



Mündliche Anhörung

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

hier: Atezolizumab (D-1112)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Februar 2025
von 15:00 Uhr bis 15:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Stuwe

Frau Dr. Woltersdorf

Frau Dr. Luig

Herr Zortel

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Aulitzky

Herr Dr. Spehn

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

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Strangl

Frau Schieber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH:**

Frau Dr. Markhauser

Frau Heitzig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel

Frau Glas

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

Frau Dr. Kähm

Frau Wiesner

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben Anhörungsmontag und fahren mit Atezolizumab fort, neues Anwendungsgebiet, jetzt fortgeschrittenes NSCLC für eine platinbasierte Therapie ungeeignete Patienten in der Erstlinie.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dosierbewertung des IQWiG vom 19. Dezember des vorangegangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen der pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma AG, wir haben eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben wir AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, BeiGene Germany GmbH, Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Regeneron 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. Stuwe, Frau Dr. Woltersdorf, Frau Dr. Luig und Herr Zortel, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Aulitzky und Herr Dr. Spehn, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt – Fragezeichen –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für AbbVie Deutschland Herr Strangl und Frau Schieber, für Regeneron Frau Dr. Markhauser und Frau Heitzig, für Amgen Frau Ertel und Frau Glas, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Kähm und Frau Wiesner sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Ich frage noch einmal: Herr Eberhardt?

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Der hat mir gerade geantwortet, er wählt sich gerade ein. Es handelt sich um wenige Sekunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schlage vor, dass der pU zunächst beginnt und in die Dossierbewertung und das Dossier einführt, dann gehen wir in die Frage- und-Antwort-Runde. Wer macht das für Roche? – Frau Dr. Stuwe, bitte.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass wir zu Beginn die aus unserer Sicht zentralen Punkte benennen dürfen. Bevor ich damit beginne, stellt sich allerdings unser Team kurz vor:

Frau Dr. Woltersdorf (Roche): Guten Tag! Frederike Woltersdorf, ich bin die zuständige HTA-Managerin.

Frau Dr. Luig (Roche): Mein Name ist Christina Luig, ich bin für die medizinischen Aspekte des Dossiers zuständig.

Herr Zortel (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Max Zortel, ich bin der verantwortliche Statistiker für das Verfahren.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Mein Name ist Evelyn Stuwe, ich bin Teamlead in der HTA-Abteilung bei Roche. – Wir besprechen nun wie angekündigt Atezolizumab in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit einem fortgeschrittenen, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, die für eine platinbasierte Therapie ungeeignet sind. Der Fokus liegt heute auf den Patienten, die einen PD-L1-Status von unter 50 Prozent haben; denn zu diesen Patienten haben wir im

vorliegenden Dossier Daten vorgelegt, die die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA bedienen.

Der klassische Patient, der in dieses Anwendungsgebiet fällt, ist schwerkrank und hat eine sehr schlechte Prognose mit einer Überlebenszeit von deutlich weniger als einem Jahr. Diese Patienten sind üblicherweise von klinischen Studien ausgeschlossen und haben somit oft keine Chance auf innovative Therapien. Bei den Behandlungsmöglichkeiten gab es in den letzten zwei Jahrzehnten keine wesentlichen Fortschritte. Da sie für eine platinbasierte Chemotherapie nicht mehr infrage kommen, bestehen die zur Verfügung stehenden Behandlungsmöglichkeiten aus Monochemotherapien wie zum Beispiel Vinorelbin oder Gemcitabin.

Die Patienten sind, wie gesagt, therapiebedürftig aber nicht voll therapiefähig. Mit der Zulassung von Atezolizumab decken wir hier einen hohen medizinischen Bedarf. Dass diese Patienten ein besonderes Kollektiv darstellen, zeigt sich in den Patientencharakteristika der IPSOS-Studienpopulation. Die Patienten sind hier im Durchschnitt über zehn Jahre älter als in bisher durchgeführten Studien zu Krebsimmuntherapien. Zudem leiden mehr als 75 Prozent der Studienteilnehmer an mindestens drei Begleiterkrankungen. Dass das gewählte Patientenkollektiv die Zielpopulation des Anwendungsgebiets adäquat widerspiegelt, wurde von der Zulassungsbehörde und auch vom IQWiG bestätigt.

Wo liegt nun der aus unserer Sicht beträchtliche Zusatznutzen für Atezolizumab? Das Sterberisiko wurde mit Atezolizumab um 24 Prozent reduziert. Nach zwei Jahren Therapie lebten unter Atezolizumab noch doppelt so viele Patienten wie im Vergleichsarm. Trotz des schlechten Allgemeinzustands der Patienten konnten eine signifikant bessere Symptomkontrolle, eine höhere Lebensqualität und eine verbesserte Verträglichkeit nachgewiesen werden. Welchen Stellenwert Atezolizumab hat, zeigt sich auch dadurch, dass die Ergebnisse der IPSOS-Studie zu einer Behandlungsempfehlung in der S3-Leitlinie führten, bevor die Zulassung erteilt worden war.

Nun hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung kritisiert, dass die Vergleichstherapien Vinorelbin und Gemcitabin nicht zulassungskonform eingesetzt worden seien und daher die Daten der IPSOS-Studie nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden könnten. Es wird bisweilen kritisiert, dass Zulassungsstudien nicht ausreichend dem deutschen Versorgungsalltag entsprechen. Bei der IPSOS-Studie handelt es sich um eine Studie, die die Versorgungsrealität besonders nah abbildet. Sie wurde mit enger Beteiligung von deutschen Studienärzten aufgesetzt.

Die Vergleichstherapie wurde hier so gestaltet, dass sie den Versorgungsalltag widerspiegelt. Zusätzlich zu den Empfehlungen der Leitlinien waren die Behandlungs- und Dosierungsschemata der Fachinformationen möglich. Die Leitlinien beziehen sich wiederum auf klinische Studien, das heißt, der Prüfarzt hatte in der IPSOS-Studie die Möglichkeit, die Therapie dieser fragilen Patienten evidenzbasiert patientenindividuell zu wählen. Wir sehen in den Daten, dass die Auswahl der Behandlungsschemata der Patienten aus deutschen Studienzentren mit den eingesetzten Schemata der Gesamtpopulation der IPSOS-Studie übereinstimmt.

Dass diese Umsetzung der zVT in der IPSOS-Studie gemäß deutschem Versorgungsalltag ist, bestätigen auch Daten aus dem CRISP-Register. Wir haben diese Auswertungen in der Stellungnahme aufgeführt, und sie zeigen, dass in der Versorgung eine patientenindividuelle Auswahl der Schemata erfolgt, die den in der IPSOS-Studie eingesetzten Schemata entspricht. Vor diesem Hintergrund müssen die Daten der IPSOS-Studie aus unserer Sicht unbedingt für die Nutzenbewertung von Atezolizumab herangezogen werden; denn sie wurden adäquat erhoben. – Vielen Dank, wir freuen uns nun auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Stuwe. – Sie haben den entscheidenden Punkt sofort adressiert. Das sind die IPSOS-Studie und die Frage: Wie sind die

Patienten dort behandelt worden? Sie haben gesagt, Sie haben dem Studienzentrum und dem Studienarzt die Auswahl zwischen fachinformationskonformer Dosierung, dem fachinformationskonformen Behandlungsschema und dem in den Leitlinien empfohlenen Behandlungsschema überlassen. Das adressiert das IQWiG, indem es sagt, dass ein Großteil der Patienten und Patientinnen im Kontrollarm nicht zulassungskonform behandelt worden sei, zum einen wegen der verwendeten Zyklen als auch wegen der Dosierungen von Vinorelbin und Gemcitabin. Die spannende Frage ist diejenige an die Kliniker: Ist es zutreffend, wie es Frau Stuwe gesagt hat, dass die im Vergleichsarm der Studie eingesetzten Behandlungszyklen bzw. Dosierungen von Vinorelbin und Gemcitabin der klinischen Praxis entsprechen, insbesondere in Bezug auf den deutschen Versorgungskontext und die von ihr beschriebene Patientenklientel. – Ich habe gesehen, Herr Eberhardt ist mittlerweile zugeschaltet. – Wer möchte dazu beginnen? – Ich sehe als erstes Herrn Spehn, der sich gemeldet hat.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben in der Arbeitsgruppe der AkdÄ darüber diskutiert. Das IQWiG hat aus dem Grund, dass die Zulassungsdosierung nicht voll gesichert ist – – Wir haben das diskutiert, waren nicht eindeutig der Meinung, kommen aber dahin, dass die reduzierte Dosis, die hier angewandt wurde, bei einem Teil der Patienten gerechtfertigt ist. Es ist eine ganz andere Patientenpopulation, als die, mit denen wir sonst zu tun haben.

Sie haben eine ausgeprägte Komorbidität mit einem ECOG 3. ECOG 3 bedeutet, dass die Menschen auf dauernde Unterstützung angewiesen sind. Das Ganze ist eine sehr vulnerable Patientenpopulation, in der individuell abgewogen werden muss, wie hoch man dosiert und wie viel man damit riskieren kann. Das hängt von den individuellen Parametern ab, aber es ist bei jemandem mit ECOG 3 heikel, gleich mit einer 100-Prozent-Dosierung einzusteigen.

Es ist auch zu sagen, dass nur ein Teil der Patienten und Patientinnen eine Dosierung unter der zugelassenen Dosis hatte. Wir haben uns die ganzen Schemata angesehen. Das geht bei einem Schema bis auf 68 Prozent herunter. Die meisten sind entweder so hoch wie in der Zulassung angegeben oder nur wenig darunter. Wenn wir das zusammennehmen, dann halten wir diese Dosierung, die in den Studienzentren individuell angepasst werden kann, in dieser Indikation für angemessen und für viele Patienten auch geboten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Spehn. – Wie sehen das die Fachgesellschaften? Wir kennen die Stellungnahme, aber ich möchte es gerne noch einmal hören. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Griesinger und Herr Dr. Eberhardt haben sich gemeldet. Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann Herrn Spehn nur beipflichten. Das ist eine hochvulnerable Patientengruppe. Wir hatten die alten Daten von Frau ... (akustisch unverständlich), wo man eine wöchentliche Dosierung von Paclitaxel plus Carboplatin in einer sehr niedrigen Dosierung gegeben hat. Das sind Patienten, die noch nicht einmal dafür fähig sind und dass man individuell bei den Patienten die Therapiedosierung und die Applikation der Zyklen – – Es kann sein, dass die Patienten gerade bei Vinorelbin eine Toxizität haben, sodass man die wöchentliche Therapie nicht immer durchhalten kann. Insofern ist das ein höchst vulnerables Patientenkollektiv, sehr heterogen. Deshalb muss man davon ausgehen, dass von der zugelassenen Dosierung abgewichen wird. Wenn das in den CRISP-Daten, die sind im Dossier enthalten, entsprechend widerspiegelt wird, dann bestätigt das, dass die Versorgungsrealität in Deutschland genauso ist, wie in der IPSOS-Studie abgebildet.

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

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Die Situation ist folgendermaßen: Wir haben sowohl für das Vinorelbin als auch für das Gemcitabin die typische Situation, dass wir Studien gehabt haben, die ungefähr 1990 oder nach 1990 in der initialen Zulassungsphase gemacht wurden. Da wurden Monotherapien gemacht. Die wurden Tag 1, 8, 15, Tag 2, 21 Pause und dann weiter Tag 29 gemacht. Was ist das Problem? Sowohl bei dem Gemcitabin als auch bei dem

Vinorelbin kommt man am Tag 15 bei der Monotherapie typischerweise in eine Situation, dass die Patienten mitten im Nadir sind. Im Nadir, bei 200 Leukozyten oder 200 Neutrophilen, möchte man ungern eine Therapie geben. Deshalb fällt diese Therapie dann aus.

Das hat dazu geführt, dass sich viele Kollegen geweigert haben, diese Dosierungsschemata zu bedienen, also Tag 1, 8, 15 ist nicht durchführbar. Dann hat man das umgeändert und gesagt, dann machen wir Tag 1 und 8, machen Tag 15 im Nadir Pause und fangen am Tag 22 den nächsten Zyklus an.

Dann kann man das auch mit Platin, Cisplatin oder Carboplatin und mit allen anderen entsprechenden Substanzen sogar in der Kombinationschemotherapie kombinieren, sodass wir als Therapeuten in der Praxis eigentlich diese Dosierungsschemata Tag 1, Tag 8, Tag 15, Tag 22 seit 1990 nicht mehr gemacht haben. Es ist mit Recht zu kritisieren, dass diese alte Zulassung aufgrund der Therapieprotokolle und der klinischen Studien so gegeben wurde. Aber gerade, wie es Frank Griesinger gesagt hat, bei vulnerablen Patienten möchte man überhaupt nicht in eine Situation kommen, in der man hinterher einen Nadir hat und mitten im Nadir dann Chemotherapie geben soll. Es ist absolut klar: Tag 1, Tag 8 ist die Dosierung, die wir heute in der Praxis durchführen würden.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe noch eine Mini-Ergänzung: Kritisch wäre, wenn die „Unterdosierung“ zu einem schlechteren Vergleichsarm führen würde, der damit das Atezolizumab besser aussehen lassen würde. Wenn man das vergleicht, dann haben die alten Studien jeweils eine mittlere Überlebenszeit von sechs bis sechseinhalb Monaten gehabt. Hier ist der Vergleichsarm bei acht Monaten. Das heißt, selbst in der heutigen Situation scheint es nicht schlechter zu sein als damals. Selbst diese älteren Patienten scheinen etwas länger zu leben, mit aller Vorsicht, aber wir haben nicht den Eindruck, dass hier künstlich ein schlechterer Arm eingeführt wurde. – Das ist nur als Ergänzung zu dem, was die drei Kollegen schon gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Anmerkungen dazu sehe ich nicht. Herr Vervölgyi und danach Frau Pitura. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte gerne zum gleichen Komplex etwas sagen: Ich glaube, über die vulnerable Patientenpopulation sind wir uns alle einig. Wir haben in der Dossierbewertung geschrieben, dass das ein besonderes Patientenkollektiv ist, bei dem eine Pause im Verlauf durchaus Sinn machen kann. Das Problem war, dass aus der Studie selber nicht klar wird, nach welchen Kriterien das eingesetzt worden ist. Die Aussage von Frau Stuwe, dass das auf der Basis der Fachinformationen und der Leitlinienempfehlungen durchgeführt wurde, stimmt nur teilweise, weil nach Version 1 des Protokolls alle Patienten eine wöchentliche Dosis ohne Pause bekommen sollten. Erst mit der Protokolländerung zu Version 3 wurde eingeführt, ein Dosierungsschema mit Pause einzuführen.

Der Großteil der Patienten hat genau das Dosierungsschema, was Sie gerade gesagt haben, Herr Eberhardt, in der Studie bekommen, Tag 1, 8 und dann eine Pause. Dazu habe ich eine Frage. Sie haben gesagt, in dieser vulnerablen Patientenpopulation macht man das so. Beginnt man dann auch mit diesem Tag 1, 8, Pause, oder würde man erst einmal die zugelassene Dosierung nehmen und dann zum Beispiel bei Vorliegen von Toxizität heruntergehen? Oder würde man direkt mit der Pause beginnen? – Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage, die mir gerade gekommen ist, als Sie gesagt haben, Tag 1, 8, 15 und dann Pause macht man nicht. Das ist erstaunlich, weil das in der Studie bei einigen Patienten angewendet worden ist. Das wundert mich schon. Die Angaben aus dem CRISP-Register, muss man fairerweise sagen, beruhen auf elf Patienten. Ob die aussagekräftig sind, weiß ich nicht. Lange Rede, kurzer Sinn: Die Frage, die ich habe: Würde man bei den Patientinnen und

Patienten mit der Pause beginnen, oder würde man erst einmal versuchen, ohne Pause zu beginnen und bei Toxizität herunterzugehen? Oder wie würden Sie das machen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer von den Klinikern möchte dazu etwas sagen? Danach kommt Herr Zortel von Roche. Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wir haben ein wenig Erfahrung. Jetzt können Sie sagen, das ist ein Bauchgefühl. Es mag auch sein, dass man vielleicht einmal falsch liegt. Aber wir würden den Patienten nicht unbedingt bis zur Toxizität behandeln, um dann eine Dosisreduktion zu machen, sondern dieses 1-8-Schema hat sich ziemlich eingebürgert. Wir kennen dieses Schema gerade bei Vinorelbin auch in der adjuvanten Therapie, wo wir das genauso machen, dann mit Cisplatin dazu. Das ist ein ziemlich beliebtes Schema. Insofern würde ich sagen, für meine Patienten, wenn ich so einen hätte, dann würde ich das auch von vornherein mit Tag 1, 8 machen, ohne auf Toxizitäten zu warten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Das kann ich absolut bestätigen. Ich habe bei keinem Patienten Tag 1, 8, 15 gemacht, sondern immer Tag 1 und 8, Tag 15 Pause und dann geht es weiter. Man will eine gute Compliance zur Behandlung haben und keine Risiken eingehen. Gerade bei solchen vulnerablen Patienten ist jede Komplikation wieder ein Problem, dass sich Dinge nach hinten verschieben. Dann kommt man in Dosisreduktionen hinein, und die Dosisintensität ist maximal heruntergefahren. Das ist ein Schema, mit dem ich grundsätzlich beginnen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Zortel von Roche, bitte.

Herr Zortel (Roche): Ich wollte kurz ergänzen, dass das Protokoll sehr früh in Rücksprache mit den behandelnden Ärzten angepasst wurde, und wir hatten gerade einmal 14 Patienten in unsere Population eingeschlossen, die wir dargestellt haben, bevor die Protokollversion 3 – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, Sie haben auch erwähnt, es gab einige, die die 15-er noch bekommen haben.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, es waren nicht einige, es waren wenige Patienten, nur fünf. Aber das ist in der Studie durchgeführt worden. Daran sieht man wieder, dass in einer weltweiten Studie gegebenenfalls nicht alles so gemacht wird, wie in Deutschland.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, haben Sie noch eine Nachfrage?

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe dazu keine Nachfrage mehr. Vielen Dank. Ich habe eine Frage, die die Dosierung von Gemcitabin betrifft. In der Studie war es möglich, einerseits 1.000 Milligramm pro Quadratmeter Körperoberfläche und einmal 1.250 Milligramm zu geben. Es gab in der Studie die Möglichkeit des vierwöchigen Zyklus mit einer Pause in der letzten Woche und dem dreiwöchigen Zyklus mit der Pause in der letzten Woche. Wir haben nicht übereinbekommen, ob diese 1.250 Milligramm maßgeblich in dem Dreiwochenzyklus gemacht worden ist, und die 1.000 Milligramm in dem längeren. Wie gesagt, es gibt einige Unklarheiten aus den Daten in der Studie. Das war nicht richtig zu ersehen. Vielleicht kann das der Hersteller aufklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Luig, bitte.

Frau Dr. Luig (Roche): Es war so, dass 1.000 bis 1.250 Milligramm an Gemcitabin gegeben werden durften. Die Ärzte konnten das im Drei- oder Vier-Wochen-Zyklus mit jeweils einer Woche Pause geben. Das war frei wählbar. Die gewählte Startdosis, das haben wir mit eingereicht, lag aber nur bei 1.000 Milligramm. Mit 1.250 Milligramm ist niemand gestartet. Überwiegend ist das Dreiwochenchema für Gemcitabin eingesetzt worden. Das zeigen auch die Daten vom CRISP-Register, wenn man sich alle Patienten anschaut, die eine Monochemotherapie erhalten haben. Wir haben dann für Patienten, die eine vulnerable

Patientengruppe abbilden, noch einen Filter draufgelegt. Das waren ECOG-2-Patienten oder ab ECOG 2 mit einem Alter ab 70 Jahren.

Bei Vinorelbin war es so, dass überwiegend das Dreiwochsenschema gewählt wurde. Aber auch im CRISP-Register werden alle Schemata eingesetzt, analog, wie wir das in der IPSOS-Studie gesehen haben.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ganz kurze Replik: Wenn ich die Daten aus dem CRISP-Register richtig verstehe, ich habe sie gerade vor mir, gab es das Vierwochsenschema nicht im CRISP-Register. Ähnlich wie es Herr Eberhardt gerade gesagt hat, wird das in Deutschland nicht eingesetzt. Das wäre dann anders als in der Studie. Aber wie gesagt, es betraf nur wenige Patienten, von daher ist es wahrscheinlich nicht von so großer Relevanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Luig und Herr Griesinger.

Frau Dr. Luig (Roche): Wenn man sich alle Patienten im CRISP-Register ansieht, die eine Monochemotherapie erhalten haben, dann wird auch das Vierwochsenschema eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wobei ich wegen der Hämatotoxizität, sowohl was die Leukozyten, als auch, was man nicht unterschätzen sollte, die Thrombozytopenien angeht, regelmäßig das Dreiwochsenschema einsetzen würde. Das ist bekannt und hat sich durchgesetzt. Auch die 1.000 Milligramm pro Meter Quadrat, würde ich sagen, ist in diesem Patientenkollektiv absolut adäquat. Ich denke auch nicht, dass man mit 1.250 Milligramm anfangen würde. Das ist eine ähnliche Diskussion wie gerade beim Vinorelbin, dass man nicht auf die Toxizität wartet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Vervölgyi, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura: Ich möchte die Kliniker nach der Operationalisierung für die Platinungeeignetheit fragen, die für die Nutzenbewertung gewählt wurde. Es wurde gesagt, es handelt sich um eine sehr viel vulnerablere Patientenpopulation, als wir das sonst in den NSCLC-Studien haben. Meine Frage ist: Deckt sich diese gewählte Operationalisierung mit dem Patientenkollektiv, das Sie aus der Versorgungspraxis kennen? Die Platinungeeignetheit wurde hier anhand von vier Kriterien operationalisiert. Das war entweder 80 Jahre alt oder ECOG-Performance-Status 3 oder ECOG-Performance-Status 2 mit Komorbiditäten oder 70 Jahre alt und relevante Komorbiditäten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Wer möchte von den Klinikern? – Herr Eberhardt, bitte.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Am entscheidendsten ist der ECOG, ECOG 3 mit Komorbiditäten oder möglicherweise mit Komorbiditäten oder ECOG 2 mit Komorbiditäten. Das ist dann eine Entscheidung, wo man sagt, da kann man aggressive platinhaltige, sei es cis- oder carboplatinhaltige Therapie nicht machen. Aber wir haben alle diese Patienten. Wir wissen das. Wir wissen auch, dass es Patienten in dem Register gibt, die nicht mit Chemotherapie behandelt werden. Das sind genau solche Patienten, bei denen man sich im Grunde für eine Monotherapie entscheiden würde. Viele Therapeuten machen das noch nicht einmal, obwohl sich hier Monotherapien wie Navelbine oder Gemcitabin durchaus lohnen, sodass das normalerweise ein Standard gewesen ist. Aber das ist eine sehr individuelle therapeutische Entscheidung. Aber im Wesentlichen ist es weniger das Alter. Das Alter spielt eine wichtige Rolle, aber im Wesentlichen sind es ECOG und Komorbiditäten.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Man muss sich das so vorstellen: Das sind Patienten, die nicht unbedingt wegen des Tumors schlecht sind oder die sind schlecht, weil sie einen Tumor haben, aber die waren vorher schon schlecht. Die sind durch ihre Komorbiditäten, ihr Alter und Ähnliches total grenzwertig zu behandeln. Da ist im Wesentlichen die Frage: Gehen die direkt ins Hospiz oder auf Palliativ-Care oder macht man eine Prise Chemotherapie? Ich sage ganz bewusst „Prise“, weil wir über die Dosen und die Applikationsschemata gesprochen haben. Jetzt mit dem Atezolizumab gibt es eine viel besser verträgliche Möglichkeit. Diese Patienten sind, wie gesagt, krank durch ihre Komorbiditäten. Denen können wir etwas Sinnvolles anbieten, was sogar besser als Chemotherapie ist. Deshalb sind wir als Kliniker total froh, dass das jetzt zugelassen ist, und wie eingangs erwähnt wurde, hatten wir es in den Leitlinien, weit bevor die Zulassung da war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Gibt es dazu Nachfragen, Frau Pitura?

Frau Pitura: Nein, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Zortel und Frau Luig haben sich gemeldet, danach die Frage von Herrn Schmidt und Herrn Vervölgyi. Herr Zortel, bitte.

Herr Zortel (Roche): Ich glaube, das war eine alte Meldung. Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Luig, bitte.

Frau Dr. Luig (Roche): Das war von mir auch die alte Meldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Herr Schmidt vom GKV-SV.

Herr Schmidt. Der Aspekt, den Frau Pitura von der KBV angesprochen hat, hat uns auch interessiert. Wir hätten die Kliniker auch gefragt, was harte, validierte Kriterien für eine Nichteignung für Platin sind, weil uns aufgefallen ist, dass die Population unter anderem dadurch definiert ist, dass hier Patienten, die allein aufgrund ihres Alters eingeschlossen worden sind, berücksichtigt werden. Das hat uns etwas irritiert, weil in der Leitlinie explizit steht, dass das Alter allein kein Kriterium für die Nichteignung für Platin ist. Wir wollten dazu noch einmal nachfragen, aber im Grunde ist es schon angeklungen. Die Kliniker haben sich schon dazu positioniert. Das war ein Punkt, der für uns etwas widersprüchlich war, aber Herr Griesinger meldet sich schon. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Das ist natürlich klar. Teilweise haben wir Achtzigjährige, die sehen aus wie 60, und wir haben Sechzigjährige, die sehen aus wie 80. Wenn man tatsächlich einen Achtzigjährigen hat, der noch Marathonläufer ist, dem würde man eine Kombinationstherapie geben. Aber der typische Achtzigjährige ist mit vielen Komorbiditäten behaftet. Die haben in der Regel ein wenig Bluthochdruck, Diabetes mellitus, vielleicht eine PNP und erhöhtes Kreatinin. Da ist man heilfroh, dass man kein Carboplatin oder Cisplatin einsetzt. Dann ist es eine gute Alternative. Das Alter allein, da gebe ich Ihnen völlig recht, ist vermutlich nicht ausreichend. Aber es spiegelt die Tatsache wider, dass Patienten Lungenkrebs bekommen, weil sie in der Regel kein besonders gesundes Leben geführt haben. Aber wenn sie 80 Jahre sind, haben sie zusätzliche Komorbiditäten und sind nicht der fitte achtzigjährige Marathonläufer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Herr Schmidt, reicht das?

Herr Schmidt. Ich lasse das jetzt so stehen. Ich meine, das Kriterium ist allein so benannt, dass hier „über 80“ steht, da werden Komorbiditäten nicht weiter benannt. Aber ich lasse das jetzt auf sich beruhen. Wir haben das allerdings wahrgenommen.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine andere Frage, aber man könnte direkt die Anschlussfrage an den Hersteller stellen, wie viele Patientinnen und Patienten allein aufgrund des Kriteriums über 80 Jahre in die Studie aufgenommen wurden oder in der Teilpopulation sind. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

Aber ich habe eine andere Frage an die Kliniker. Das Atezolizumab ist unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen. Es sind hier zwei Fragestellungen aufgrund der zweckmäßigen Vergleichstherapie, und in der Population sind neun Patienten, deren PD-L1-Status unbekannt ist. Meine Frage ist: Was können Gründe im Versorgungsalltag dafür sein, warum der Status unbekannt ist? Kommt das vor und wenn ja, bei wie vielen Patienten kommt das vor? Wie werden diese behandelt? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

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

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Das Problem ist folgendes: Wir haben erstens Patienten, denen es sehr schlecht geht. Die haben ECOG 2, ECOG 3. Das heißt, sie sind insgesamt klinisch grenzwertig. Wenn diese Patienten zum Beispiel eine Hirnmetastasierung, eine Metastasierung in der Lunge oder einen Primärtumor in der Lunge haben, der schwierig zu erreichen ist, dann wird es schwierig, diese Patienten mit EBUS zu diagnostizieren. Sie können diese Patienten, wenn die bei Komorbidität pulmonal eingeschränkt sind, nicht transthorakal punktieren, auch eine sehr tiefe Biopsie ist durchaus problematisch. Wenn Sie Pech haben, haben Sie möglicherweise nur eine kurze Biopsie, wo zwar die Diagnose gestellt wurde, aber wo man nicht noch zusätzlich viel Immunhistochemie machen konnte. Das ist etwas, was durchaus passieren kann. Das sind Patienten, bei denen man sagt, wir können sie nicht noch einmal biopsieren, um eine PD-L1-Bestimmung zu machen. Deshalb gibt es immer wieder solche Patienten, bei denen unsere interventionellen Pneumologen irgendwann sagen, nein, lieber nicht, das ist zu risikoreich. Das ist leider das Phänomen, mit dem wir in allen Patientengruppen leben müssen, aber in dieser Patientengruppe im Besonderen.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich habe keine genauen Zahlen, aber man muss damit rechnen, dass bei etwa 20 Prozent der Patienten, die diagnostiziert werden, das NGS und bei fünf bis 10 Prozent die PD-L1-Testung nicht funktioniert. Das hängt damit zusammen, dass man häufig nur Zytologien hat. Um die PD-L1-Testung erfolgreich durchzuführen, muss man 100 Zellen auszählen. Die sollten im Gewebeverband sein. Gerade wenn man eine EBUS zytologische Diagnostik hat, ist es häufig oder manchmal nicht zu erreichen. Insofern 9 Prozent oder 7 Prozent der Patienten ohne PD-L1-Status, würde ich sagen, spricht für die hohe Qualität der Studie.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der PD-L1-Status an sich ist als binärer Marker für oder gegen Ansprechen nicht ausreichend geeignet. Wir kommen in der übernächsten Anhörung noch dazu, ob 50 Prozent einen Unterschied machen. Wir sehen inzwischen in vielen Studien, dass Patienten mit unter 1 Prozent trotzdem ansprechen können, weil entweder die Biopsie nicht repräsentativ war oder aber es nicht ein An- und Abschaltphänomen ist, sondern man braucht eine bestimmte Anzahl von Oberflächenmarkern, damit es positiv bewertet wird oder weniger. Bei 100.000 zeigt er gerade an, bei 90.000 zeigt er gerade nicht an. So funktioniert das nicht. Deshalb finde ich es schwierig, jetzt so zu tun, als wenn das so ein Phänomen wäre wie bei der Targeted Therapy.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller hat dazu eine Nachfrage, danach wieder Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Wie werden die, bei denen man aufgrund der Materialgewinnung oder anderer Gründe den PD-L1-Status nicht hat, in der Praxis behandelt? Die sind in der IPSOS-Studie, in der sie mit Gemcitabin und Vinorelbin behandelt werden. Wäre das das, was man in der Realität in solchen Fällen macht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Die Monochemotherapie bei platinnichtfähigen Patienten ist unabhängig von dem PD-L1-Status. Wenn man den Status nicht hat und es nicht zweckdienlich erscheint, den Patienten noch einmal zu rebiopsieren, um eine über 50-prozentige oder gleich 50-prozentige PD-L1-Expression zu finden, würde man einen solchen Patienten mit einer Chemotherapie behandeln, unabhängig vom PD-L1-Status.

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

Frau Dr. Müller: Ja, genau das wollte ich wissen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Vervölgyi, weitere Fragen?

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. Das wäre auch meine Frage gewesen. – Ich habe eine Frage an die AkdÄ, an Herrn Spehn. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass die Patientinnen und Patienten mit PD-L1-Status unbekannt aus der Teilpopulation mit PD-L1-negativ herausgerechnet werden sollten. Vielleicht könnten Sie das noch einmal erläutern, weil das nicht ganz zu den Ausführungen passt, die wir gehört haben.

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

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Da muss nicht leider passen. Ich habe das auch hingenommen. Ich bin persönlich unsicher, ob das notwendig ist. Ich muss bei der Frage passen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Aulitzky, können Sie das beantworten?

Herr Prof. Dr. Aulitzky (AkdÄ): Das war Teil unserer Diskussion, aber ich persönlich halte es nicht für relevant, weil die Population klein ist. Das Risiko, um das es dabei in der Diskussion gegangen ist, ist die Frage, ob diese kleine Gruppe eventuell hochpositiv für PD-L1 wäre und damit ein besonders gutes Ergebnis hätte. Aber nachdem die Population so klein ist, halte ich es für irrelevant.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Die Frage wäre, wie hoch die Chance ist, dass in dieser Gruppe, in der PD-L1 unbekannt ist, dass die über 50-prozentige PD-L1-Expression haben, sodass man ein besonders günstiges Ergebnis bekommen würde. Die Verteilung ist vermutlich ähnlich wie in der Gesamtgruppe. Das heißt, Sie werden um die 25 Prozent PD-L1-überexpressierende Patienten haben. Bei der Kleinheit der Gruppe – ich bin kein Statistiker – würde ich sagen, die Wahrscheinlichkeit, dass das statistisch eine Relevanz hat, ist eher gering.

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

Frau Dr. Luig (Roche): Ich möchte gerne kurz ergänzen: Wir haben hier die Aufteilung nach den Teilpopulationen A und B. Teilpopulation A sind die Hochexprimierer über 50 Prozent. Wir haben die unbekannt Patienten bei zehn Patienten in der Teilpopulation B mit dargestellt, also eine niedrige PD-L1-Expression. Für die Hochexprimierer ist die Monotherapie zugelassen, für die Niedrigexprimierer und die mit unbekanntem Status entsprechend nicht. Da ist die therapeutische Konsequenz die gleiche, also in dem Fall bei dieser vulnerablen Patientengruppe eine Monochemotherapie nach S3-Leitlinie.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine letzte Frage: Sie betrifft den in den Stellungnahmen nachgereichten Datenschnitt zur Studie IPSOS und geht an den Hersteller. Das ist der Datenschnitt zum Last Patient, Last Visit, das heißt, wenn die Beobachtung beendet war. Aus Ihrer Stellungnahme geht hervor, dass noch Daten von 15 Patientinnen und Patienten eingehen, die noch mit Atezolizumab behandelt worden sind. Das bedeutet, dass fast 90 Prozent der Daten schon vor diesem Datenschnitt erhoben waren. Erst einmal war der Datenschnitt für Nebenwirkungen ausgelegt, also nur für unerwünschte Ereignisse. Da kann sich nicht viel getan haben, weil die meisten Patienten alle durchkohortet sind.

Nun gibt es aber auch Angaben zum Gesamtüberleben. Dazu habe ich eine Nachfrage, weil ich mir da nicht ganz sicher bin. Es gibt Unterschiede zwischen den beiden Datenschnitten, was die Beobachtungszeiten angeht, und das nur im Interventionsarm. Es gibt keine Unterschiede bei den Beobachtungszeiten im Vergleichsarm. Trotzdem haben im Vergleichsarm noch Patienten gelebt. Die Frage ist: Betrifft das Update der Daten zum Gesamtüberleben nur diese 15 Patienten, die noch Atezolizumab bekommen haben, oder betrifft das alle Patienten? Was meines Erachtens nicht ganz sein kann, weil sich die Anzahl der Ereignisse in den anderthalb Jahren nicht geändert hat. Das scheint mir nicht ganz plausibel zu sein. Vielleicht können Sie dazu noch etwas zu sagen.

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

Herr Zortel (Roche): Grundsätzlich ist es so, dass es hauptsächlich ein Update dieser 15 Patienten war, die noch unter einer Atezolizumab-Behandlung waren. Zusätzlich wird Datencleaning betrieben. Wenn Rückmeldungen kommen, kann es sein, dass es Anpassungen gibt. Zum anderen gab es wegen der Covid-Pandemie einzelne Zentren, bei denen nachgehakt und nachgeprüft und die Daten noch einmal kontrolliert werden mussten. Wenn ich das richtig weiß, gab es, glaube ich, bei zwei Patienten ein kleineres Update. Aber insgesamt haben Sie Recht, dass es ein Hauptupdate für diese 15 Patienten ist. Deshalb tut sich generell bei keinem der Outputs etwas, was die Ergebnisse betrifft. Das heißt, die Ergebnisse bestätigen sich auch in diesem ergänzenden Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, okay oder Nachfrage?

Herr Dr. Vervölgyi: Nur noch mal zur Sicherheit: Das heißt, für das Gesamtüberleben, bei dem es neue Ergebnisse gibt, gehen aber nicht anderthalb Jahre mehr Nachbeobachtungen ein, sondern das betrifft nur diese 15 Patienten oder was in der Zwischenzeit an Datencleaning noch gemacht worden ist. Nur um sicherzugehen. Alles klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Frau Pitura und Herr Schmidt.

Frau Pitura: Ich habe eine ergänzende Frage zu der Analyse aus dem CRISP-Register, die vorhin angesprochen wurde. Sie sagten, dass diese wöchentliche, also die zulassungskonforme Gabe auch zum Einsatz kam. Können Sie sagen, wie das anteilig gegenüber den anderen möglichen Dosierungsschemata für Vinorelbin, aber vor allem für Gemcitabin war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann das beantworten? – Frau Luig, bitte.

Frau Dr. Luig (Roche): Bei Vinorelbin wurde das wöchentliche Schema bei knapp 16 Prozent verabreicht, das Dreiwochsenschema bei 50 Prozent und die vier Wochen bei 13 Prozent. Für Gemcitabin wurde nur ein Drei- oder Vierwochsenschema eingesetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Pitura?

Frau Pitura: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Schmidt.

Herr Schmidt: Ich habe noch zwei Fragen, und eine davon geht an den pU. Herr Vervölgyi hat das im Nachgang an meine Frage aufgeworfen, wie viele Patienten hier tatsächlich allein aufgrund des Alters eingeschlossen worden sind. Wurde das inzwischen beantwortet und ich habe das nur überhört? Ansonsten würde ich die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer gerne erneuern.

Ich habe noch eine Frage an die AkdÄ. Ich habe in Ihrer Stellungnahme gelesen, dass Sie in der Aussagesicherheit maximal Anhaltspunkte sehen. Könnten Sie noch einmal darlegen, worauf Sie das genau begründen, ob sich das nur auf die nicht fachinformationskonformen Dosierungen begründet oder welche Punkte Sie haben? Es wäre schön, wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beginnen wir mit der Patientenzahl, pU, wie viele nur aufgrund des Alters?

Herr Zortel (Roche): In den Daten, die ich kenne und sehe, gibt es zwei Patienten, die keine Komorbiditäten zu bessern hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Schmidt, Frage beantwortet.

Herr Schmidt. Ja, wenn das so ist, Herr Zortel, dann ist das so. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): AkdÄ, wieso nur Anhaltspunkt?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Das haben wir diskutiert. Wir haben nur einen Anhalt, weil wir einiges vor allen Dingen in der Toxizität und in der Morbidität für verzerrt halten. Es sind unterschiedliche Therapiegruppen, die eingesetzt werden, einmal die Immuntherapie mit einem späten Auftreten spezifischer, aber schwieriger Nebenwirkungen, auf der anderen Seite Chemotherapie, wo vorhersagbar schon innerhalb der ersten zwei Wochen die Toxizität da ist. Da sind die Ereigniszeitintervalle, die für die Statistiken herangezogen wurden, nur eingeschränkt beurteilbar.

Die Bewertung ist so, dass wir wegen des quantitativen Unterschieds nur einen geringen Nutzen im Überleben sehen. Der ist nicht groß, und er ist nur nach zwei Jahren deutlich. Danach laufen die Kurven wieder ein Stück zusammen.

Insgesamt ist die Hazard Ratio mit 0,75 in der Berechnung relativ gering. Die ESMO hat ein Instrument geschaffen, womit man den Benefit einschätzen kann. Wenn wir da eintragen, wie lange in der Kontrollgruppe das Überleben und wie die Hazard Ratio war, ist danach ein Punkt da, sprich: ein Zusatznutzen wird von der ESMO bestätigt. Aber es ist ein Punkt von fünf. Vier oder fünf Punkte sind substanzielle Benefits. Darüber kommen die Ergebnisse in der IPSOS-Studie nicht hinaus, oder sie kommen nicht in die Nähe. Deshalb sehen wir einen geringen Zusatznutzen.

Es ist die Frage, ob diskutiert wurde, ob das ein Anhalt ist, oder ob es nicht quantifizierbar ist. Wir haben gedacht, dass es gering ist und nicht mehr. Das sehen wir nicht. Wir haben gesehen, dass der pharmazeutische Unternehmer einen beträchtlichen Zusatznutzen reklamiert hat. Das geben aber die Daten aus unserer Sicht nicht her. Das entspricht auch nicht der Einschätzung, wenn man danach geht, in der ESMO-Skalierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt hat auch nach dem Anhaltspunkt gefragt. Wir haben „Anhaltspunkt“ und „gering“ gerade gehört. Dazu hat sich Herr Zortel gemeldet

Herr Zortel (Roche): Sie haben gerade über die Ergebnisse der Mortalität gesprochen. Hier ist es so, dass wir eine statistisch signifikante Risikoreduktion mit einer Hazard Ratio von 0,76 sehen. Gleichzeitig haben wir uns, um das Langzeitansprechen der Patienten anzuschauen, den präspezifizierten Endpunkt des Zweijahres-OS angeschaut. Hier sehen wir eine Risikoreduktion um mehr als 50 Prozent bei den Atezolizumab-Patienten.

Wenn man sich die Kaplan-Meier-Kurven anschaut, sieht man, dass die sich auf die Zeit trennen und getrennt bleiben. Jetzt ist es aber nicht die einzige Domäne, sondern wir haben noch weitere Domänen dargestellt, in denen ein Zusatznutzen dargestellt werden konnte. Eine davon ist die Verträglichkeit. Hier sehen wir bei den Patienten mit schweren UE einen beträchtlichen Zusatznutzen, weil wir hier auch eine Risikoreduktion um 34 Prozent in der Hazard Ratio sehen. Wenn man sich das Gesamtbild anschaut, hat man Vorteile im OS und in der Verträglichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe Wortmeldungen von Herrn Eberhardt und Herrn Wörmann.

Herr Prof. Dr. Eberhardt (AIO): Eines möchte ich zu bedenken geben: Wenn wir etwas in den letzten fünf Jahren über die Immuntherapie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom gelernt

haben, dann ist es das, dass der Benefit vor allen Dingen für eine Subgruppe von Patienten ein langfristiger Benefit ist. Wir haben das zum Nivolumab mit 14 Prozent Fünfjahresüberleben in den zwei großen Zulassungsstudien gesehen. Das zeigt sich letztlich in allen Stadien. Wir haben es im Stadium III gefunden, ein Benefit von 15 Prozent. Der Langzeitbenefit nach hinten hinaus ist immer der, der entscheidend ist. Da ist ein Zweijahresüberleben eine sehr gute Landmark-Analyse. Ich finde, das muss man berücksichtigen. Die Patienten haben damit eine Chance, auch wenn sie wirklich schlecht sind, wenn sie einen schlechten ECOG, eine schlechte Ausgangssituation haben, eigentlich nur eine Monotherapie bekommen könnten. Die haben die Möglichkeit, ein längerfristiges Überleben zu bekommen. Wir können lange darüber diskutieren, ob das sehr schön ist oder nicht.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Damit es präzise ist: Auf der ESMO-Skala: ESMO hat klinischen Benefit, das ist nicht Zusatznutzen, sondern eine eigene Kategorie. Aber da bekommt das Präparat 4 von 5 Punkten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das haben Sie in Ihrer Stellungnahme ausdrücklich geschrieben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. Das ist auf der Seite auch so publiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es nachgeschaut. Das ist okay. – Dann haben wir das, und ich gebe dem pU die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen. Frau Stuwe, bitte.

Frau Dr. Stuwe (Roche): Ich fasse gerne die letzten 50 Minuten zusammen: Es waren viele Themenfelder. Erst einmal vielen Dank für die Diskussion und die Fragen. Bezüglich der Vergleichstherapie haben wir gehört, dass bei dieser höchst vulnerablen und auch heterogenen Patientenpopulation die Therapieentscheidung sehr individuell getroffen werden muss. Ich fand diese Rückmeldungen von den Behandlern sehr eindrücklich. Im Endeffekt ist unser Verständnis so, dass es auch so in der IPSOS-Studie möglich war.

Noch einmal: Es war eine globale Studie, die aber trotzdem in dieser Vergleichstherapie, in der Umsetzung den deutschen Versorgungsalltag widerspiegelt. Diese Diskussion bestärkt unsere Ansicht, dass die Daten zur Nutzenbewertung herangezogen werden müssten.

Die vorgelegten Daten des finalen Datenschnitts belegen die patientenrelevanten Vorteile, die aus unserer Sicht einen beträchtlichen Zusatznutzen begründen, über alle untersuchten Endpunkte hinweg. Besonders wichtig ist mir, hervorzuheben, wir haben es gehört, dass es sich hier um Patienten handelt, die mit dem Rücken zur Wand stehen. Durch ihre Komorbiditäten, in der IPSOS-Studie waren es im Median sechs Komorbiditäten pro Patient, scheiden die meisten Patienten für die meisten Behandlungsoptionen aus. Atezolizumab eröffnet hier eine Möglichkeit, das Leben zu verlängern. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Stuwe, für diese Zusammenfassung. Ich bedanke mich bei Ihnen und Ihrem Team, bedanke mich bei den Klinikern. Wir sehen uns gleich wieder. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das zu diskutieren haben. Ich wünsche denjenigen, die uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:55 Uhr