

Mündliche Anhörung

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

hier: Atezolizumab (D-828)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. November 2022
von 10:00 Uhr bis 11:18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Hoffmann
Frau Dr. Berning
Frau Dr. Gittinger
Frau Dr. Hieke-Schulz

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Griesinger
Herr Prof. Dr. Reinmuth

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Krohne
Frau Knöhr

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

Herr Dr. Henschel
Herr Dr. Zettl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Rieth
Herr Bartsch

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

Frau Hecker
Frau Dr. Mark

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ipsen Pharma GmbH:**

Frau Kucka
Frau Stiefel

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

Frau Dr. Dauber
Frau Dr. Hartmann

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

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montagmorgen, wir haben Anhörungstag. Wir beginnen mit der ersten Anhörung, Atezolizumab, neues Anwendungsgebiet nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom, PD-L1 ≥ 50 Prozent, keine EGFR- oder ALK-Mutation, adjuvante Behandlung nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Oktober 2022, zu der Stellung genommen haben: Roche Pharma AG als pharmazeutischer Unternehmer, als weitere pharmazeutische Unternehmen Amgen, Boehringer Ingelheim, Bristol-Myers Squibb, Eisai, Ipsen Pharma, MSD Sharp & Dohme, als Fachgesellschaften in einer gemeinsamen Stellungnahme die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie sowie von den Verbänden der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Hoffmann, Frau Dr. Berning, Frau Dr. Gittinger und Frau Dr. Hieke-Schulz, für die AIO Herr Professor Dr. Griesinger, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr PD Dr. Eberhardt, für Eisai Herr Dr. Krohne und Frau Knöhr, für Boehringer Ingelheim Pharma Herr Dr. Henschel und Herr Dr. Zettl, für Amgen Herr Dr. Rieth und Herr Bartsch, für MSD Frau Hecker und Frau Dr. Mark, für Ipsen Frau Kucka und Frau Stiefel, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Dauber und Frau Dr. Hartmann und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für Roche? – Frau Hoffmann, bitte.

Frau Dr. Hoffmann (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, heute über die Krebsimmuntherapie mit Atezolizumab in der adjuvanten Behandlung des operablen NSCLC, des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, zu sprechen. Bevor ich die Daten der pivotalen Studie und ihre Bedeutung zusammenfasse, stellt sich unser Team kurz vor.

Frau Dr. Berning (Roche Pharma): Guten Morgen. Mein Name ist Beate Berning, ich vertrete den Bereich Market Access und bin für die Erstellung von Nutzendossiers zuständig.

Frau Dr. Gittinger (Roche Pharma): Guten Morgen. Mein Name ist Hanna Gittinger. Ich bin Ärztin und für die medizinischen Aspekte des Dossiers zuständig.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Guten Morgen. Mein Name ist Stefanie Hieke-Schulz, und ich vertrete den Bereich Statistik.

Frau Dr. Hoffmann (Roche Pharma): Mein Name ist Linda Hoffmann, und ich bin für die Leitung des Dossiers zuständig. – Worum geht es heute? Wir sprechen heute über Patientinnen und Patienten mit frühem, operablem NSCLC und die Ergebnisse der pivotalen Studie IMpower010. Bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit einem frühen NSCLC wurde der Tumor vollständig entfernt, und die Patientinnen und Patienten erhielten anschließend leitliniengerecht eine adjuvante, platinbasierte Chemotherapie. Es erfolgte anschließend die Randomisierung zwischen Atezolizumab und beobachtendem Abwarten. Durch die adjuvante Gabe von Atezolizumab werden Rezidive verhindert, und dies setzt sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben fort. Unter Atezolizumab treten halb so viele Rezidive auf, und es wurden halb so viele Todesfälle wie im Kontrollarm dokumentiert.

Diese patientenrelevanten und statistisch signifikanten Vorteile wurden in der Nutzenbewertung jedoch nicht berücksichtigt. Ich möchte nun gerne darlegen, warum die Ergebnisse zur Bewertung des Zusatznutzens sehr wohl herangezogen werden sollten, und einige Aspekte erläutern, die in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht berücksichtigt wurden.

Für die Interpretation des Gesamtüberlebens sollen auch Folgetherapien nach einem Rezidiv betrachtet werden. Hierbei ist die Art des Rezidivs für die Auswahl der Folgebehandlung relevant. Werfen wir nun einen Blick auf die Rezidive: Bei etwa 40 Prozent der Patientinnen und Patienten mit Rezidiv trat ein lokales oder regionales Rezidiv auf. Für diese Patientinnen und Patienten ist nicht davon auszugehen, dass pauschal die Indikation für eine systemische Therapie besteht. Erneute Operation und Bestrahlung können eine valide Therapieoption darstellen. Diese Daten haben wir mit der Stellungnahme nachgereicht.

Bei 60 Prozent der Patientinnen und Patienten mit einem Rezidiv wurde eine systemische Folgetherapie dokumentiert. Im Kontrollarm haben etwa zwei Drittel dieser Patientinnen und Patienten einen Checkpoint-Inhibitor erhalten. Unter Berücksichtigung der Rezidivart, der individuellen Behandlungssituation, einer möglichen Veränderung des PD-L1-Status und der Behandlungsrealität ist der Einsatz der in der IMpower010 dokumentierten Folgetherapien plausibel. Es kann somit davon ausgegangen werden, dass die Patientinnen und Patienten im Kontrollarm adäquat behandelt wurden. Trotz des hohen Anteils an Checkpoint-Inhibitor-Gaben bei den systemisch behandelten Patientinnen und Patienten zeigt sich der Unterschied im Gesamtüberleben. Das Vermeiden von Rezidiven ist der viel relevantere Punkt für das Gesamtüberleben.

Die vorgelegten Daten zu Rezidiven und krankheitsfreiem Überleben wurden aufgrund verschiedener Datenschnitte jedoch auch nicht akzeptiert. Das möchte ich kurz auflösen: Im Dossier haben wir die Daten aus dem Januar 2021 vollumfänglich dargestellt. Dieser Datenschnitt ist präspezifiziert und bildet die Interimsanalyse für den primären Endpunkt krankheitsfreies Überleben. Zu diesem Zeitpunkt war auch eine explorative Analyse zum Gesamtüberleben möglich. Die notwendige Eventzahl für die Interimsanalyse des Gesamtüberlebens wurde im April 2022 erreicht. Somit haben wir ganz transparent im Dossier noch einen weiteren Datenschnitt vom April 2022 eingereicht. Dieser Datenschnitt war jedoch nur für das Gesamtüberleben geplant. Eine Analyse des krankheitsfreien Überlebens war für diesen späteren Datenschnitt nicht präspezifiziert und kann unter Einhaltung internationaler Guidelines der guten klinischen Praxis für das krankheitsfreie Überleben nicht ausgewertet werden. Die pivotalen Daten zum krankheitsfreien Überleben aus dem präspezifizierten Datenschnitt aus dem Januar 2021 müssen also in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Zusammenfassend können die im Dossier vorgelegten Daten für die Ableitung eines Zusatznutzens herangezogen werden. Die adjuvante Monotherapie mit Atezolizumab verhindert das Auftreten von Rezidiven. Vor allem treten weniger Fernrezidive auf. Dieser Vorteil setzt sich im Gesamtüberleben fort. Atezolizumab reduziert das Sterberisiko signifikant um 55 Prozent. Wir beanspruchen daher einen erheblichen Zusatznutzen.

Wir freuen uns auf die Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hoffmann, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker: Sie sprechen in Ihrer gemeinsamen Stellungnahme von beeindruckenden Daten für die adjuvante Therapie. Hinsichtlich einer leitliniengerechten Folgebehandlung der Patientinnen und Patienten bei einem Rezidiv nach adjuvanter Therapie weisen Sie in Ihrer Stellungnahme darauf hin, dass auch eine Lokalthherapie individuell eine adäquate Therapie darstellen kann. Deshalb interessiert mich: Welche Folgetherapien stehen den Patientinnen und Patienten in der klinischen Versorgung im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt zur Verfügung? Wie schätzen Sie diesbezüglich die Informationen zu den Folgetherapien in der vorliegenden Studie IMpower010 sein? Es ist die Frage, inwieweit man diese Studie und die Daten betrachtet.

Des Weiteren weisen Sie in Ihrer Stellungnahme darauf hin, dass das Risiko eines Rezidivs stadienabhängig sei. Welche Bedeutung kommt aus Ihrer Sicht dem Stadium der Erkrankung bei der Therapieentscheidung für Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet zu? Können Sie uns dazu ein wenig Erhellung geben? – Wer möchte das tun? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, dass Sie die kritischen Fragen aus der Stellungnahme aufgegriffen haben. Zum ersten Punkt: Wir liegen hier bei einer Hazard Ratio von 0,5, etwas tiefer sogar, also Reduktion des Risikos für ein Ereignis bzw. ein Rezidiv um 50 Prozent. Das haben wir als beeindruckend bezeichnet. Auf der ESMO-Skala bekommt sie allerhöchste Bewertung, nämlich ein A für Präparate im kurativen Konzept.

Der zweite Punkt ist, und das ist das grundsätzliche Thema: Wir halten es für richtig, krankheitsfreies Überleben als eigenen Endpunkt zu nehmen. Der Punkt, warum wir das so kritisch sehen, ist einmal übergeordnet: Es ist schwierig, in jeder Anhörung zur adjuvanten Therapie immer wieder den Endpunkt neu zu diskutieren. Es wäre wichtig, dass die berichterstattenden Institutionen eine einigermaßen stringente Argumentation in ihren jeweiligen Institutionen durchsetzen würden. Der Punkt, den Sie machen, ist: Die Folgetherapie hängt von Leitlinien ab. Aber diese Studie wurde nicht allein in Deutschland durchgeführt, sondern es sind unterschiedliche Länder, unter anderem war ein Zentrum in Rumänien dabei. Die Folgetherapie hängt einmal davon ab, was wir empfehlen, aber auch davon, was verfügbar ist. Das heißt, wenn eine Folgetherapie im jeweiligen Land nicht attraktiv verfügbar ist, kann man sich vorstellen, dass eine Therapie nicht empfohlen oder vom Patienten nicht akzeptiert wird. Das kann aber in Deutschland eigentlich nicht dazu führen, dass wir unsere Kriterien für die Nutzenbewertung komplett ändern. Von unserer Seite aus ist in diesen Situationen krankheitsfreies Überleben sinnvoll.

Der andere Punkt aus Deutschland ist: Ja, wir sehen, dass es Leitlinien gibt. Wir sehen, dass wir Immuncheckpoint-Inhibitoren haben. Wir sehen aber auch, dass es im Rezidiv neue Mutationen gibt, zum Beispiel KRAS-Mutationen, die auftreten können. Das heißt, dass wir dann Präparate wie Sotorasib einsetzen werden, weil wir diese zur Verfügung haben. Das heißt aber nicht, dass jede Art dieser Diagnostik und wie eben gesagt nicht die Therapie wirklich zur Verfügung steht.

Wir halten es hier wie beim Mammakarzinom und anderen Entitäten für sinnvoll, krankheitsfreies Überleben als primären Endpunkt zu nehmen. Wenn obendrein wie hier auch noch das Overall Survival besser wird, umso besser. Das heißt, dass die frühe Therapie wichtig ist. Das heißt, es ist nicht allein wichtig, was wir einsetzen, sondern dass wir es so früh einsetzen, dass es den Patienten vor dem Rezidiv schützt und er nicht erst diagnostiziert wird, dann Hirnmetastasen und sehr hohe Morbidität hat.

Der letzte Punkt, den Sie gemacht haben, war, inwieweit die Stadien wichtig sind. Da haben wir zurzeit ein kleines Problem. Die Stadieneinteilung hat sich geändert, von TNM7 auf TNM8. Das heißt, die Einschlusskriterien für diese Studie waren etwas anders als die, die wir jetzt einsetzen. Konkret: Wir würden heute ein Stadium IB nicht mehr einschließen, sondern mit dem Stadium II anfangen. Dann kann man in der Multiparameteranalyse zeigen, dass der Vorteil für Atezolizumab signifikant wäre. – Das wären meine Antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt haben ich Herrn Professor Griesinger und dann Herrn PD Dr. Eberhardt. Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich kann aus Sicht von jemandem, der dauernd Lungenkarzinompatienten sieht, dem nur beipflichten, was Professor Wörmann gesagt hat. Es sind im Wesentlichen die N-plus-Patienten, die N1-Patienten, die besonders profitieren. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Wir machen seit 17 Jahren adjuvante Chemotherapie mit einer Hazard Ratio von 0,87. Wir haben jetzt eine Hazard Ratio von 0,45. Diese Gruppe ist eine biologisch genau ausgewählte Gruppe mit einer hohen PD-L1-Expression und unter

Ausschluss von Treibermutationen EGRF und ALK, von denen wir wissen, dass eine Monotherapie in der metastasierten Situation nicht wirkt. Diese Patienten sind in der Studie bzw. in dem Label ausgeschlossen worden. In der Studie sind sie dargestellt worden und haben dort keinen Nutzen. Es ist ein spezifisches Patientenkollektiv, von dem wir aus Extrapolation aus metastasierten Gaben wissen, dass diese Patienten profitieren. Wir sprechen hier von einer Hazard Ratio von 0,42 für das Überleben. Hier nicht einen beträchtlichen Effekt festzustellen, wäre wirklich nicht in Ordnung. Ich kann nur noch einmal dem beipflichten, dass Sie vonseiten des IQWiG und des G-BA DFS oder EFS als primären Endpunkt, sprich: die Rezidivfreiheit, als primären Endpunkt akzeptieren sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Griesinger. – Herr Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich kann das, was die beiden gesagt haben, nur unterstützen. Ich will nur zum Verständnis ergänzen: Eine adjuvante Situation, in der ein Patient kurativ behandelt worden ist und dann ein Rezidiv bekommt, ist eine andere Situation, als wenn wir von einer Secondline-Therapie sprechen, wenn wir im Stadium 4 sind. Wenn so ein Patient, der kurativ behandelt ist, nur evidence of disease hat, dann aber ein Rezidiv bekommt, ist das eine sehr heterogene Situation.

Wir haben gerade gehört: Es gibt Lokalrezidive. Es gibt aber auch Fernrezidive, zum Beispiel im Gehirn oder in anderen Organen, und es gibt noch das Problem, dass Patienten innerhalb von drei oder vier Monaten ein Frührezidiv bekommen können. Da macht es keinen Sinn, nach einer adjuvanten cisplatinhaltigen Adjuvanttherapie noch eine Chemotherapie zu machen. Dann muss man sofort auf etwas anderes umstellen. Oder wir haben isolierte Rezidive, die tatsächlich einer stereotaktischen Radiotherapie oder einer Radiotherapie zugänglich sind. Es ist also eine extrem heterogene Ausgangssituation, sodass die Folgetherapien sehr individuell sein können. Das kann auch einmal eine Operation sein. Darauf hat Herr Wörmann bereits hingewiesen. Ich halte es für schwierig, die Folgetherapien als den Hauptparameter anzusehen, wie man so etwas beurteilt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Jetzt habe ich Frau Nink vom IQWiG, dann Frau Gittinger von Roche und dann Herrn Hastedt vom GKV-SV. Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Vielen Dank. – Ich wollte einen Punkt ansprechen, von dem ich glaube, dass wir ein Missverständnis haben. Es geht um den Endpunkt DFS. Wir sehen das DFS als einen Endpunkt in der adjuvanten Situation. Das haben wir nicht infrage gestellt, auch nicht in unserer Bewertung. Was den Einfluss der Folgetherapien betrifft, ist das je nach Endpunkt unterschiedlich. Die Folgetherapien oder der adäquate Einsatz von Folgetherapien hat erst einmal keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, auf die Rezidivsituation. Wir hatten andere Gründe, warum wir die Daten nicht herangezogen haben. Das werden wir sicherlich im weiteren Verlauf noch diskutieren.

Um noch einmal auf die Folgetherapien zurückzukommen: Sie haben etwas gesagt, Herr Wörmann, dass es davon abhängt was in den einzelnen Ländern eingesetzt wird. Unser Punkt an der Stelle ist, dass es uns um die Versorgungssituation hier geht. Wir schauen eigentlich den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren in der adjuvanten Situation im Vergleich zu einem späteren Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren an. Es geht nicht darum, dass wir erwarten, dass 100 Prozent der Patientinnen und Patienten einen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen, aber wir haben hier die Situation, dass von den Patientinnen und Patienten mit Rezidiv in dem Vergleichsarm 40 Prozent keine systemische Folgetherapie erhalten haben und mehr als die Hälfte keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen hat.

Das erscheint uns hier als eine deutliche Situation. Der pU hat mit der Stellungnahme Daten nachgereicht, denen man entnehmen kann, wo Bestrahlungen und Operationen stattgefunden haben. Wir können sehen, dass diese Interventionen nur in einzelnen Fällen

tatsächlich an der Lunge stattgefunden haben und die Mehrzahl der Operationen beispielsweise im Gehirn stattgefunden hat, also sich diese Überlegungen, das waren Rezidive nur vor Ort, zumindest was diese Behandlung betrifft, so nicht ableiten lassen.

Wir haben gleichzeitig zu dem späteren Datenschnitt gesehen, dass systemische Folgetherapien im Vergleichsarm auch zum späteren Zeitpunkt nicht zugenommen haben. Von daher wäre hier die Frage: Ist es für die deutsche Versorgungssituation adäquat, dass 40 Prozent keine systemische Folgetherapie und mehr als die Hälfte keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nink. – Dazu sofort Herr Wörmann, dann Frau Dr. Gittinger vom pU. Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, Frau Nink, ich bin nicht auf Ihrer Seite. Ich glaube, das ist keine Cross-over-Studie. Es ist keine Studie, in der Früh- gegen Spättherapie getestet worden wäre. So etwas haben wir auch. Wir haben gerade beim Melanom so eine Studie vorgelegt bekommen. Das ist eine andere Situation. Da ist fix und für alle festgeschrieben, unter welchen Bedingungen sie die zweite Therapie bekommen, also echtes Cross-over. Das ist das, was Sie ansprechen.

Hier geht es nicht darum. Für Patienten ist ein Rezidiv ein Horror. Ich weiß, das kann man aus HTA-Sicht anders sehen. Man kann da sagen, wir schauen Früh- gegen Spättherapie. Nein. Es geht darum, welche Patienten dadurch, dass sie früh behandelt werden, dann in allem, was sie haben, in ihrer Lebensplanung, Lebensqualität langfristig von dieser Erkrankung geheilt sind. Das ist nicht dasselbe wie eine Therapie nach sechs, acht oder zehn Monaten, wo sie nach Chemo und adjuvanter Immuntherapie eine Therapie bekommen; speziell in dieser Situation, in der wir mit einem selektiven Patientenkollektiv von PD-L1-Expression von über 50 Prozent umgehen. Nicht wenige Patienten bekommen eine zweite Biopsie. Da kommt dann vielleicht ein kleinerer PD-L1-Anteil heraus. Dann bekommen sie eine andere Therapie. Das ist nicht komplett dieselbe Situation. Deshalb finde ich es schwierig, hier einen Pseudovergleichsarm in der späten Therapie zu konstruieren.

Nur noch ganz kurz, dann können die anderen Kollegen darauf antworten: Ich glaube, dass die Rate von Patienten, die in Deutschland einen PD-L1-Inhibitor in der zweiten Linie bekommen bei PD-L1-Expression über 50 Prozent viel höher ist, als 40 Prozent. Wir denken, dass wir ungefähr bei 80 Prozent liegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Nink direkt zur Replik.

Frau Nink: Vielen Dank. – Ich glaube, wir reden ein wenig aneinander vorbei. Es geht nicht darum, den Endpunkt Rezidive oder DFS infrage zu stellen. Der ist von dieser Diskussion erst einmal unbelastet. Ich habe gesagt, wir haben mit diesen Daten ein anderes Problem, weil wir nicht die Daten zu dem aktuellen Datenschnitt haben. Das müssen wir vielleicht, wenn wir den Folgetherapiekomplex abgeschlossen haben, noch einmal in dieser Runde diskutieren. Es geht nicht darum, das infrage zu stellen. Es geht darum, ob wir die Daten zum OS interpretieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Jetzt Frau Gittinger vom pU, bitte.

Frau Dr. Gittinger (Roche Pharma): Ich würde gern einige Dinge zu dieser Thematik der Folgetherapien ergänzen. Wir haben von den Fachgesellschaften gerade ausführlich gehört, dass die Patienten, die nach einer adjuvanten Therapie rezidivieren, kein homogenes Kollektiv sind. Das ist sehr heterogen, und es werden individuelle Therapieentscheidungen für diese Patienten getroffen. Nicht für alle dieser Patienten besteht medizinisch gesehen die Indikation für eine systemische Therapie. Wenn man alle Patienten systemisch therapieren würde, würde man wahrscheinlich etwas falsch machen; denn es gibt lokale Maßnahmen, von denen diese Patienten profitieren und die für diese Patienten ausreichend sein können.

Bei dem Teil der Patienten, die systemisch behandelt wurden, sehen wir einen hohen Anteil an Checkpoint-Inhibitoren. Man kann die Checkpoint-Inhibitor-Gaben nicht auch auf die Patienten beziehen, die nicht systemisch behandelt wurden. Bei den Patienten, die systemisch behandelt wurden, sehen wir in über 50 Prozent der Fälle die Gabe von Pembrolizumab. Zusätzlich sind Atezolizumab, Durvalumab, Nivolumab, Ipilimumab dokumentiert. Das heißt, es ist ein hoher relevanter Anteil an Immuntherapien für die systemisch behandelten Patienten dokumentiert.

Ein Punkt zu der Verfügbarkeit von Checkpoint-Inhibitoren, weil hier gerade andere Länder genannt wurden: Diese Studie hat Ende 2015 den ersten Patienten eingeschlossen. Die erstmalige Zulassung im europäischen Raum für eine Monotherapie für hochexprimierende NSCLC kam 2017. Die Immuntherapie mit Chemotherapie in der Erstlinie des NSCLC kam 2019. Das heißt, für einen Teil der Patienten hätte auch im deutschen Versorgungskontext diese Möglichkeit nicht bestanden. Wenn wir jetzt darüber diskutieren, dass wir OS-Daten nicht bewerten können, weil eine Studie, die 2015 begonnen hat, zu rekrutieren, den Therapiestandard von 2022 nicht zu 100 Prozent erfüllen kann, dann haben wir ein grundsätzliches Problem mit der Interpretation und Durchführung von Studien.

Das OS zeigt einen deutlichen Unterschied. Wir halbieren die Hälfte der Todesfälle. Wir haben bei den Patienten, die systemisch behandelt wurden, einen relevanten hohen Anteil an Checkpoint-Inhibitor-Gaben. Das ist etwas, wo ich darum bitten würde, dass man den Endpunkt Gesamtüberleben auch im Hinblick auf die Folgetherapien oder insbesondere dadurch interpretiert. Wir sehen es hier als einen starken, aussagekräftigen Endpunkt an.

Ich möchte noch eine kurze Sache sagen. Vorhin kam das mit den Stadien auf und welche Stadien in dieser Studie sind. Die Studie IMpower010 schloss Patienten ab dem Stadium IB >4 Zentimeter ein. Die Zulassung bezieht sich auf Patienten ab dem Stadium II. Das heißt, wir sind mit dieser Zulassung genau in dem Bereich bei den Patienten, für die eine Indikation für eine adjuvante Chemotherapie besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Gittinger. – Jetzt habe ich Herrn Hastedt und dann Frau Pitura. Herr Hastedt, GKV-SV.

Herr Dr. Hastedt: Guten Morgen. Vielen Dank. – Wir haben eine ganze Reihe an Fragen, aber ich versuche einmal, zu priorisieren und schaue, wie weit wir kommen. Zunächst an den pharmazeutischen Unternehmer: Vielleicht erlauben Sie mir als erstes einen kurzen Kommentar. Dass die Immunchemotherapie erst seit 2019 zugelassen ist, ändert erst einmal nichts an der Frage, ob der Kontrollarm den aktuellen Versorgungsstandard darstellt. Ich glaube, das muss man erst einmal unabhängig betrachten. Dann ist es so: Sie haben eben noch einmal dargestellt, dass Sie vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers stark dafür argumentieren, dass die Folgetherapie von der Rezidivart abhängt. Aber verknüpft dargestellt haben Sie das in Ihrer Stellungnahme leider nicht. Uns fehlt ein wenig die Darstellung des Therapiefades auf Patientenebene, um die offenen Fragen hier zu klären.

Uns stellen sich solche Fragen wie: Welche Folgetherapien haben die Patientinnen und Patienten mit Fernrezidiv erhalten? Gibt es eine verknüpfte Auswertung zu Rezidivart und Folgetherapie? Welcher Anteil dieser Patienten mit Fernrezidiv hat mindestens einen Checkpoint-Inhibitor erhalten? Das geht aus Ihren Daten nicht direkt hervor.

Weitere Fragen zu den eingereichten Daten wären: Sind in den Tabellen 3 und 5 Ihrer schriftlichen Stellungnahme nur die ersten Folgetherapien gelistet, oder sind darin zum Beispiel auch systemische Therapien, die sich an gegebenenfalls gescheiterte Bestrahlungen oder Reoperationen angeschlossen haben? Wenn Sie erlauben, daran anschließend die Frage: In den Tabellen 3 und 5 ist aufgelistet, welchen Checkpoint-Inhibitor jeweils wie viele Patientinnen und Patienten erhalten haben. Aber angesichts von Kombitherapien wie zum Beispiel Nivo/Ipi oder auch Retherapien, die wir hier im Interventionsarm gesehen haben, wäre eigentlich interessanter, wie viele der Patientinnen und Patienten überhaupt

mindestens einen Checkpoint-Inhibitor erhalten haben. Vielleicht können Sie zu dem einen oder anderen Punkt noch einige Angaben machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Frau Gittinger von der Firma Roche.

Frau Dr. Gittinger (Roche Pharma): Ja, ein Patient kann auch mehr als eine Therapiemodalität erhalten haben. Auch das, denke ich, entspricht der klinischen Routine. Eine Chemo-Immuntherapie zum Beispiel oder eine Bestrahlung mit einer Radiochemotherapie wären verschiedene Modalitäten. Ja, prinzipiell ist es möglich, dass nachfolgende Therapien dort dokumentiert sind. Ich denke, es ist wichtig, dass wir einen Schritt zurücktreten und uns wirklich fragen, ob die individuelle Therapieentscheidung, die Ärzte für ihre Patienten im Rezidiv auf Einzelfallbasis treffen, das Relevante bei der Bewertung des Gesamtüberlebens ist. Es ist fraglich, dass wir einzelne Therapiepfade und einzelne Patientenfälle auswählen und danach entscheiden würden, ob die Daten belastbar sind oder nicht. Auch wenn Patienten fernmetastasiert sind, gibt es oligometastasierte Erkrankungen, bei denen andere Konzepte zum Tragen kommen. Das ist eine sehr individuelle Therapieentscheidung, abhängig von dem Rezidivmuster, das jeder Patient zeigt.

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

Herr Dr. Hastedt: Das hat meine Fragen nur teilweise beantwortet. Unser Problem ist: Sie argumentieren sehr über diese patientenindividuelle Ebene. Es sind nicht sehr viele Patientinnen und Patienten, die ein OS-Event hatten. Sie haben es in Ihren Daten nicht verknüpft dargestellt. Das ist ein wenig das Problem, das wir damit haben. Vielleicht kann ich daran eine weitere Frage zum zweiten Datenschnitt, den Sie dargestellt haben, anschließen?

Bei den Folgetherapien – Frau Nink hat es angesprochen – stellt sich die Frage, ob überhaupt alle Patientinnen und Patienten mit Bedarf eine systemische Therapie erhalten haben. Sie haben dargestellt, dass in dieser Tabelle nicht nur die erste Folgetherapie, sondern gegebenenfalls auch eine spätere systemische Therapie dargestellt sein kann. Wir sind ins Grübeln gekommen, weil wir das rechnerisch nicht richtig nachvollziehen konnten. Beim zweiten Datenschnitt sind laut Dossier im Kontrollarm 30 OS-Events aufgetreten. Das heißt, dass 30 Patientinnen und Patienten mindestens ein Rezidiv und eine systemische Therapie erhalten haben müssten. Man kann meinetwegen gedanklich noch den einen abziehen, der bei einem Verkehrsunfall ums Leben gekommen ist, aber grob müsste man davon ausgehen.

Dazu haben noch Patientinnen und Patienten einen Bedarf an systemischer Therapie, die zum Beispiel bereits ein Fernrezidiv hatten und zum Zeitpunkt des Datenschnitts aktuell in Behandlung, aber noch nicht verstorben sind. Die müsste man doch dazu addieren. Das heißt, wir würden anhand der OS-Daten eher um die 40 Patientinnen und Patienten, vielleicht auch mehr, mit systemischer Therapie erwarten. Sie haben in Tabelle 4 aber nur 28 Patientinnen und Patienten mit systemischer Therapie dargestellt.

In Tabelle 5 sieht man, dass maximal 21 davon einen Checkpoint-Inhibitor erhalten haben. Das wäre gerade einmal die Hälfte. Da ist die Frage, ob wir etwas falsch verstanden haben. Könnten Sie das ein wenig aufklären? Oder haben wir es richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Gittinger. Dann würde ich Ihnen, Herr Eberhardt, noch einmal die Oligoprogression zum wörtlichen Vortrag überlassen, damit die nicht nur hier im Chat steht. Frau Gittinger, bitte.

Frau Dr. Gittinger (Roche Pharma): Ich würde mich mit Spekulationen beim Datenschnitt vom April 2022 zu Häufigkeiten von Rezidiven zurückhalten. Die sind nicht ausgewertet worden. Die wissen wir nicht. Was wir Ihnen sagen können, ist, wie viele Patienten systemisch behandelt wurden, und wir haben Ihnen dargelegt, wie viele dieser Patienten Checkpoint-Inhibitoren erhalten haben. Wie schon ausgeführt: Es gibt auch Bestrahlung und Operationen, die für diese Patienten relevante Therapieoptionen sein können. Ich würde dafür plädieren,

dass wir den Unterschied im Gesamtüberleben mit der Verdopplung der Überlebensrate in diesem Verfahren berücksichtigen.

Auch wenn sich die Folgetherapien beim fortgeschrittenen NSCLC deutlich verbessert haben, so ist es bei dem nicht Treiber-alterierten NSCLC im fortgeschrittenen Stadium doch so, dass der Großteil verstirbt und ein Langzeitüberleben nicht die Regel ist. Das heißt, das Relevantere ist, dass man das Rezidiv verhindert. Wenn ich kein Rezidiv habe, dann sterbe ich auch nicht an meinem fortgeschrittenen NSCLC. Wenn ich ein fortgeschrittenes NSCLC habe, stehen mir heute sehr gute Therapieoptionen zur Verfügung. Dennoch ist es so, dass es die Regel ist, dass man daran verstirbt und auch da bei dem Großteil der Patienten kein Langzeitüberleben erreicht wird.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich will noch einmal sagen: Alle Kliniker, die hier sitzen, haben mehrfach darauf hingewiesen, dass es individuelle Situationen gibt, in denen zum Beispiel ein Patient nur eine isolierte Hirnmetastase entwickelt. Dieser Patient – das sieht man beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom nicht selten – bekommt eine Stereotaxie. Das kann er auch dann bekommen, wenn er fünf oder sechs Metastasen im Gehirn hat. Dann bekommt er eine Stereotaxie, und dann wird man erst einmal abwarten.

Nummer 2 sind isolierte Fernmetastasen, Oligoprogressionen, bei denen man auch eine Lokalthherapie macht, entweder operiert, zum Beispiel eine kontralaterale Lungenmetastase oder eine ipsilaterale Lungenmetastase. Da könnte man noch einmal operieren oder eine Restpneumonektomie machen. Das ist bei den Chirurgen durchaus eine nicht selten angewandte Maßnahme. Oligoprogression wird erst einmal mit definier Lokalthherapie behandelt. Da muss man nicht unbedingt systemisch behandeln. Diese Heterogenität haben wir mehrmals angemahnt. Ich verstehe nicht, warum das hier nicht verstanden wird. – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Kurz dazu, wenn Sie erlauben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Dann zuerst Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Das ist ein extrem heterogenes Patientenkollektiv. Ich möchte noch einmal den Blick darauf richten, wie die Behandlungsrealität in Deutschland ist. Die Behandlungsrealität in Deutschland ist zum Beispiel, dass eine Empfehlung einer cisplatinhaltigen adjuvanten Therapie in den frühen Stadien in 28 Prozent der -unverständlich-zertifizierten Zentren durchgeführt wird. Man muss sich einmal vor Augen halten, wie die Therapierealität in Deutschland ist. Hier zu argumentieren, dass nicht 100 Prozent der Patienten mit einer PD-L1-Expression im Rezidiv einen PD-L1-Inhibitor bekommen haben, verkennt, glaube ich, komplett, mit welchen Patienten wir es hier zu tun haben. Das sind alte Patienten, komorbide Patienten. Wenn die rezidivieren, haben sie vielleicht noch weitere Komorbiditäten. Insofern stehen da nicht alle Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung.

Ich finde es etwas schwierig, diese Diskussion hier aufzunehmen, weil das kein homogenes Patientenkollektiv ist, das rezidiviert und einfach einen Checkpoint-Inhibitor bekommt. Wie Frau Gittinger gesagt hat, wir heilen damit nur eine kleine Anzahl von Patienten mit einer hohen PD-L1-Expression. In der besten Studie, der KEYNOTE-024, waren es 30 Prozent nach fünf Jahren. Diese Studie ist aber relativ einzigartig. Wir reden vielleicht von maximal 20 Prozent der Patienten, die nach fünf Jahren noch leben. Ob sie geheilt sind, wissen wir nicht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Jetzt noch einmal Herr Hastedt, dann Frau Pitura, Frau Müller, Frau Teupen. Herr Hastedt, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Um vielleicht richtigzustellen, was unsere Bedenken sind und was meine Fragen vorhin waren: An Herrn Griesinger und Herrn Eberhardt: überhaupt keinen Widerspruch. Es ist klar, dass es Gründe gibt, weshalb einzelne Patientinnen und Patienten keine systemische Folgetherapie mit Checkpoint-Inhibitoren in der ersten Linie bekommen. Aber trotzdem haben wir noch keine wirkliche Antwort vom pharmazeutischen Unternehmer darauf bekommen, warum man bei gerade einmal 30 OS-Events im zweiten Datenschnitt nicht auch diese Informationen auf Patientenebene, die Sie dargestellt haben, etwas näher hätte konkretisieren können.

Zu Frau Gittinger: Ich habe vorhin nicht im Wesentlichen zu den Rezidiven spekuliert, sondern gesagt, dass aus unserer Sicht die Anzahl der OS-Events und die Zahl der Patientinnen und Patienten, die überhaupt eine systemische Therapie erhalten haben, nicht ganz zusammenpassen. Dazu habe ich noch keine wirkliche Erklärung gehört.

Ansonsten wäre das zu diesem Themenkomplex der Folgetherapien alles, was wir an Fragen haben. Ich habe noch weitere Fragen, wenn wir später zum DFS etc. kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Frau Gittinger, wollen Sie noch einmal replizieren? – Nein. – Ich setze Sie wieder hinten an, Herr Hastedt. Dann nehmen wir zuerst DKG, KBV, PatV, und danach sind Sie wieder an der Reihe. – Dann habe ich jetzt Frau Pitura, dann Frau Müller, Frau Teupen und Herr Hastedt. Bitte schön, Frau Pitura.

Frau Pitura: Guten Morgen. – Ich wollte die klinischen Experten noch einmal genauer zur Indikation für die systemische Therapie fragen. Herr Eberhardt, Sie haben gerade begonnen, dazu auszuführen. Vielleicht können Sie den Stellenwert der systemischen Therapie bei den Patienten mit lokalem und lokoregionärem Rezidiv genauer erläutern? – Danke.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Das ist eine ganz individuelle Entscheidung. Wenn ein Patient zum Beispiel eine alleinige Oberlappenresektion hatte, dann bekommt er ein Rezidiv am rechten Hilus. Dann kann man mehrere Therapieoptionen machen. Man kann eine Chemotherapie, eine Chemostrahlentherapie in kurativer Absicht machen. Man kann sogar eine Trimodalität und hinterher noch eine Pneumonektomie machen. Das ist aber selten. Man kann auch primär nur operieren. In allen diesen Situationen macht man nicht unbedingt eine Systemtherapie.

Ich habe es bereits am Anfang gesagt: Bei der Entscheidung zu einer Systemtherapie ist auch immer die Frage: Wie lange ist das Rezidiv zum Beispiel nach der letzten Cisplatintherapie? Wenn der Patient vor vier Monaten erst Cisplatin adjuvant bekommen hat, dann wissen wir, dass es keinen Sinn macht, noch einmal eine platinhaltige Chemoimmuntherapie zu machen. Dann würde man eher eine Lokaltherapie machen. Die Immuntherapie wäre eine gute Möglichkeit, wenn es ein Fernrezidiv ist. Aber wenn solche Lokalrezidive auftreten, muss man sich sehr gut überlegen, was man macht. Man kann nicht sagen, das muss so gemacht werden, sondern das ist eine individuelle Entscheidung.

Herr Griesinger und Herr Wörmann haben darauf hingewiesen, dass die Patienten Komorbiditäten haben. Dann geht es um die Frage, was man mit denen überhaupt noch machen kann. Die Frage ist, wie die pulmonale Funktion ist. Dann muss man erst die Risikoabschätzung für die pulmonale Funktion machen. Man muss eine erneute kardiale Risikoabschätzung machen. Das ist eine sehr individuelle Entscheidung. Ich bleibe dabei, die Immuntherapie ist nicht der Magic Bullet, wo alle strammstehen und sagen, jetzt muss auf jeden Fall als erstes Immuntherapie gemacht werden. Das ist in der Tat noch nicht so. Herr Griesinger hat darauf hingewiesen, nur 20 Prozent haben à la longue oder langfristig den Benefit.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich will das bestätigen. Das ist abhängig von der Lokalisation. Das ist abhängig von den Komorbiditäten, von der Lungenfunktion, natürlich auch von der Vortherapie, die die Patienten bekommen haben. Manche Patienten werden nach einer

Operation zum Beispiel mediastinal bestrahlt. Beim Lokalrezidiv gibt es keine mediastinale Strahlentherapiemöglichkeit mehr. Insofern kann man die nicht über einen Kamm scheren. Es ist bei jedem Patienten ein individuelles Konzept, das bei einem lokal oder lokoregionären Rezidiv etabliert werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Jetzt noch Frau Hoffmann dazu, dann hatte sich Herr Hastedt dazu gemeldet, danach wieder zurück an Frau Pitura. Frau Hoffmann, bitte.

Frau Dr. Hoffmann (Roche Pharma): Ich wollte noch zu bedenken geben, dass es sich bei den Folgetherapien, wie die Kliniker schon erwähnt haben, um eine patientenindividuelle Entscheidung zwischen Patient und Arzt handelt und es schwierig ist, dies auf einem individuellen Niveau zu diskutieren. Wir müssen hier auf die Gesamtzahlen schauen, und die zeigen ein erwartbares Bild, auch für den deutschen Versorgungskontext.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hoffmann. – Jetzt Herr Hastedt dazu, danach zurück an Frau Pitura, dann Frau Müller und Frau Teupen.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Ich bin bei dem, was Herr Eberhardt und Herr Griesinger gesagt haben, etwas hellhörig geworden. Es geht nicht unbedingt um die Frage, was die erste Folgetherapie sein muss. Sie haben verschiedene Situationen aufgezählt, in denen in der ersten Folgetherapie nicht unbedingt ein Checkpoint-Inhibitor eingesetzt wird. Aber beim Endpunkt Gesamtüberleben schauen wir uns den gesamten Therapiepfad an. Mir ist noch nicht klar, in welcher Konstellation bei diesen Patientinnen und Patienten, die später bis zum OS-Event hin weiter metastasieren, nicht auch ein Checkpoint-Inhibitor in der Folge Standard wäre. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen? Es geht nicht nur um die erste Folgetherapie nach dem Rezidiv.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben in den Leitlinien festgelegt, dass bei den Patienten bei metastasierter Erkrankung ein Immuncheckpoint-Inhibitor die Therapie der Wahl ist. Das können wir, glaube ich, nicht genauer machen, wie Sie das möchten. Wir haben trotzdem nur Leitlinien und keine Richtlinien. Darauf würden wir auch bestehen. Es ist zum Beispiel die Frage: Was macht ein Immuncheckpoint-Inhibitor im Rezidiv bei jemandem, der schon einmal mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor vorbehandelt worden ist? Auch das haben wir bisher nicht drin. Wir haben einen Mangel an Studien. Wir würden im Moment in der Praxis so vorgehen, dass, wenn ein Patient spät nach einer adjuvanten Therapie wieder ein Rezidiv bekommt, er es durchaus erneut bekommen kann. Das ist aber eine Unsicherheit, die wir bisher nicht genauer hinbekommen können. Wir sind aber dankbar, dass wir hier keine Richt- sondern nur Leitlinien haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich sehe Nicken bei den beiden anderen. – Dann zurück zu Frau Pitura. Frau Pitura, haben Sie eine weitere Frage?

Frau Pitura: Nein, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, dann Frau Teupen.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich versuche, das etwas abzuschichten. Es geht jetzt um das, was wir gerade diskutiert haben. Die Datenschnitte werden wir danach separat diskutieren. Eine Frage ist – das hat Herr Wörmann ganz am Anfang angesprochen –: Was ist die primäre Fragestellung der frühen Nutzenbewertung in dieser Studie, die Bewertung im Anwendungsgebiet versus der festgelegten zVT, die watch and wait ist, oder – und so hat das IQWiG das in seiner Bewertung relativ explizit formuliert – die Frage des optimalen Therapiezeitpunktes von Checkpoint-Inhibitoren? Das wurde vom IQWiG explizit als Frage formuliert, nämlich früh versus spät. Das wollte ich hier noch einmal zur Diskussion stellen. Selbstverständlich hat die Frage, ob eine Folgetherapie dem deutschen Versorgungskontext entspricht, eine Auswirkung auf die Übertragbarkeit auf den deutschen

Versorgungskontext. Das ist keine Frage. Aber meine Frage ist: Was wurde hier untersucht? Wir haben als zVT watch and wait bestimmt und nicht watch and wait gefolgt im Rezidivfall von einer Immuncheckpoint-Therapie, entweder mit Monotherapie oder Immuncheckpoint und CT. Das wollte ich kurz einleitend sagen.

Worauf ich aber jetzt eingehen will, ist die Frage, inwieweit die Therapie nicht der Versorgungsrealität entspricht. Das ist das, was das IQWiG moniert hat, und was eine mögliche Verzerrung macht. Es wurde viel darüber diskutiert, Herr Hastedt hätte gern die Darstellung auf Einzelpatientenebene gesehen. Ich denke, wenn wir die hätten, müssten wir Ihnen als Experten diese vorlegen, weil ich mich nicht in der Lage sehen würde, hier in irgendeiner Art und Weise zu beurteilen, ob das die adäquate Therapie war, die erfolgt ist, ob Lokaltherapie versus systemisch adäquat war. Das könnten wir nicht bewerten, selbst wenn Sie das vorgelegt hätten.

Aber die Frage ist: Wie hoch ist diese Unsicherheit? Wir haben beim OS im zweiten Datenschnitt eine Hazard Ratio von 0,45. Wir haben ein oberes Konfidenzintervall von 0,85, und wir haben 14 versus 29 Prozent Ereignisse. Das sind nicht extrem viele aber auch nicht wenige. Wie hoch ist die Unsicherheit dadurch, dass Patienten eventuell nicht das bekommen haben, was sie in Deutschland inzwischen seit 2017 bzw. 2019 bekommen würden? Ich wollte darum bitten, dass man das wenigstens grob abschätzen kann.

Frau Nink hat gesagt, dass ungefähr die Hälfte keine adäquate Immuntherapie bei den systemischen Therapien erhalten hat, wenn ich das richtig verstanden habe. Der pU sagte, 75 Prozent von denen, die eine systemische Therapie erhielten, haben einen Checkpoint-Inhibitor erhalten. Herr Wörmann sagt, die deutsche Versorgungsrealität ist Pi mal Daumen 80 Prozent.

Jetzt ist die Frage: Von denen, die keine systemische Therapie erhalten haben, wie viele sind das von diesen 50 Prozent, die eine systemische Therapie erhalten haben, von denen ein Großteil Checkpoint erhalten hat, aber nur ungefähr drei Viertel. Das sind dann noch einmal 50 Prozent. Ich habe das so verstanden, dass ungefähr 30 Prozent – das wurde nachgereicht, das war diese Diskussion um solitäre Metastasen, um Lokalrezidive – aufgrund ihrer Rezidivlokalisierung keine systemische Therapie erhalten hätten, ob die im Einzelfall vielleicht doch eine erhalten haben, oder andere, die formal fernmetastasiert sind, keine erhalten, weil sie wie gesagt eine solitäre ZNS-Metastase haben, das sind Kleinigkeiten. Die 30 Prozent ziehe ich von den 50 Prozent ab, die keine systemische Therapie erhalten haben. Die ziehe ich mit den gewissen Unsicherheiten grob Pi mal Daumen ab. Bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch rechne. Dann sind noch ungefähr 20 Prozent übrig, bei denen es unklar ist – wenn Sie darauf vielleicht noch einmal eingehen können –, die nicht entweder aufgrund der Rezidivlokalisierung ohnehin eine Lokaltherapie erhalten haben, oder die eine systemische Therapie erhalten haben und dann zu 75 Prozent auf Checkpoint.

Für mich bleiben, wenn ich versuche, mir das zusammensetzen, ungefähr 20 Prozent übrig, bei denen unklar ist, warum sie keine systemische Therapie erhalten haben. Wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten, vielleicht auch noch etwas dazu, wie groß Sie diese Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext vor dem Hintergrund dieses OS-Ergebnisses einschätzen, also der Größe des Effektes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Wörmann hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber nur kurz und nicht zu dem zentralen Punkt von Frau Müllers langer Frage: Der erste Punkt, den Sie deutlich gemacht haben, ist: Wir reden hier über Unterschiede zwischen einem kurativen Konzept und einem nicht mehr kurativen Konzept. Das ist der Unterschied, warum wir uns sehr auf das DFS fokussieren. Dafür haben wir eine eigene Methodik. Das ist etwas anderes, als wenn wir im nichtkurativen Konzept sind. Das haben Sie deutlich gemacht.

Die zweite Frage ist eine an den pU. Wir würden uns wünschen, wenn wir diese Fragen im deutschen Versorgungskontext bei den Patienten hätten, die aus deutschen Zentren eingeschlossen worden sind. Unser Problem ist, dass wir hier dadurch eine Unsicherheit sehen, dass die Mehrzahl der Patienten in einem anderen Versorgungskontext behandelt wurde. Deshalb haben wir uns zurückgehalten, das zu interpretieren, weil es uns schwerfällt

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Griesinger, Sie müssen sich stumm schalten.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich wollte etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber noch redet Herr Wörmann. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ging mir darum, noch einmal deutlich zu machen: Wir machen etwas Kaffeesatzleserei für uns, weil wir nicht wissen, was die relativ kleine Anzahl von deutschen Patienten hat. Wenn wir die hätten, wären wir begeistert. Dann würden wir das direkt für uns in die Leitlinien übernehmen. Das machen wir nicht, und deshalb kommt diese Unsicherheit heraus.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Entschuldigung, wenn ich zu Störgeräuschen geführt habe. – Frau Müller, ich will einmal konkret darauf antworten. Nehmen wir einmal an, diese 20 Prozent, bei denen wir es nicht wissen, die vielleicht keine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie bekommen haben, die hätten alle Immuncheckpoint-Inhibitoren bekommen, wenn wir zwischen 20 und 30 Prozent eine Fünfjahresüberlebensrate bei denen bekommen, dann haben wir noch einmal 4 Prozent mehr. Das ist, glaube ich, die Unsicherheit. Aber dann reden wir hier nicht mehr über eine Hazard Ratio von 0,45, sondern von 0,49 oder 0,51. Aber das ist das, was wir dann herausbekommen. Ich denke, das sollte die Antwort auf die Frage sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Das ist genau die Frage. Ich wollte eine Abschätzung haben, wie groß die Verzerrung bezüglich des OS ist, die sicherlich da ist. Da stimmen wir dem IQWiG zu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Ich weiß nicht, ob es Zeit für eine neue Frage ist. Wir würden noch etwas zu den Endpunkten fragen, aber das kann ich auch später machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, fragen Sie. Dann kommt Herr Hastedt noch einmal, und danach müssen wir langsam zum Ende kommen.

Frau Teupen: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: In der Studie wurden keine Daten zur Symptomatik und Lebensqualität erhoben. Können Sie sagen, was die Rationale war, weil das durchaus wichtig ist? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Berning.

Frau Dr. Berning (Roche Pharma): Uns als pU ist es auch wichtig, Daten zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu erheben. Im Falle der IMpower010 ist dies leider nicht erfolgt, und wir können Ihnen keine Daten vorlegen. Ich möchte aber betonen, dass wir uns hier in einer adjuvanten Situation befinden, in der die Heilung der Patienten im Vordergrund steht. Das heißt, das Fehlen dieser Daten stellt die Vorteile von Atezolizumab im Gesamtüberleben und beim krankheitsfreien Überleben nicht in Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir nichts zur Rationale gehört, Frau Teupen, aber wir nehmen das zur Kenntnis. Okay?

Frau Teupen: Ja. Ich würde auch sagen, das nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Herr Hastedt, Sie waren am Ende der Liste, um noch einen anderen Block anzureißen.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Genau, alle Fragen schaffen wir sowieso nicht mehr. Ich glaube, wir müssten noch zu den DFS-Daten sprechen. Das ist uns sehr wichtig. Dazu haben Sie vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers vorhin schon etwas gesagt. Ehrlich gesagt, reicht uns das als Erklärung nicht. Wir müssen noch einmal nachhaken. Die Anforderungen der Modulvorlagen sind eindeutig. Für einen Datenschnitt sind die Daten vollständig vorzulegen, das heißt für alle erhobenen relevanten Endpunkte. Es steht in der Modulvorlage explizit: Das gilt auch dann, wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Vielleicht können Sie uns erläutern, warum das bei Ihnen eine Sondersituation ist, wo Sie uns die aktuellen DFS-Daten nicht liefern konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. –Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Wir verstehen das Bedürfnis, dass Sie Daten für diesen weiteren Datenschnitt von April 2022 für das krankheitsfreie Überleben sehen möchten. Ich möchte an dieser Stelle klarstellen, dass erstens für diesen weiteren Datenschnitt eine Analyse für das krankheitsfreie Überleben nicht im Protokoll SAP präspezifiziert war. Das bedeutet: Diese Daten liegen nicht vor, und sie können unter Einhaltung von internationalen Richtlinien, wie zum Beispiel GCP, welches vorher schon erwähnt wurde, nicht ausgewertet werden; denn zweitens: Diese Studie ist eine noch laufende Studie. Das bedeutet, die finale Analyse für den primären Endpunkt des krankheitsfreien Überlebens hat zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht stattgefunden. Es waren zwei Analysezeitpunkte präspezifiziert, einmal die Interimsanalyse, die wir vollumfänglich im Dossier dargestellt haben, und die finale Analyse des krankheitsfreien Überlebens, die zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht stattgefunden hat, weil die geplante notwendige Ereigniszahl nicht erreicht war. Somit zusammengefasst: Um die Integrität und die Validität dieser noch laufenden Studie aufrechtzuerhalten, ist es essenziell und fester Bestandteil von Good Clinical Practice, sich an die präspezifizierten Analysezeitpunkte zu halten. Aus Sicht von Roche sind die aktuell verfügbaren Daten aussagekräftig und belastbar und sollten für die frühe Nutzenbewertung herangezogen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt habe ich dazu mit Anmerkungen Herrn Wörmann, Frau Müller, Frau Nink, dann wieder Herrn Hastedt. Dann müssen wir langsam in die Schlussrunde kommen. – Bitte schön, Herr Wörmann, Frau Müller, Frau Nink.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es geht nicht um das DFS.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Sie wollen zu den Abbruchraten etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das am Schluss. – Frau Müller, dann Frau Nink.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Das ist der zweite relevante Punkt. Herr Wörmann hat es gesagt, die Rezidive sind in einer adjuvanten Situation relevant. Das ist von uns aus völlig klar. Nun haben wir die Situation, dass einige pharmazeutische Unternehmer – ich habe den Eindruck, es werden einige mehr – trotz unserer klaren Vorgabe, wir wollen für die aktuellsten Datenschnitte jeweils alle patientenrelevanten Endpunkte vorgelegt haben, diese nicht vorlegen, dann nur, wenn sie geplant sind und für ungeplante, wenn andere Analysezeitpunkte geplant sind, nicht vorgelegt haben. Das ist für uns – ich sage das einmal – relevant. Wir machen eine frühe Nutzenbewertung. Das ist ohnehin schon eine gewisse Limitation. Aber es ist relevant, dass wir möglichst die aktuellsten Ergebnisse zur Verfügung haben. Ich wollte dazu noch einmal genauer nachfragen. Sie haben auf die GCP-konforme Studiendurchführung abgehoben. Das ist natürlich richtig. Nach meiner Kenntnis ist es nach GCP so, dass man nicht zu irgendwelchen Zeitpunkten Analysen durchführen darf, die nicht geplant sind, sondern nur zu den geplanten Zeitpunkten. Das steht im Widerspruch zu unserer

Anforderung und unserem berechtigten Wunsch, um eine adäquate Nutzenbewertung durchzuführen, die aktuellsten Daten nicht nur für einen Endpunkt zu haben.

Jetzt ist meine Frage: Ein Teil der pU oder der überwiegende Anteil der pU legt diese Auswertungen trotz dieser Vorgaben vor. Was sind die Auswirkungen, wenn Sie zu einem Datenschnitt, für den es nicht präspezifiziert war, wie hier für den zweiten Datenschnitt, also das DFS, diese Analyse durchführen? Müssen Sie dann für multiples Testen zum späteren Zeitpunkt adjustieren, was Auswirkungen auf die Frage hätte, ob man einen Benefit nachweisen kann? Wie ist das? Auch die Zulassungsbehörden wollen teilweise zusätzliche Datenschnitte, die nicht präspezifiziert sind. Wie ist es da? Da wäre ganz formal nach GCP eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen für spätere Datenschnitte fällig. Das würde mich interessieren, weil wir damit zunehmend Probleme haben. Vielleicht kann der vfa auch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe zunächst Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Diese Studie ist – das habe ich bereits gesagt – eine noch laufende Studie. Das bedeutet, dass wir die finale Analyse für den primären Endpunkt noch nicht durchgeführt haben. Damit habe ich mich auf GCP bezogen, um die Integrität und die Validität der Studie nicht zu gefährden und Atezolizumab für ein größeren Patientenkollektiv möglich zu machen. Aktuell befinden wir uns, wie bereits diskutiert, basierend auf der Diskussion mit den Zulassungsbehörden auf einer kleinen Subpopulation. Die Studie war aber für eine viel größere Population geplant. Diese Analysen stehen noch aus. Damit würden wir die Studie gefährden.

Sie haben recht: Würde man jetzt bei dem primären Endpunkt einen zusätzlichen Analysezeitpunkt einfügen, müsste man das Alpha adjustieren. Aber das würde hier wiederum ein Protokoll-Amendment nach sich ziehen und bedeuten, nach Kenntnis der Daten müssten wir ein Protokoll-Amendment durchführen. Das ist wiederum auch nicht vertrauenswürdig und würde die Integrität der Studie gefährden. Hier muss man berücksichtigen, dass das eine noch laufende Studie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Dr. Eberhardt. Bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich verstehe die Diskussion nicht. Wir können doch nicht Dinge fordern, die hinterher dazu führen, dass die Studie komplett infrage gestellt wird. Das tut mit leid. Jedes gute Journal – The New England Journal of Medicine oder The Lancet oder The Lancet Oncology oder JCO – würde einem hinterher die Daten um die Ohren hauen. Das kann doch nicht die Konsequenz sein. Ich verstehe, dass Sie frühe Nutzenbewertungen machen wollen, aber da muss man mit dem klarkommen, was man vorliegen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Frau Müller, Haken dran?

Frau Dr. Müller: Vielleicht noch eine kleine Frage: Wie gehen Sie vor, wenn die Zulassungsbehörden das fordern? Machen Sie dann auch dieses entsprechende Prozedere, dass Sie eine Alpha-Adjustierung für multiples Testen vornehmen und das notwendige Protokoll anwenden? Das ist im Prinzip das Gleiche. Wenn die Zulassungsbehörden einen Datenschnitt sehen wollen, der nicht präspezifiziert ist – sie wollen teilweise zusätzliche Datenschnitte, die wir übrigens auch heranziehen –, wie ist da das Prozedere? Da müsste sich eigentlich die gleiche Problematik ergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Ja, die Zulassungsbehörden fordern zusätzliche Datenschnitte. Aber wir haben generell hier den Fall, dass der konfirmatorische Datenschnitt schon erreicht wurde und dass die weiteren Datenschnitte, die durch die Behörden gefordert werden, rein explorativ sind. Das wäre eine andere Situation, als bei einer laufenden Studie, wo die finale Analyse des primären Endpunktes nicht erreicht ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Nink.

Frau Nink: Dazu würde ich gern nachfragen, weil sich das für mich nicht ganz erschließt. Der pU hat selber formuliert, dass es hier um eine Subpopulation geht, die sich erst im Laufe des Zulassungsverfahrens herauskristallisiert hat. Die Planung, die ursprünglich für den primären Endpunkt DFS gemacht wurde, hat sich auf eine andere Population bezogen, insgesamt sogar drei verschiedene Populationen, einschließlich der ITT-Population, die aber jetzt mit der hier betrachteten Population nichts zu tun hat. Das ist eine kleinere Teilpopulation, um die es hier geht, nämlich die Patientinnen und Patienten, deren Tumor eine PD-L1-Expression über 50 Prozent auf den Tumorzellen hat. Für diese Population hat es keine Planung der Auswertungsstrategie gegeben, auch keine Verteilung des Alphas. Deshalb ist es für uns nicht nachvollziehbar. Wir sehen auch nicht, dass die Integrität der Studie beschädigt wird, weil das für diese Patientinnen und Patienten nicht die Planung des primären Endpunktes war, sondern das wurde vielmehr später als sekundärer Endpunkt in die Studie eingeführt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Hieke-Schulz und dann Frau Hoffmann. Bitte fassen Sie sich kurz. Das müssen wir danach diskutieren. Da werde ich die Anforderungen zugrunde legen, die der G-BA an anderer Stelle formuliert, wenn es um die Frage präspezifizierte Endpunkte, präspezifizierte Auswertungen geht. Man muss immer überlegen, was man an anderer Stelle in umgekehrter Weise diskutiert. Das sage ich nur an die Adresse derjenigen, die es interessiert. Ich habe noch ein wenig im Kopf, wenn es umgekehrt passiert, was wir hier für Diskussionen führen. Damit ist aber nichts präjudiziert. Deshalb Frau Hieke-Schulz und Frau Hoffmann.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Frau Nink, Sie haben es schon erwähnt: Der Endpunkt krankheitsfreies Überleben für die jetzige, hier diskutierte Subpopulation war sehr wohl als sekundärer Endpunkte im Protokoll SAP präspezifiziert. Somit rollen wir die ganze Geschichte im Endeffekt wieder neu auf. Deshalb liegen uns die Daten für den weiteren Datenschnitt nicht vor.

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

Frau Dr. Hoffmann (Roche Pharma): Ich würde zu dem Thema gern ergänzen: Wir haben den einen Datenschnitt vollumfänglich dargestellt. Die Daten sind bewertbar und belastbar. Den zweiten Datenschnitt haben wir zusätzlich dargestellt, um die verfügbaren, aktuellen Daten zum OS darzustellen, was jetzt ein wenig zu unserem Nachteil gereicht. Aber die Daten, die wir darstellen, sind die aktuell verfügbaren. Es kommen weitere. Aber das, was wir hier vor uns haben, kann man durchaus bewerten, und sie zeigen den Nutzen für die Patienten auf der Seite des Gesamtüberlebens und Vermeidung der Rezidive.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich noch Herrn Wörmann, der einen Kommentar zu den Abbruchraten geben wollte. Danach würde ich Herrn Hastedt fragen, ob er eine weitere Frage hat, und anschließend gebe ich dem pU das Wort zur Zusammenfassung geben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sorry, ich weiß, dass Sie Zeitdruck haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Ich habe keinen Zeitdruck, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mein Punkt war, dass wir gerade eine Lernkurve bei der adjuvanten Therapie haben. Wir haben das beim Mammakarzinom diskutiert, bei Pembrolizumab. Für uns sind immer die Therapieabbruchraten ein wichtiges Maß dafür, wie giftig eine Therapie ist, wie toxisch sie erlebt wird. Wir haben bei Atezolizumab gerade gesehen: Die Abbruchraten sind in der adjuvanten Situation doppelt so hoch, verglichen mit der palliativen Situation, 18 gegen 8 Prozent. Wir haben das beim Mammakarzinom, Pembrolizumab, neoadjuvant/adjuvant genauso diskutiert. Die Bereitschaft für Patientinnen und Patienten, die Therapie auszuhalten, ist höher in der palliativen als in der adjuvanten Situation. Deshalb müssen wir mit anderen Maßen umgehen. Ich wollte nur sagen, das ist eine

Lernkurve, die wir gerade durchmachen. Das wird in den nächsten Verfahren sicherlich auch noch auf uns zukommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Köhler, PatV.

Herr Dr. Köhler: Ich finde die Diskussion sehr interessant. Beim 35. Krebskongress wurde jetzt festgestellt, dass wir sehr oft positive Studienergebnisse bei diesen neuen Medikationen haben, die sich aber in der realen Welt nicht wiederfinden. Wenn ich jetzt die Diskussion sehe, glaube ich, könnte man eine Erklärung in den Argumentationen des pU durchaus ableiten. Ich finde auch, dass zur Lebensqualität hier wenig, wenn überhaupt etwas gesagt wurde. Die halte ich aus Patientensicht für sehr relevant; denn der Patient muss das aushalten. Die letzte Ausführung war: Palliativ sind die Patienten sehr viel mehr bereit, auszuhalten. Wie ist es denn mit einer Therapie, die letztendlich nur in geringen Graden relativ kurzfristig kurativ ist? – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Köhler. – Möchte dazu jemand replizieren? Der pU hat gesagt, er hat keine Lebensqualitätsdaten. Ob die Begründung tragfähig ist oder nicht – Haken daran. Sie haben keine. Sie haben nicht gesagt, wieso sie keine erhoben haben. Das nehmen wir auch zur Kenntnis. – Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Herr Köhler, da stimme ich Ihnen nicht zu. Alles, was wir wissen, ist, dass wir Patienten haben – das sehen wir in der Praxis, darauf hat Herr Griesinger hingewiesen –, die nach Immuntherapie langfristig überleben, fünf, sieben Jahre mittlerweile. Das wissen wir auch von anderen Tumorentitäten. Aber wir sehen es vor allen Dingen beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Für diese Patienten ist es von hohem Entscheidungsgrund, dass sie die Möglichkeit haben zum Beispiel eine adjuvante Immuntherapie zu bekommen. Das kann man nicht einfach so wegwischen.

Zum Langzeitüberleben über mehrere Jahre im Vergleich zu der Lebensqualität unter Immuntherapie muss ich sagen: Unter meinen Patienten gibt es nur wenige, die überhaupt die Immuntherapie absetzen. Die gibt es natürlich immer, wenn Nebenwirkungen auftreten, aber die sind mittlerweile sehr gut zu beherrschen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (AIO): Ich wollte dazu noch sagen, die Wahrscheinlichkeit eines Abbruchs ist sowohl vom Patienten als manchmal auch vom Arzt, wenn der Verdacht besteht, dass Nebenwirkungen der Therapie bestehen. Wenn ich ein Konzept habe, das noch in der Erforschung ist, bei dem noch nicht ganz klar ist, dass das Konzept wirklich trägt, dann kann ich mir vorstellen, dass die Abbruchrate etwas höher ist. Ich kann nur das bestätigen, was Herr Eberhardt gerade gesagt hat. Bei diesen überragenden DFS- und OS-Daten würden wir jeden Patienten animieren, gegebenenfalls eine gewisse Toxizität in Kauf zu nehmen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Jetzt noch einmal Herr Hastedt. Sie wollten noch einen weiteren Fragekomplex aufmachen.

Herr Dr. Hastedt: Ich müsste nicht unbedingt noch einen neuen Komplex aufmachen, aber wir waren vorhin schon beim DFS. Dazu habe ich noch eine letzte Frage, wenn ich darf.

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

Herr Dr. Hastedt: Zur Validität der DFS-Daten, unabhängig von diesem Datenschnitt, bei dem wir immer noch nicht ganz verstehen, warum, wenn die EMA Interimsdatenschnitte fordert, die pharmazeutischen Unternehmer diese vorliegen können, und Sie in diesem Fall nicht. Wir haben uns unabhängig davon gefragt, warum bei den DFS-Ereignissen nur zu 53 Prozent diese durch ein unabhängiges Komitee bewertet wurden, obwohl Sie das ursprünglich so geplant hatten. Wir haben aus dem EPAR entnommen, dass es relativ große Diskrepanzen zwischen den Bewertungen dieses unabhängigen Komitees und der Bewertung durch die Studienärzte gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Wie Sie sagen, Post-Hoc wurden die Rezidive basierend auf der Diskussion mit den Zulassungsbehörden noch unabhängig, zentral und verblindet angeschaut. Wie Sie auch sagen, hat das nur für 53 Prozent stattgefunden. Wir hätten uns auch mehr gewünscht, aber leider wurde das nur für die 53 Prozent durchgeführt. Was wir aber für die 53 Prozent sehen, ist, dass wir eine sehr hohe Übereinstimmung von 91 Prozent haben. Wenn man sich bei den 53 Prozent das krankheitsfreie Überleben, basierend auf den verblindeten Rezidiven, anschaut, dann sehen wir identische Ergebnisse wie zu den nicht verblindeten Rezidiven. Das führt wiederum dazu, dass die Validität des krankheitsfreien Überlebens auch mit den nur 53 Prozent untermauert wird und wir die Daten für das krankheitsfreie Überleben in dem Fall als valide ansehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hieke-Schulz. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Nur noch kurz die Nachfrage: Was war der Grund, dass es nur für 53 Prozent möglich war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Das wurde von den globalen Kollegen so entschieden. Den Zulassungsbehörden hat das ausgereicht. Damit hat man sich auf die 53 Prozent geeinigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Hastedt. Das nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Dr. Hastedt: Ja, genau. Danke erst einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer macht die Zusammenfassung? Frau Hoffmann, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Hoffmann (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die lebendige Diskussion in der letzten über einer Stunde um Atezolizumab als adjuvante Monotherapie des frühen operablen NSCLC. Wir haben wichtige Punkte besprochen, zum einen die Bedeutung der Folgetherapien für das Gesamtüberleben und hier insbesondere die patientenindividuellen Faktoren, die die Wahl einer systemischen oder nicht systemischen Folgetherapie beeinflussen. Wir haben gelernt, dass hier beide ihren Platz haben und man das individuell nach Rezidivmuster und anderen Faktoren betrachten muss. In der Diskussion wurde auch deutlich, dass der Anteil der Checkpoint-Inhibitoren im Kontrollarm der Erwartung und dem deutschen Versorgungskontext entspricht.

Für den Endpunkt krankheitsfreies Überleben haben wir uns mit dem Thema Datenschnitte beschäftigt. Hier möchte ich noch einmal betonen, dass die vorgelegten Daten belastbar und bewertbar sind, und dass für das krankheitsfreie Überleben der Datenschnitt vom Januar 2021 herangezogen werden muss, da andere Daten aktuell noch nicht vorliegen.

Besonders betonen möchte ich zum Ende nochmals die Bedeutung der adjuvanten Therapie mit Atezolizumab für Patientinnen und Patienten mit einem frühen NSCLC. Ich denke, auch das wurde in der Diskussion klar. In den frühen Stadien ist das Verhindern von Rezidiven von höchster Bedeutung; denn auch wenn sich die Behandlungsoptionen für Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC verbessert haben, so ist ein Versterben an einem fortgeschrittenen Lungenkrebs die Regel. Rezidive werden durch die adjuvante Monotherapie mit Atezolizumab verhindert. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, wird unter Atezolizumab um 51 Prozent vermindert.

Fernrezidive sind die häufigste Art der Rezidive im Kontrollarm. Sie treten hier dreimal häufiger auf, als unter Atezolizumab. Der Vorteil beim krankheitsfreien Überleben setzt sich in einem Vorteil im Gesamtüberleben fort. Atezolizumab senkt das Risiko zu versterben um 55 Prozent. Im Kontrollarm verstarben doppelt so viele Patientinnen und Patienten wie unter

Atezolizumab. Mit Atezolizumab kann somit erstmals nach mehr als 20 Jahren ein Überlebensvorteil durch die adjuvante Therapie gezeigt werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Hoffmann, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an unsere drei klinischen Experten, Herrn Griesinger, Herrn Wörmann und Herrn Eberhardt. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben. Wir werden das zu wägen haben und in unsere Entscheidung einbeziehen, was heute diskutiert wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 11:18 Uhr