: Die Kombinationstherapie mit Atezolizumab hat in der IMbrave150 klinisch hochrelevante Vorteile gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Sorafenib in allen vier Zusatzdomänen demonstriert. Das Gesamtüberleben war in erheblichem Ausmaß verlängert, das Risiko, zu versterben, war um 42 Prozent reduziert. Auch in der Morbidität zeigten sich durchgehend positive Effekte, so bei der Ansprechrquote und beim progressionsfreien Überleben. Die schwerwiegenden und für die Patienten im Alltag sehr belastenden Symptome Fatigue und Diarrhö wurden bedeutsam reduziert. In der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ergaben sich in allen Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Verbesserungen im Vergleich zu Sorafenib. In der Verträglichkeit schließlich ergab sich für die Kombinationstherapie mit Atezolizumab und Bevacizumab ein günstigeres Profil als für Sorafenib. Insbesondere sei noch einmal darauf hingewiesen, dass schwere Verläufe des Hand-Fuß-Syndroms vermieden werden konnten. Insgesamt ergibt sich damit für uns ein erheblicher Zusatznutzen für das Anwendungsgebiet A für Atezolizumab und Bevacizumab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Daniels-Trautner, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das in unsere Bewertung einzubeziehen haben, was heute diskutiert worden ist. Danke, dass Sie da waren. Damit können wir diese Anhörung schließen. Damit sind auch die Anhörungen für heute beendet. Danke, dass Sie bei uns waren.

Schluss der Anhörung: 12:57 Uhr