



Mündliche Anhörung

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

hier: Atezolizumab (D-1118)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2025
von 16:30 Uhr bis 17:13 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Mårtensson

Herr Zortel

Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

Herr Prof. Dr. Huber

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

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Dr. Frank-Teewag

Frau Dr. Luisoni

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Ertel

Frau Glas

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

Frau Dr. Dauber

Frau Dr. Kähm

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 16:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Das ist die letzte Anhörung für heute, zum zweiten Mal Atezolizumab, jetzt als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pU und die Dossierbewertung des IQWiG vom 18. Dezember des vergangenen Jahres. Wir haben Stellungnahmen erhalten von Roche Pharma AG, eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmen von Amgen GmbH, BeiGene Germany GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und MSD Sharp and Dohme GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Berning, Frau Dr. Mårtensson, Herr Zortel und Frau Dr. Riplinger, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt und Herr Professor Dr. Huber, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Frank-Teewag und Frau Dr. Luisoni, für Amgen Frau Ertel und Frau Glas, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Dauber und Frau Dr. Kähm – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Frau Dr. Mårtensson, bitte.

Frau Dr. Mårtensson (Roche Pharma): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, ein zweites Mal am heutigen Tage über Atezolizumab zu sprechen, in dieser Indikation auch zum zweiten Mal, da wir heute über die Neubewertung sprechen. Bevor ich in die Thematik einsteige, möchte ich meinen Kolleginnen und Kollegen die Möglichkeit geben, sich persönlich vorzustellen, da wir für dieses Verfahren mit einem anderen Team hier sind.

Frau Dr. Berning (Roche Pharma): Guten Tag. Mein Name ist Beate Berning. Ich bin als HTA-Lead für das Dossier der Studie IMPower010 verantwortlich.

Frau Dr. Riplinger (Roche Pharma): Guten Tag auch von mir. Selina Riplinger. Ich bin für die medizinischen Aspekte verantwortlich.

Herr Zortel (Roche Pharma): Guten Tag, ich bin Max Zortel, und ich bin der verantwortliche Statistiker für das Verfahren.

Frau Dr. Mårtensson (Roche Pharma): Mein Name ist Anett Mårtensson, ich bin HTA-Lead im Bereich Market Access. – Wir sprechen heute über Patientinnen und Patienten mit einem nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom im frühen Stadium. Die Tumorausbreitung ist initial sehr begrenzt, und das ermöglicht eine erfolgreiche Entfernung des Tumors. Mit einer anschließenden adjuvanten Chemotherapie besteht hier tatsächlich eine Chance auf Heilung.

Entscheidend dafür ist jedoch, dass Rezidive vermieden werden; denn ein Rezidiv ändert für die Betroffenen alles. Die erhoffte Heilung rückt in weite Ferne, und stattdessen werden belastende Folgetherapien Alltag. Insbesondere das Auftreten von Fernmetastasen bedeutet, dass eine Chance auf Heilung nahezu aussichtslos ist. Eine wirksame Therapie, die Rezidive

verhindert, ist zwingend notwendig. Genau dort setzt Atezolizumab an. Mit der Einführung im Jahr 2022 hat es die adjuvante Therapie revolutioniert. Unter Atezolizumab traten halb so viele Rezidive auf, und das Sterberisiko ist halbiert. Nicht überraschend haben diese Vorteile Atezolizumab schnell zum Therapiestandard gemacht, der weltweit in den Leitlinien empfohlen wird.

Heute sprechen wir über die Neubewertung. Die Befristung erfolgte aufgrund der noch ausstehenden finalen Analyse zum krankheitsfreien Überleben. Diese Daten haben wir nun im Dossier vorgelegt. Sie zeigen weiterhin die deutlichen Effekte. Die Daten sind nun über mehrere Datenschnitte hinweg konsistent und auch nach einem Nachbeobachtungszeitraum von inzwischen fünf Jahren sehr robust.

Im Endpunkt krankheitsfreies Überleben zeigt sich, dass unter Atezolizumab halb so viele Rezidive auftraten und die gefürchteten Fernrezidive um fast zwei Drittel reduziert waren. Dies ist ein beträchtlicher Zusatznutzen, der auch vom IQWiG anerkannt wird. Dieser deutliche Effekt in der Vermeidung von Rezidiven überträgt sich auch ins Gesamtüberleben. Wir sehen hier eine Halbierung des Sterberisikos, und das entspricht einem erheblichen Zusatznutzen.

Ich möchte nun auf zwei Punkte des IQWiG-Berichts eingehen: Erster Punkt, die Quantifizierung des Zusatznutzens zum Gesamtüberleben. Das IQWiG schreibt, dass das Gesamtüberleben aufgrund von Unsicherheiten bei den Folgetherapien nur eingeschränkt interpretierbar sei. Wir sind der Ansicht, dass das Gesamtüberleben quantifizierbar ist, und das möchte ich ausführen: Bei den Betroffenen handelt es sich um ein sehr heterogenes Kollektiv. Es gibt keine einheitliche Therapie, da die Wahl der Folgetherapie von sehr vielen Faktoren beeinflusst wird. Sie wird individuell in Abhängigkeit des Rezidivmusters, der Tumorausbreitung und der Krankheitssituation von den behandelnden Ärzten gewählt. Die Entscheidung wird gemeinsam mit dem Patienten getroffen. Für die IMpower010 war der Einsatz von Folgetherapien adäquat und plausibel und stellt den erheblichen Zusatznutzen nicht infrage; denn der deutliche Effekt im Gesamtüberleben ist darauf zurückzuführen, dass Atezolizumab Rezidive signifikant verhindert.

Zweiter Punkt: Die Rezidivvermeidung überwiegt handhabbare Nebenwirkungen. Ich möchte die genannten Vorteile im DFS und OS in Relation zu den Nebenwirkungen einordnen. Im Interventionsarm traten häufiger unerwünschte Ereignisse auf. Das war erwartungsgemäß, da in der Studie IMpower010 Atezolizumab mit beobachtendem Abwarten verglichen wird. Die aufgetretenen Signale entsprechen dabei dem sehr bekannten Sicherheitsprofil. Sie sind durch die langjährige Erfahrung in der Praxis gut händelbar. Gerade vor dem Hintergrund einer kurativen Therapiesituation und dass es für die Betroffenen das Wichtigste ist, Rezidive zu vermeiden, überwiegen hier die positiven Effekte sehr deutlich.

Ich komme nun zum letzten Punkt, der die zweckmäßige Vergleichstherapie betrifft. Meine bisherigen Ausführungen bezogen sich auf die vorliegende Nutzenbewertung, in der Atezolizumab gegenüber beobachtendem Abwarten bewertet wird. Die bisher vom G-BA festgelegte zVT aus dem Jahr 2022 entspricht dem damaligen Therapiestandard beobachtendes Abwarten. Doch die Therapielandschaft hat sich gewandelt. Nach Atezolizumab wurde 2023 auch Pembrolizumab zugelassen, das ebenfalls in den Leitlinien empfohlen wird. So profitieren Betroffene mittlerweile in aller Regel von einer aktiven Immuntherapie. Vor diesem Hintergrund halten wir eine Aktualisierung der zVT für angemessen und sehen Pembrolizumab neben beobachtendem Abwarten als zusätzliche zVT.

Für ein vollständiges Bild ist daher auch der indirekte Vergleich gegenüber Pembrolizumab zu betrachten, den wir im Dossier dargestellt haben. Auch hier zeigt Atezolizumab eine Reduktion des Rezidivrisikos um mehr als ein Drittel, und auch das Sterberisiko ist deutlich um nahezu die Hälfte gegenüber Pembrolizumab reduziert. Dies entspricht einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.

Ich fasse zusammen: In diesem adjuvanten Setting ist es für die Betroffenen entscheidend, Rezidive zu vermeiden. Atezolizumab zeigt im direkten Vergleich mit beobachtendem Abwarten beeindruckende Ergebnisse: halb so viele Rezidive und ein halbiertes Sterberisiko, was einem erheblichen Zusatznutzen entspricht. Auch gegenüber Pembrolizumab sehen wir die deutlichen Vorteile in der Rezidivvermeidung und im Gesamtüberleben. Die Betroffenen haben mit Atezolizumab eine bessere Chance auf Rezidivfreiheit und damit eine deutlich bessere Überlebenschance. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung. – Erste technische Frage: Wir haben einen Call-in-Nutzer. Kann der sich bitte identifizieren? Wir haben Sie gerade hereingelassen. Wer sind Sie?

Frau Kähm (BMS): Frau Kähm von BMS, hallo. Entschuldigung für die Verspätung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, wunderbar. Dann haben wir das. – Jetzt die Frage an die Kliniker: Wir haben gerade darüber gesprochen, welche Folgetherapien den Patientinnen und Patienten in der klinischen Versorgung im vorliegenden Anwendungsgebiet von Atezolizumab zur Verfügung stehen. Wir haben gehört, dass es hier Veränderungen gegenüber früheren Zeiten gibt. Wie schätzen Sie diesbezüglich die Relevanz der Folgetherapien und die Ergebnisse der vorliegenden Studie IMpower010 ein?

Und dann ganz wichtig: Bei 35 Prozent der Patientinnen und Patienten in der vorliegenden Teilpopulation haben wir gesehen, dass zwischen der Tumorresektion und der adjuvanten Chemo mehr als die leitlinienkonformen 60 Tage gelegen haben. Welche Bedeutung kommt aus Ihrer Sicht dem zeitlichen Abstand zu, bzw. wie schätzen Sie diesbezüglich den Anteil von 35 Prozent mit einer später als 60 Tage begonnenen adjuvanten Chemo auch mit Blick, und das ist der entscheidende Punkt, auf die Versorgungsrealität ein? 35 Prozent sind doch ein relativ großer Brocken, den wir irgendwie einsortieren müssen. Wer möchte beginnen? – Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Die Leitlinien und die adjuvanten Therapiestudien, die insgesamt, sagen wir einmal, in der Metaanalyse eine fünfprozentige Verbesserung des OS gezeigt haben – im Stadium II waren das vielleicht 8 Prozent, im Stadium III über 15 Prozent – , sind in der Regel innerhalb von sechs Wochen nach Operation begonnen worden. So sagen es auch die Leitlinien: möglichst nach sechs Wochen.

Die Behandlungsrealität ist aber so, dass viele Patienten vor Beginn der adjuvanten Chemotherapie noch in die Reha gehen, weil es schon ein eingreifender Eingriff ist, den diese Patienten hinter sich bekommen. Viele Patienten brauchen eine gewisse Zeit, sich zu erholen, sodass das ohne Weiteres plausibel erscheint, auch im Studienkontext, dass der Zeitraum zwischen Operation und Beginn der Chemotherapie ein längerer ist. In der Regel akzeptieren wir bei uns im Zentrum acht Wochen, manchmal auch zehn Wochen. Wenn es darüber hinausgeht, wird es etwas schwierig. Da fragt man sich: Hat sich der Patient wirklich gut genug erholt, um eine adjuvante Chemotherapie zu bekommen?

In dem Zusammenhang möchte ich nur sagen, 28 Prozent der Patienten in den DKG-zertifizierten Lungenkrebszentren bekommen eine adjuvante Therapie, 28 Prozent, die eigentlich eine solche bekommen sollten, mit einer cisplatinhaltigen Therapie und 20 Prozent noch mit Carboplatin, wo Cisplatin der präferierte Standard ist. Sie sehen, wie schwierig die Implementierung der adjuvanten Therapie in dieses Patientenkollektiv ist. Insofern: Wenn es mehr als sechs Wochen sind, hätte ich kein großes Problem.

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

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Die adjuvante Therapie ist im wahren Leben problematisch. Ich denke, wir sollten medizinisch unterscheiden, aus welchem Grunde die Verzögerung auftritt. Ist das logistisch? Oder ist das, weil der Patient eigentlich im zu schlechten Allgemeinzustand

ist und sich zu lange nicht erholt? Was die Verzögerung medizinisch bewirkt, ist nicht ganz klar. Ob das wirklich zu einem verschlechterten Outcome führt, ist nicht wirklich belegt. Wir können nur von den Studien sagen, dass wir innerhalb der sechs Wochen dieses Ergebnis haben. Danach haben wir eigentlich keine adäquaten Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Ich möchte kurz ergänzen: Es liegt immer daran, wie viel operiert worden ist und welche Komplikationen der Operation aufgetreten sind. Das heißt, es gibt immer noch Patienten, die wirklich mit einer Bilobektomie oder einer extendierten Lobektomie und Perikardiotomie oder in Einzelfällen sogar mit einer Pneumonektomie behandelt werden. Wenn Kollegen nicht ganz so erfahren sind, sind die etwas zurückhaltender. Deshalb ist die Zahl derjenigen, die eine adjuvante Therapie bekommen, geringer, als sie eigentlich sein sollte, wie Frank Griesinger das sehr schön dargestellt hat. Manche nehmen dann nur das Carboplatin, obwohl das Cisplatin das Einzige ist, wo die Evidenz bewiesen ist. Ich würde auch sagen, wir sind da etwas freigiebiger. Wir würden in Einzelfällen auch bis zwei, drei Monate, also acht bis zwölf Wochen, warten, wenn es wirklich einen Grund hat, dass die Patienten eine postoperative Erholungsphase brauchen. So schnell ist die Mikrometastasierung nicht Makrometastasierung. Wenn sie das ist, dann hat die adjuvante Therapie sowieso keinen Sinn. Das ist eine sehr individuelle Entscheidung. Aber leider ist das real world.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Als Nächstes habe ich Herrn Zortel. – Ich will an der Stelle nur sagen, ich klinke mich dann aus. Heute haben wir hier U-Bahn-Streik oder BVG-Streik. Jetzt hat das Mietkraftdroschken-Gewerbe beschlossen, weil die schon streiken, nicht mehr auf Vorbestellung zu fahren. Ich habe um 18 Uhr eine Rede und beginne jetzt einen kleinen Fußmarsch, damit ich rechtzeitig da bin, was gut für die Lunge ist. Herr Griesinger hat beim Lungenkarzinom von Achtzigjährigen mit ungesundem Lebensstil gesprochen. Ich arbeite jetzt an meinem Lebensstil. – Als nächstes Herr Zortel, und danach macht Frau Nies weiter. Bitte schön, Herr Zortel.

Herr Zortel (Roche Pharma): Ich wollte kurz ergänzen, dass wir Analysen für die Zeit zwischen OP und der Chemotherapie eingereicht haben. In den Ergebnissen, die wir eingereicht haben, sieht man keine Unterschiede zwischen den Patienten, die mehr als 60 Tage und weniger als 60 Tage hatten. Da sieht man keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Zortel. – Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura (KBV): Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Eine Unsicherheit aus dem Erstbeschluss, die jetzt wieder durch das IQWiG aufgebracht wurde, waren die unzureichenden Folgetherapien nach einem Rezidiv. Ich wollte fragen, wie das nach dem aktuellen Datenstand im Vergleich zur Erstbewertung ist. Können Sie darauf, wie sich das verändert hat, und auch auf die Rezidivart eingehen?

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Frau Berning von Roche, bitte.

Frau Dr. Berning (Roche Pharma): Zum aktuellen Datenschnitt war die Hochrisikophase für die Rezidive bereits abgeschlossen. Dementsprechend sind seit dem letzten Verfahren kaum neue Rezidive dazugekommen und auch wenig neue Folgetherapien. Grundsätzlich sind das Rezidivmuster und das Folgetherapiemuster konstant und vergleichbar geblieben. Wie meine Kollegin gesagt hat, sind das aus unserer Sicht durchaus plausible Folgetherapien, die in der Studie dokumentiert worden sind. Deshalb sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Wörmann, Sie haben die Hand gehoben. Haben Sie eine Ergänzung dazu?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, Fehler meinerseits. Falsche Taste gedrückt.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Kein Problem. – Frau Pitura, ist die Frage beantwortet?

Frau Pitura (KBV): Ja, danke schön.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Frau Barnert vom IQWiG, bitte.

Frau Barnert (IQWiG): Ich habe auch eine Rückfrage zu den Folgetherapien an den pU. Hier bestehen bei uns noch weitere Unsicherheiten in der Analyse. Unter anderem bleibt offen, warum der Anteil an systemischen Folgetherapien im Vergleichsarm geringer ist als im Interventionsarm, obwohl im Vergleichsarm mehr Fernrezidive aufgetreten sind. Das ist für uns so nicht nachvollziehbar. Sie legen zudem keine erneuten detaillierten Auswertungen zu den verabreichten Folgetherapien, zum Beispiel in Abhängigkeit der Lokalisation des Rezidivs vor, sodass wir die Angemessenheit der Folgetherapie nicht abschließend bewerten können. Vor dem Hintergrund, dass Sie eingangs ausgeführt haben, dass es eine patientenindividuelle Entscheidung ist, wäre es notwendig, dass wir solche detaillierten Angaben haben, um die Angemessenheit der jeweiligen Folgetherapien abschließend bewerten zu können.

Ich habe noch eine Frage, weil Sie in den Stellungnahmen angegeben haben, dass 33 der Patientinnen und Patienten infolge ihres Rezidivs im Vergleichsarm verstorben sind. Aus diesen Ergebnissen ergibt sich maßgeblich der Effekt zugunsten der Intervention. Daher die Frage, ob Sie zu diesen Patientinnen und Patienten zu den Folgetherapien weitere Angaben machen können. Haben diese 33 Patientinnen und Patienten, bevor sie verstorben sind, eine systemische Folgetherapie erhalten? Und wenn ja, welche war das?

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Riplinger von Roche, bitte.

Frau Dr. Riplinger (Roche Pharma): Wir haben im Dossier das Rezidivmuster und die erhaltenen Folgetherapien der Patienten dargestellt. Zuallererst, glaube ich, ist ein wichtiger Punkt, dass die Hälfte aller Rezidive durch eine adjuvante Therapie mit Atezolizumab verhindert werden kann. Deshalb haben wir überhaupt nur deutlich weniger Rezidive bei Patienten, die behandelt werden müssen. Wir haben gehört, dass dieses Patientenkollektiv sehr heterogen ist. Das bedeutet vor allen Dingen, dass nicht jeder Patient die gleiche Folgetherapie erhalten kann.

Wir haben bereits im Dossier dargestellt, dass es einige unterschiedliche Gründe geben kann, beispielsweise die Anzahl der Metastasen, die Lokalisierung der Metastasen, auch der Allgemeinzustand des Patienten. So ist nicht davon auszugehen, dass jeder Patient mit einem Fernrezidiv automatisch eine systemische Therapie erhalten kann. Hier sind vor allen Dingen zum Beispiel ZNS-Metastasen zu nennen, aber auch eine Oligometastasierung, die lokal behandelt wird, die tatsächlich nicht anzeigt, obwohl es als Fernrezidiv ist, dass man diese Patienten mit einer systemischen Therapie behandeln kann.

Wir haben im Dossier Rezidivmuster und Art der Folgetherapie dargelegt und gesagt, dass das durchaus adäquat ist. Aber natürlich sind wir in einem Bereich der Unsicherheiten, weil die Folgetherapien nicht Teil des interventionellen Parts dieser Studie sind. Patientenindividuelle Auflistungen mit dem Rezidivmuster und der Folgetherapie sind aus unserem Gesichtspunkt gerade unter dem Umstand, dass diese Folgetherapien nicht Teil des interventionellen Parts sind, nicht belastbar. Die Ärzte hatten alle möglichen Parameter, die entscheidend sind, um die Entscheidung für die Folgetherapie nachzuvollziehen, nicht zu dokumentieren. Aus diesem Grund sind wir hier, selbst wenn wir das hätten, in einem Bereich der Spekulation. Wir sehen mögliche Einflüsse. Wir sehen, dass sich das auf das Verzerrungspotenzial auswirken kann, jedoch nicht bei diesem extremen Effekt des Sterberisikos auf das Ausmaß des Endpunktes OS.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Barnert, haben Sie eine Nachfrage oder nehmen Sie das so hin?

Frau Barnert (IQWiG): Ich möchte gerne dazu etwas nachfragen. Für uns ist es von Relevanz, Angaben zu diesen Patientinnen und Patienten zu bekommen, die keine systemische

Folgetherapie erhalten haben. Sie haben gerade die Oligometastasierung angesprochen. Es geht für uns aus den bisher vorliegenden Angaben nicht hervor, warum Patientinnen und Patienten mit Fernrezidiven teilweise keine systemische Folgetherapie erhalten haben. Wir würden uns freuen, wenn Sie dazu noch Angaben nachliefern könnten.

Ich habe dazu noch eine Frage, auch an die Kliniker. Wir sehen in den Daten, dass der Effekt beim Gesamtleben mittlerweile den Effekt der Rezidive überholt hat. Wir haben hier einen größeren Effekt als bei den Rezidiven, was erst einmal ungewöhnlich ist. Vielleicht können sowohl die Kliniker als auch der pU vor dem Hintergrund des Anteils der Patientinnen und Patienten mit Fernrezidiv, die keine systemische Folgetherapie erhalten haben, einmal ausführen, wie das einzuordnen ist.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Herr Eberhardt, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Ich möchte einmal aus der Praxis berichten: Wenn Sie so eine große klinische Studie machen, und das ist eine randomisierte Studie, die Patienten bekommen eine Intervention, in dem Fall die Immuntherapie oder Beobachtung, dann ist das nach zwei, drei, vier, fünf Jahren extrem schwierig – die Patienten kommen dann nicht mehr so häufig zum Zentrum –, herauszubekommen, ob sie ein Rezidiv gehabt haben. Dann sterben die Patienten, und keiner weiß, woran sie gestorben sind. Dann versucht man, über die Landeskrebsregister an diese Daten zu kommen. Auch das kann manchmal schwierig sein. Ich würde ganz offen sagen, man muss für solche Rezidivsituationen einfach einmal die Kirche im Dorf lassen.

Wenn die Patienten der Meinung sind, sie haben die Intervention erhalten, dann ist es für die Patienten so, dass sie sich eigentlich persönlich nicht mehr einer interventionellen Studie zugehörig fühlen. Umso schwieriger ist es, diese Patienten noch an die Zentren zu bekommen, wo die Studie durchgeführt wurde. Es ist nachzuvollziehen, dass hier alle Daten, und das wissen alle, die große klinische Studien gemacht haben, extrem schwierig einzuschätzen sind. Ist es jetzt ein Rezidiv? Ist es ein Fernrezidiv? Ist es ein Lokalrezidiv? Ist es ein oligometastatisches Rezidiv? Ist es ein zerebrales Rezidiv? Dann hat da einer mal einen Krampfanfall gehabt, aber es ist kein CT, kein MRT gemacht worden. Der Patient ist relativ rasch gestorben, ja, und was war es jetzt?

Ich will nur sagen, das ist die Realität. Wenn die Intervention vorbei ist, wird es schwieriger, solche Daten im Verlauf zu erheben, zumal manchmal sogar die Ethikkommissionen sagen, der Patient ist in der klinischen Studie, er wird zwar nachbeobachtet, bekommt aber keine Intervention mehr. Ich glaube, das muss man einfach so akzeptieren.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Barnert, nehmen Sie das so zur Kenntnis?

Frau Barnert (IQWiG): Das nehme ich so zur Kenntnis.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen? – Herr Sievers.

Herr Sievers (GKV-Spitzenverband): Ich habe eine Frage zu den diagnostischen Verfahren, die zum Ausschluss von Hirnmetastasen durchgeführt wurden. Nach welchen Kriterien wurde entschieden, welches Verfahren für die jeweiligen Patienten eingesetzt werden soll? Die Frage geht an den pU.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Frau Riplinger, bitte.

Frau Dr. Riplinger (Roche Pharma): Das Ausschlusskriterium dieser Studie hat vorgesehen, dass keine ZNS-Metastasen vorliegen dürfen. Das wurde von dem behandelnden Arzt im ECRF abgefragt und musste entsprechend dokumentiert werden. Das Protokoll ließ beide diagnostischen Möglichkeiten, CT und MRT, als Auswahl zu. Das ist im Übrigen aus klinischer Sicht auch sehr sinnvoll, da es immer wieder Patienten gibt, bei denen zum Beispiel ein MRT klinisch nicht indiziert ist. Wir haben allerdings keine Daten darüber vorliegen, bei welchem Patienten aus welchen Gründen CT oder MRT gemacht wurde. Im ECRF musste durch den

behandelnden Arzt nur bestätigt werden, dass keine Hirnmetastasen zum Einschluss in die Studie vorlagen.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön, Frau Riplinger. – Herr Sievers, Nachfrage oder ist die Frage damit abschließend beantwortet?

Herr Sievers (GKV-Spitzenverband): Vielen Dank für die Antwort.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Gibt es weitere Fragen? – Frau Barnert, bitte.

Frau Barnert (IQWiG): Noch einmal zu den Folgetherapien an die Kliniker: Können Sie einschätzen –– Wir haben hier einen Anteil in der relevanten Teilpopulation von circa 40 Prozent im Vergleichsarm der Patienten mit Fernrezidiv oder die überhaupt keine Folgetherapie systemisch bekommen haben. Ist das ein Anteil, den Sie so auch im deutschen Versorgungskontext sehen würden?

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Ich habe Herrn Huber und Herrn Griesinger.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Ich wollte noch einen Kommentar zu der Frage CT/MRT geben. Es ist so, dass es im ECRF nicht vorgesehen war, aber natürlich ist die Sensitivität von der MRT deutlich höher als CT. Das heißt, ich würde mir in einer Studie wünschen, dass das festgehalten wird.

Bezüglich der Nichtbehandlung ist die Frage: Warum? Deshalb ist die Frage so schwer beantwortbar. Wenn die Nichtbehandlung erfolgt ist, weil es ein schlechter Allgemeinzustand, ein rascher Progress war, dann ist es anders zu bewerten, als wenn aus logistischen Überlegungen oder welchen auch immer die systemische Therapie nicht erfolgt ist. Von daher, kann ich keine wirklich gute Antwort geben.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Ich habe Herrn Griesinger, Herrn Eberhardt und Herrn Spehn.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich habe vorhin gesagt, nur 30 Prozent oder 28 Prozent der Patienten bekommen nach einer Operation eine systemische Therapie, die eigentlich notwendig wäre. Ich glaube, aus dieser Aussage wird klar, dass das ein Patientenkollektiv ist, das einfach nicht mehr so fit ist. Die haben einen Lappen, vielleicht sogar zwei Lappen verloren. Manche haben sogar eine Pneumonektomie, haben vielleicht auch schon eine Chemotherapie hinter sich, und dann haben sie noch ein unterschiedliches Rezidivmuster. Sie zählen noch mit hinein, wo man unter Umständen nur mit der lokalen Therapie arbeitet. Es gibt unter Umständen auch Patienten, die einen Zweitumor haben. Das ist wirklich sehr heterogen. Ich habe nicht in den CRISP-Daten nachgeschaut, wie hoch der Anteil an Patienten ist, die nach einer Operation, adjuvanten Therapie progredient sind, wie viele da keine systemische Therapie erhalten. Aber ich würde aus klinischer Sicht sagen, dass 40 Prozent in diesem Kollektiv nicht komplett unplausibel erscheinen, wenn man die Lokalthérapien in diese Patientengruppe hineinrechnet.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ein kurzer Zusatz noch: International und auch wir in Deutschland nehmen diese Daten komplett als Standard, auch gegenüber der Zulassung von Pembrolizumab. In der adjuvanten Therapie, die PD-L1-unabhängig ist, inklusive der über 50-prozentigen Expression, ist das Atezolizumab dennoch gesetzt, weil die Daten für das Pembrolizumab deutlich weniger überzeugend sind. Insofern ist das für uns ganz klar der Standard. Wir würden Patienten eine adjuvante Chemotherapie nach einer Operation geben und würden dann diese ... (akustisch unverständlich) frühzeitig beenden, damit sie auf jeden Fall nicht die Chance verpassen, die Atezolizumab-Therapie bei der PD-L1 über 50-prozentigen Expression tatsächlich zu erhalten; denn das ist wirklich die kurative Modalität in der adjuvanten Therapie.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Eberhardt und Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann bestätigen, dass ungefähr zehn bis 15 Prozent vielleicht eine Hirnmetastasierung haben, die isoliert, stereotaxiert wird. Dann bekommen die erst einmal keine Systemtherapie. Da sind die Meinungen sehr gespalten. Manche geben es, manche geben es nicht. Dann gibt es lokale, interpulmonale oder pleurale Rezidive, die werden auch stereotaxiert, oder isolierte Knochenmetastasen, oligometastatische Erkrankungen, wie Frank Griesinger gesagt hat, sodass diese Zahl von 40 Prozent durchaus erst einmal keine Systemtherapie nicht ganz falsch ist.

Angesichts der Tatsache, dass auch die adjuvante Therapie eigentlich unter der notwendigen Zahl gemacht wird, ist es durchaus nachzuvollziehen, dass dann eine weitere Systemtherapie noch weniger gemacht wird. Wir sind alle sehr unzufrieden damit, sage ich ganz offen. Wir alle, die wir auch an den Leitlinien beteiligt sind, ob S3 oder „Onkopedia“, sind super unzufrieden damit. Aber leider ist es so, dass sich hier das Gros der Therapeuten in Deutschland sehr langsam und behäbig bewegt.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte das ergänzen: Die Studie ist 2016 bis 2019 durchgeführt worden. Der größere Teil der Zentren war in der Ukraine und in Russland. Das heißt, wir können ohnehin nicht komplett alles überziehen. Der Punkt für uns wäre, glaube ich, eher, wir würden erwarten, dass eine Folgetherapie den Vergleichsarm favorisieren würde. Was die Prognose besser macht, ist Immuntherapie im Rezidiv, was zur Überlebenszeit führt. Wir sind nicht sicher, ob eine zweite Immuntherapie nach adjuvanter Atezolizumab-Therapie dieselbe Wirksamkeit hat, ob die noch einmal ansprechen würden.

Das heißt, ein großer, hoher Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren im Kontrollarm würde eher die Prognose verbessern und damit den Unterschied zugunsten von Atezolizumab kleiner machen. Ich glaube, hier sind wir eher in der Diskussion, die wir früher schon öfter hatten. Ist es sinnvoll, die Therapie früh oder spät einzusetzen? Das sieht für mich hier eindeutig so aus, dass es sinnvoll ist, den Immuncheckpoint-Inhibitor früh einzusetzen. Das verbessert die Prognose.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön. – Frau Barnert, ist die Frage beantwortet?

Frau Barnert (IQWiG): Ja, danke.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Gibt es noch Fragen? – Herr Sievers.

Herr Sievers (GKV-Spitzenverband): Ich habe noch eine Frage an die Kliniker allgemein. Im Indikationsgebiet gibt es viele Therapieoptionen. Das wurde schon ausgeführt, zum einen Pembro in der Adjuvanz, aber es gibt auch den perioperativen Ansatz mit Pembro in Kombination mit platinbasierter Kombinationschemotherapie und dann adjuvant Weiterbehandlung mit Pembrolizumab in der Adjuvanz. Uns interessiert an dieser Stelle, wie in der Praxis entschieden wird, ob ein Patient, der mit einer PD-L1-Expression größer 50 Prozent aufschlägt, den einen Ansatz bekommt oder den anderen. Welche Entscheidungskriterien gibt es hier?

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Herr Eberhardt und Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Jetzt bin ich einmal genauso provokativ wie die Politiker in ihren Diskussionen im Fernsehen. Wie lange soll man dann noch reden? Das ist eine superschwierige Entscheidung. Es gibt die neoadjuvanten und die perioperativen Therapieprotokolle. Die Situation in Deutschland ist momentan so gespalten, dass die einen Zentren eine perioperative machen, die anderen machen nur neoadjuvante, die anderen machen lieber die Operation primär und dann adjuvante Therapie. Die Zuordnung zu den individuellen Therapieoptionen ist momentan nicht direkt durch randomisierte Studien gegeneinander untersucht worden.

Letztlich muss man sagen, es ist an allen großen und sehr effektiven interdisziplinären Zentren so, dass gemeinsam in den Tumorkonferenzen entschieden wird, wie so ein Patient behandelt

wird. Es sind häufig sehr weiche Kriterien, warum ein Patient zum Beispiel erst operiert wird, dann die Systemtherapie bekommt, oder erst Systemtherapie bekommt, damit man sicher ist, dass man ihn hinterher wirklich auch RO reseziert oder zum Beispiel, warum er eine definitive Chemo-Strahlentherapie mit Immuntherapie bekommt. Ehrlich gesagt, die randomisierten Studien dagegen gibt es entweder nicht, oder sie zeigen bisher keine wirklich validen Unterschiede. Wie gesagt, wir könnten noch Stunden weiterreden. Diese Frage werden wir heute Abend nicht klären.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön. – Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich möchte, wenn Sie erlauben, noch etwas ergänzen. Der Vorteil der neoadjuvanten Immuntherapie – und dass Immuntherapie wirkt, wissen wir – ist, dass die Wirksamkeit der Immuntherapie in der neoadjuvanten Situation, wenn der Tumor drin ist, die Neoantigene alle noch vorhanden sind, einfach höher ist. Dafür spricht relativ viel. Es gibt sogar zwei Studien, auch beim Melanom, die das eindeutig belegen. Das ist nicht das Lungenkarzinom, aber ich denke, man kann das vermutlich übertragen.

Sie müssen sich vorstellen, beim Mammakarzinom hat es etwa zehn, 15 Jahre gebraucht, bis die neoadjuvante Therapie die primäre Operation und dann adjuvante Therapie abgelöst hat. Das ist eine Revolution, die wir jetzt bei der Lunge sehen. Das wird etwas dauern. Ich denke, die meisten präferieren jetzt wegen der genannten Vorteile die neoadjuvante bzw. die perioperative Therapie, insbesondere in der N-PLUS-Situation. Wenn sie eine N1- oder N2-Situation haben, dann würde ich sagen, bekommen die meisten Patienten an den Zentren, wenn die Tumorkonferenz keine Kontraindikationen hat, inzwischen eine neoadjuvante Therapie. Bei N0-Situationen oder bei Patienten, bei denen man Sorge hat, dass sie es nicht zur Operation schaffen oder wenn die Einschmelze-Tumoren haben, die zu einer Infektion, Sepsis Anlass geben, dann ist die primäre Operation nach wie vor der Standard. Aber ansonsten, würde ich sagen, hat sich das Feld sehr zugunsten der neoadjuvanten Therapie gewandelt. Wie gesagt, im individuellen Fall, ist es eine klare Entscheidung einer interdisziplinären Tumorkonferenz. Wenn Sie zehn Tumorkonferenzen in zehn unterschiedlichen Zentren vergleichen, kann es sein, dass man zu etwas unterschiedlichen Einschätzungen kommt. Aber so ist Medizin, es ist keine exakte Wissenschaft.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Danke schön. – Herr Huber, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Ich möchte nur ergänzen, dass wir uns viele dieser Diskussionen sparen würden, wenn es die adäquaten Studien gäbe, wenn randomisierte Studien zu dem Thema durchgeführt würden und das nicht einfach nur neoadjuvant, nur adjuvant oder stur perioperativ gemacht wird. Wir haben das auch bei der adjuvanten versus neoadjuvanten Chemotherapie erlebt, wenn man sich scheut, randomisiert zu vergleichen, dann wird man jahrzehntelang diskutieren. Entschuldigung, wenn ich das so hart und provokativ sage, aber es ist wirklich schade.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wenn ich das kurz ergänzen darf: Die FDA hat genau das gefordert. Ich bin gespannt, ob diese Studie zustande kommt. Ich befürchte, dass sich Patienten da nicht gerne randomisieren lassen. Aber das ist meine persönliche Meinung.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Es ist leider auch schon spät.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Griesinger. – Gibt es noch Fragen? Letzte Chance. Möchte der Unternehmer zum Schluss noch eine Zusammenfassung abgeben? – Frau Mårtensson, bitte.

Frau Dr. Mårtensson (Roche Pharma): Ich würde gerne einige Worte sagen und die Diskussion kurz zusammenfassen. Wir haben über die Bedeutung der Folgetherapien für das Gesamtüberleben diskutiert. Wir haben von den Klinikern eindrücklich geschildert bekommen, dass die Betroffenen ein sehr heterogenes Kollektiv sind und die Wahl der Folgetherapie sehr individuell ist. Der Einsatz der Folgetherapien im Kontext der IMpower010 war adäquat, plausibel und nachvollziehbar. Auch das haben uns heute die Kliniker erneut

bestätigt, sodass sich mögliche verbleibende Unsicherheiten hier maximal auf das Verzerrungspotenzial auswirken sollten. Sie stellen den erheblichen Zusatznutzen im Gesamtüberleben aber nicht infrage. Wir sehen im Gesamtüberleben einen sehr deutlichen Effekt, und das sehen wir deshalb, weil Atezolizumab Rezidive verhindert.

Für die Gesamtbewertung ist in diesem Verfahren eines besonders wichtig: Die Nebenwirkungen, die wir hier sehen, entsprechen dem langjährigen, sehr gut bekannten Sicherheitsprofil. Sie sind deshalb gut kontrollierbar und in der Praxis sehr gut handhabbar. Deshalb zeigt sich im Gesamtbild, dass die Vorteile in der Wirksamkeit bei Weitem überwiegen.

Somit komme ich schon zum Schluss. Unter Atezolizumab sehen wir in diesem adjuvanten Setting eine sehr deutliche Rezidivvermeidung. Das bedeutet für die Betroffenen eine höhere Wahrscheinlichkeit auf Rezidivfreiheit, und das verbessert die Überlebenschance erheblich. – Vielen Dank.

Frau Dr. Nies (amt. Vorsitzende): Auch von meiner Seite vielen Dank. Ich wünsche Ihnen allen einen schönen guten Abend. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 17:13 Uhr