

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Atezolizumab (D-470)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Februar 2020  
von 10:02 Uhr bis 11:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Oehler

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

Herr Dr. Daniels-Trautner

Frau Dr. Hell

Frau Dr. Lübker

Herr Marquardt

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

Frau Dr. Kurucz

Frau Zietze

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Für diejenigen, die es gepackt haben: Wir haben zwar keine Katastrophe, aber die Bahn fährt nicht. Vor dem Hintergrund haben wir einige witterungsbedingte Ausfälle. Wir haben jetzt Atezolizumab, neues Anwendungsgebiet Mammakarzinom triple-negativ PD-L1-Expression  $\leq 1$  Prozent im § 35a Verfahren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember 2019, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Roche Pharma AG, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft gynäkologischer Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Senologie, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Eisai GmbH, MSD Sharp & Dohme, Sanofi-Aventis Deutschland und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Da wir wie üblich ein Wortprotokoll führen, muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Das geht etwas schneller, weil einige ausgefallen sind. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Dr. Daniels-Trautner, Frau Dr. Hell, Frau Dr. Lübker und Herr Marquardt, jawohl, von den Experten leicht ausgedünnt Herr Prof. Ludwig von der AkdÄ, Frau Prof. Lüftner und Herr Wörmann von der DGHO, habe ich gesehen. Es fehlen Herr Dr. Spehn, Herr Prof. Schmidt und Herr Prof. Hartkopf; die haben sich abgemeldet. Komplett fehlen die Firma AbbVie und die Firma Eisai. Dann müssten da sein Frau Oehler von MSD, Frau Dr. Kurucz und Frau Zietze von Sanofi-Aventis sowie Herr Rasch und Herr Werner von vfa, jawohl. – Das sind alle, die nach meiner Liste gemeldet sind. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Bitte nachher das Mikrofon benutzen, wenn Sie das Wort ergreifen, und Ihren Namen nennen. Ich würde jetzt zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? – Bitte schön, Herr Daniels-Trautner.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche)** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Beginn die aus unserer Sicht zentralen Punkte ansprechen dürfen.

Zu diesem Anhörungstermin sind von uns dabei: ganz links Frau Dr. Lübker, die für die Erstellung des Nutzendossiers zuständig war; links neben mir Frau Dr. Hell. Sie ist Ärztin mit langjähriger Erfahrung im Therapiegebiet und vertritt heute die medizinische Abteilung. Rechts von mir Herr Marquardt; er vertritt die Abteilung Statistik, und ich bin Jan Daniels-Trautner, Teamleiter in unserer Abteilung frühe Nutzenbewertung.

Atezolizumab ist ein monoklonaler Antikörper gegen PD-L1 und zählt als Immunonkologikum zur Gruppe der Checkpoint-Inhibitoren. Atezolizumab wurde zuerst 2017 zur Anwendung im NSCLC und Urothelkarzinom zugelassen. 2019 wurde die Zulassung für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel zur Erstlinienbehandlung von Patienten mit nicht resezierbarem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten triple-negativen Mammakarzinom, deren Tumore eine PD-L1-Expression von mindestens 1 Prozent aufweisen, erteilt.

Unter dem triple-negativen Mammakarzinom oder TNBC werden Tumore mit negativem Hormonrezeptor und HER2-Status zusammengefasst. Es handelt sich um etwa 15 Prozent der Brustkrebskrankungen in Deutschland. Es sind zu einem geringen Teil auch Männer betroffen; daher verwenden wir im Folgenden die Termini Patient oder Patienten in geschlechtsneutraler Form. Das Durchschnittsalter von TNBC-Patienten ist mit 53 Jahren niedriger als bei Patienten mit anderen Brustkrebstypen. TNBC ist eine sehr aggressive Form von Brustkrebs. Die Prognose ist schlechter und die

Mortalitätsraten höher als bei anderen Subtypen. Das mediane Gesamtüberleben von Patienten in der Erstlinie betrug bisher nur zwischen zehn und 19 Monaten. Spezifisch auf die Biologie ihrer Erkrankung ausgerichtete zielgerichtete Therapien standen Patienten mit TNBC bisher nicht zur Verfügung. Der therapeutische Bedarf ist daher bei dieser Erkrankung besonders hoch.

Mit der Zulassung von Atezolizumab in Kombination mit dem Taxan nab-Paclitaxel steht nun erstmalig eine spezifische Therapieoption für die Patienten im Anwendungsgebiet zur Verfügung. In der Studie IMpassion130 wurde Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel als Erstlinientherapie beim TNBC untersucht. Hierbei handelt es sich um die erste randomisierte klinische Prüfung der Immuntherapie mit Atezolizumab im Anwendungsgebiet.

Die schlechte Löslichkeit von Paclitaxel und Docetaxel erfordert die Anwendung von Lösungsvermittlern und zur Vermeidung von Hypersensitivitätsreaktionen auf diese eine obligate Prämedikation mit Kortikosteroiden. Dabei besteht das Risiko, dass durch die immunsuppressive Wirkung der Kortikosteroide die immunmodulatorische Wirkung von Atezolizumab abgeschwächt wird. Nab-Paclitaxel ist im Gegensatz zu den anderen Taxanen sehr viel besser löslich und erfordert keine Kortikosteroid-Prämedikation. Es ist somit das einzige Taxan, bei dem dieser potenzielle Einfluss auf die Immuntherapie vermieden und der Effekt der zusätzlichen Therapie mit Atezolizumab in der Studie genau beschrieben werden kann. Nab-Paclitaxel wurde daher als Kombinationspartner und Komparator in der IMpassion130 ausgewählt.

Der G-BA hat die zweckmäßige Vergleichstherapie im Anwendungsgebiet als eine Anthrazyklin- und/oder Taxanhaltige systemische Therapie unter Berücksichtigung der Zulassung der Arzneimittel festgelegt. Nab-Paclitaxel ist ein Taxan, für die Erstlinientherapie aber nicht zugelassen. Im Beratungsgespräch hat der G-BA daher darauf verwiesen, dass im Dossier anhand von geeigneten klinischen Studien nachgewiesen werden sollte, dass nab-Paclitaxel im therapeutischen Nutzen hinreichend mit einem im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxan vergleichbar ist.

Wir haben dies im Dossier anhand der dazu verfügbaren Studiendaten aufgearbeitet und sind zu dem Schluss gekommen, dass nab-Paclitaxel unter Berücksichtigung der Gesamtschau der vorhandenen Evidenz einen mit den zugelassenen Taxanen vergleichbaren Nutzen aufweist. Nab-Paclitaxel stellt zudem eine relevante Erstlinientherapieoption im deutschen Versorgungsalltag dar. Darüber hinaus ist es von Leitlinienempfehlungen umfasst. Unter Berücksichtigung dieser Punkte sehen wir den Kontrollarm der Studie IMpassion130 als eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei diesem hochaggressiven Brustkrebstyp an. Daher haben wir uns im Dossier auf die Ergebnisse der IMpassion130 bezogen. Diese zeigen, dass TNBC-Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression von mindestens 1 Prozent aufweisen, unter der Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel eine sehr deutliche und klinisch hochrelevante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um sieben Monate von 18 auf 25 Monate erreichen. Das Tumorsprechen ist verbessert, die Progression wird verzögert und dies ohne Verschlechterung der Lebensqualität und bei einem insgesamt guten Verträglichkeitsprofil.

Diese Ergebnisse sind für Patienten mit der erschütternden Diagnose eines fortgeschrittenen TNBC von enormer Relevanz. Ihnen steht hiermit eine neue Therapieoption zur Verfügung, die eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens ermöglicht. Wir halten eine Bewertung der Studienergebnisse der IMpassion130 daher im Sinne der Patienten für angebracht und sehen für Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel gesamthaft einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. – Fragen? – Frau Müller und Herr Marx. Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich sehe hier eigentlich die Hauptdiskussion um die Anerkennung des Komparators. Ist nab-Paclitaxel der geeignete Komparator in der Studie? Sie hatten Gründe ausgeführt: Prämedikation. Ich weiß nicht, ob das so relevant ist; da es sich um den Komparator-Arm handelt, den wir diskutieren, und da dürfte das Problem, falls es überhaupt noch existiert, nicht auftreten. Für uns wäre wichtig, zu wissen, und zwar von den Fachgesellschaften, wie Sie sowohl zu der Applikation von nab-Paclitaxel überhaupt in diesem Anwendungsgebiet gegenüber Paclitaxel oder Docetaxel, den Taxanen, stehen. Sehen Sie hier im Prinzip – ich zitiere die Formulierung des G-BA – „eine hinreichende Vergleichbarkeit“? Der zweite Punkt ist – den hat die AkdÄ besonders angesprochen – die Dosierung von 100 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche dreimal in vier Wochen im Vergleich zu einer 150 mg Dosierung. Wie sind die Empfehlungen bezüglich der Dosierung? Ich habe da sehr unterschiedliche gefunden. Kurz gesagt: Sehen Sie wegen der Dosierung eine mögliche Untertherapie im Komparator-Arm der IMpassion130-Studie?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte von den Fachgesellschaften antworten? – Herr Wörmann oder Frau Lüftner? Dann Herr Ludwig.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Generell muss ich sagen, dass ich im klinischen Alltag als Erstes zu nab-Paclitaxel greifen werde, und zwar in der Gesamtschau. Wir müssen hier in Bezug auf die Wirksamkeit die gesamte Datenlage berücksichtigen. Die bezieht sich auch auf die Neoadjuvanz. Wir haben dabei die besten Daten. Wir haben einen ewig langen Streit oder Diskussion hinter uns, ob noch ein Zulassungsantrag für die Neoadjuvanz gestellt werden sollte. Generell muss ich sagen, bevorzuge ich nab-Paclitaxel in Bezug auf die Gesamtdatenlage und auf die Steroid-Komedikation, die bei konventionellem Paclitaxel und auch Docetaxel nötig ist. Wir haben schon lange diskutiert, dass die Steroide auch pulsatil wahrscheinlich nicht förderlich sind.

Was die Dosierung angeht, bin ich Ihnen sehr dankbar, dass Sie die 150 mg ansprechen. Die 150 mg funktionieren nicht, gerade auch, wenn man diese Patienten in einer Dauertherapie halten möchte. Dazu haben wir aus den Gepardo-Studien hinreichend Daten. Man hätte das auch – da muss man ehrlich sein – mit 125 mg machen können, aber ich glaube, angesichts der Tatsache, dass die meisten Therapieabbrüche aus der Neurotoxizität kommen und man diese Patienten unter Therapie halten muss, sind 100 mg gut verständlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich werde versuchen, diese Frage zu beantworten, wobei ich ganz klar betone, dass ich in der Behandlung von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom selber nicht die Erfahrung habe. Wir haben deshalb in unserer Stellungnahme einige andere Punkte zusätzlich angesprochen. Zunächst zur Frage der Dosierung: Man muss zunächst einmal auf Studien schauen: Es gibt eine klare Studie, die unterschiedliche Dosierungen verglichen hat, 100, 300 dreiwöchentlich, 150 und 300 Docetaxel. Sie hat einen ganz klaren Vorteil für 150 mg gesehen, der hochsignifikant war. Ich persönlich denke, dass 100 mg aufgrund dieser Daten zu niedrig sind. 125 mg – Frau Lüftner hat es angesprochen – wären sicherlich ein besserer Komparator gewesen. Dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, wie sie gefordert wird, nicht erfüllt ist, ist, glaube ich, offensichtlich. Darüber brauchen wir nicht weiter zu streiten.

Ich würde gerne noch erwähnen, dass sehr auffällig war, dass in der adjuvanten Situation nur 54 Prozent der Patientinnen Anthrazyklin erhalten haben. Wenn man sich die PD-L1-positive Subpopulation anschaut, waren die meisten, die profitiert haben, die anthrazyklin-naiven. Das heißt, man hat den Eindruck, als ob hier ein Kollektiv behandelt wurde, das letztlich nicht optimal mit anderen Therapien behandelt wurde. Von daher, denke ich, ist dieser entscheidende Punkt zweckmäßige Vergleichstherapie nicht erfüllt, ganz wesentlich. Die anderen Punkte werde ich vielleicht nachher äußern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Ludwig. – Frau Dr. Hell, bitte.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich wollte gern noch einmal erklären, wie wir zu der Dosierung kommen, und auf den Punkt 150/100 mg eingehen. Herr Prof. Ludwig hat die Studie von Gradishar erwähnt. Das ist eine vierarmige Studie mit drei verschiedenen Dosierungen von nab-Paclitaxel gegen Docetaxel. Da ist es tatsächlich so, dass die 150 mg Dosierungen ein insgesamt besseres Gesamtüberleben haben als die 100 mg Dosierung. Es ist aber auch so, dass die 150 mg Dosierungen erheblich höheres Toxizitätspotenzial haben, insbesondere was die Neuropathie betrifft. Da war die Grad III-Neuropathie gegenüber der 100 mg-Dosierung verdoppelt. Es gab auch noch kleinere Unterschiede bei der Neutropenie, sodass das schon einmal der erste Hinweis auf die Toxizität war.

Es gibt zwei weitere Studien, eine amerikanische, in der auch die 150 mg Dosierung probiert wurde. Da war es so, dass die Neuropathie-Rate Grad III schon bei 23 Prozent lag. Dann gibt es noch eine weitere, die die 150 mg Dosierung in der metastasierten probiert hat, und noch eine in der Neoadjuvanzsituation. Insgesamt ergibt sich unter dem Strich für die 150 mg, dass sie dosisabhängig wirksamer, aber auch dosisabhängig toxischer sind, sodass auch die S3-Leitlinie keine 150 mg ausweist, sondern die 125 mg.

Das Zweite ist: Anthrazyklinnaiv sprach Herr Prof. Ludwig an. Es ist so, dass etwa 60 Prozent der Patienten vorher eine neoadjuvante oder adjuvante Therapie hatten, 40 Prozent nicht. Diese Patienten waren primär metastasiert, das heißt, sie waren insofern nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt. Es ist heutzutage so – das können die Fachgesellschaften sicher bestätigen –, dass in der Erstlinientherapie Anthrazykline und Taxane gleichwertige Alternativen sind, also insofern eine Taxanmonotherapie durchaus eine relevante Therapieoption ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich noch Herrn Wörmann, dann Herrn Marx, ergänzend Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht noch einmal zur Trennung: Wir reden über zwei verschiedene Dinge. Wir reden zum einen über das optimale Taxan, das wäre praktisch Paclitaxel, Docetaxel oder nab-Paclitaxel, und wir reden über die Dosierung. Ganz wichtig: Paclitaxel ist in dreiwöchentlicher Dosierung vorgesehen, das normale, wir setzen es aber sowieso wöchentlich ein, weil es die wirksamere Option ist. Also, wenn wir jetzt ganz päpstlich sind, dann ist die jetzt eingesetzte Paclitaxel-Dosierung, die wir in der Praxis einsetzen, nicht die, die formal dafür zugelassen ist. Der Grund dafür ist, dass es eine Studie gibt, die zeigt, dass Paclitaxel wöchentlich wirksamer ist als dreiwöchentlich mit einem Overall-Survival-Vorteil. Deshalb kommen wir auf wöchentlich.

Die zweite Frage ist: Was ist das bessere Taxan? Ich glaube, da gab es Konsens. Herr Ludwig hat, glaube ich, die Daten von Herrn Spehn zitiert. 150 mg sind wirksamer, aber 100 mg sind äquieffektiv in der Gradishar-Studie. 100 mg wöchentlich nab-Paclitaxel sind äquieffektiv wie das Docetaxel in der dreiwöchentlichen Dosierung. Das ist der Grund, warum wir das nicht als Standard schreiben. Das ist

so, weil es eben nicht besser ist. Aber es ist äquieffektiv; und deshalb halten wir es für einen geeigneten Standard. Das wird auch so eingesetzt. Wir haben jetzt keine konkreten – Ich habe die eigene Mammakarzinom-Sprechstunde für Zweitlinientherapie. Wir empfehlen es regelmäßig.

Wir haben noch ein zweites Problem: Paclitaxel muss, weil es zur Löslichkeit Cremophor enthält, zurzeit mit einem H2-Rezeptor-Antagonist, also mit Ranitidin oder Cimetidin gegeben werden. Ranitidin haben wir nicht, Cimetidin mögen wir wegen der Interaktionen nicht. Das heißt, wir haben auch ein Verträglichkeitsproblem. Deshalb ist Paclitaxel zurzeit ein wenig außerhalb der Fachinformation, weil wir auf die beiden Zusatzpräparate gegen die allergische Reaktion verzichten würden, potenziell das Dexamethason höher dosieren, was in Kombination mit einigen Immuncheckpoint-Inhibitoren keine gute Idee ist. Das heißt, wir brauchen in der Praxis eine Alternative für das Paclitaxel. Deshalb: Ja, wir halten das nicht für ein optimales Design der Studie, aber wir halten nab-Paclitaxel aus diesen beiden Gründen für eine geeignete Therapie. Wöchentliche Dosierung ist Standard, und nab-Paclitaxel ist äquieffektiv, nicht besser als ein anderes Taxan, aber besser verträglich, und deshalb ist es eine geeignete Option.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Marx, Herrn Lenzen, Frau Müller. – Herr Marx, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Rückfrage an Herrn Wörmann. Sie haben jetzt auf die wöchentliche Dosierung von Paclitaxel rekurriert, und Sie beziehen sich dabei wahrscheinlich auf die Studie Mauri et al. 2010, die Sie uns auch in Ihrer Stellungnahme mitgeteilt haben. Dazu habe ich eine Frage. In dieser Studie, diesem Review, wurden verschiedene Studien miteingeschlossen, unter anderem auch die eben schon besprochene Gradishar-Studie 2005 und 2009. Das sind die einzigen Studien in diesem Review, in denen nab-Paclitaxel eingesetzt wurde. In den anderen wurde Paclitaxel eingesetzt. Kann man in diesem Fall, um das für diese wöchentliche Gabe zu begründen, dann das von diesem Review aus schließen, da nur 9 Prozent der Patienten, die in diesem Review betrachtet wurden, mit nab-Paclitaxel behandelt worden sind? Wie sehen Sie das?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Den Review würde ich vor allem dazu beziehen, um die wöchentliche Dosierung insgesamt von Paclitaxel, nicht spezifisch vom nab-Paclitaxel zu begründen. Da bin ich völlig auf Ihrer Seite. Deshalb habe ich das so deutlich trennen wollen. Wir müssen trennen: Was ist das bessere Taxan? Und: Was ist die bessere Dosierung? Aber grundsätzlich: Die wöchentliche Dosierung Paclitaxel – wöchentlich ist wirksamer als dreiwöchentlich Paclitaxel. Nur immer Paclitaxel, völlig auf Ihrer Seite. Aus dem Review kann man das nicht herausnehmen. Die Daten aus dem Review, die sehr hoch sind – das sind 1 700 Patienten – kann man für wöchentlich gegen dreiwöchentlich nutzen, um für uns formal zu begründen, warum wir uns etwas außerhalb der Fachinformation bewegen. Wir machen es wöchentlich, und damit wir damit nicht in Regressprobleme kommen, brauchen wir eine gute Begründung, und dafür ist der Mauri-Review, glaube ich, der richtige. Die zweite Frage ist dann nab-Paclitaxel. Das ist nur in wöchentlicher Dosierung getestet worden. Die Gradishar-Studie ist auch nicht die perfekte Studie. Sie wurde damals in der Ukraine – bei allem Respekt vor den Kollegen – durchgeführt. Trotzdem ist es das Einzige, was wir haben. Um Äquieffektivität zu zeigen, glaube ich, kann man es nehmen, aber nicht um Überlegenheit zu zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzungen, Herr Ludwig?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde die Qualität dieser Studien nicht vergleichen wollen, weil Herr Wörmann sicherlich weiß, dass auch die andere Studie quer Beet in Praxen, Krankenhäusern durchgeführt wurde. Von daher: Solange wir nicht einen genauen Überblick über die Studienzentren

haben; das ist ja ein generelles Problem, das wir bei randomisierten kontrollierten Studien immer häufiger haben, dass Patienten aus ganz unterschiedlichem Umfeld eingeschlossen werden und wir gar nicht wissen, wie die Qualität der Therapie ist. Von daher, glaube ich, ist das kein gutes Kriterium.

Ich wollte nur noch ganz kurz etwas sagen. Wir bewegen uns nicht etwas außerhalb der Zulassung, wir bewegen uns eindeutig im Off-Label-Use. Die Zulassung – das hat Herr Wörmann korrekt dargestellt – ist eindeutig die dreiwöchige Gabe und die einwöchige Gabe ist nicht zulassungskonform, also Off label. Ich würde die Gradishar-Studie, die 2012 publiziert wurde, nicht zu sehr abwerten wollen. Wir haben nicht so viele Studien, wo man bei einem Medikament mit unterschiedlicher Dosierung wirklich einmal schaut, was herauskommt. Dass die Toxizität bei der wöchentlichen Gabe von 150 mg/m<sup>2</sup> höher ist, ist offensichtlich, aber das Ergebnis ist immerhin bei einer relativ überschaubaren Patientenzahl von 302 Patientinnen doch beeindruckend – ein p-Wert von 0,008. Von daher können wir diese Studie nicht einfach vom Tisch wischen, sondern müssen sagen: Wir haben eine Studie, die eindeutig gezeigt hat, dass 150 mg wöchentlich besser sind als 100 mg. Von daher wären 125 mg sicherlich für dieses Studiendesign eine vernünftige Alternative gewesen, ganz abgesehen davon, dass es unstrittig ist, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht korrekt umgesetzt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Nachfrage Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Nachfrage dazu, insbesondere, weil Herr Ludwig uns jetzt diese Daten so dargestellt hat. Vielen Dank dafür. Zum einen: Wie könnte man daraus noch eine Äquieffektivität dieser verschiedenen Dosierungen herleiten, da uns klar ist, dass die Nichtunterlegenheitsgrenze dieser Studie nicht mitgeteilt wurde und man daher nicht weiß, inwiefern eine Äquieffektivität besteht? Und: Wie betrachten Sie das, wenn Sie diese Äquieffektivität postulieren? Wie betrachten Sie dann, dass der pU selbst den Zulassungsantrag für die Erstlinie aufgrund des numerisch kürzeren Gesamtüberlebens in der Erstlinie zurückgezogen hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hell dazu, dann Herr Wörmann.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Das waren jetzt drei Punkte. Ich fange hinten an, beim Zulassungsantrag Ab-raxane. Der wurde für die Erstlinie zurückgezogen; das ist richtig. Der Unterschied in der Erstlinie im Gesamtüberleben – Es ging um 71 versus 77,9 Wochen. Es ist kein signifikanter Unterschied nachgewiesen worden. Es war eine Superioritätstudie. Es war genauso auch keine signifikante Unterlegenheit nachgewiesen worden. Man konnte nicht zeigen, dass es eine Überlegenheit in der Erstlinie für nab-Paclitaxel gibt. Das ist das, was man nicht zeigen konnte. Man konnte es für die mehr als Zweitlinie zeigen.

Das Zweite war: unterdosiert, 100 mg. Ich denke, es gibt die überschaubare Studienlage. Die ist so, wie sie ist. Es waren Superioritätstudien, es waren keine Unterlegenheitsstudien. Daran können wir heute nichts mehr ändern, das ist so. Was man aber auch anschauen muss, ist, wie der experimentelle Arm abgeschnitten hat. Der experimentelle Arm hat ein medianes Gesamtüberleben von 25 Monaten. Wir reden von 25 Monaten, das sind mehr als zwei Jahre. Das ist eine Zahl, die wir vor einem Jahr, anderthalb Jahren in dieser Indikation nicht für möglich gehalten haben, wo es wirklich seit langem nichts gegeben hat. Diese Zahl möchte ich einfach noch einmal zu bedenken geben.

Der zweite Punkt, Unterdosierung im Vergleichsarm: Wir haben uns alles angeschaut. Wir haben uns auch diverse Ergebnisse bei triple-negativen Mammakarzinomen angeschaut, unter anderem mit der Analyse von Miles, das ist schon eine Weile her, gut, 2013 veröffentlicht. Was wir sehen, ist, dass der



Vergleichsarm, den wir mit der IMpassion130, alles deskriptiv ja, dass der fast bis aufs Komma gleich abschneidet, was PFS und Gesamtüberleben betrifft. Wir haben PFS von fünf Monaten, wir haben Gesamtüberleben von 18 oder 17,5 Monaten. Das können Sie genauso gut mit der Subgruppenanalyse machen, der E 2100. Da wurde nur Paclitaxel gegen Pacli-Bevacizumab geprüft. Wenn man den Vergleichsarm, den Paclitaxel-Arm, anschaut, sind wir auch wieder pi mal Daumen bei fünf Monaten PFS, und wir sind bei 16,4 Monaten OS für die TNBC-Subgruppe. Also, wir kommen in diesem Bereich heraus. Das ist kein direkter Vergleich, ich weiß, auch nicht adjustiert. Das sind andere Patienten. Wenn man sich die Patientencharakteristika in der Miles-Studie betrachtet, sieht man: Die sind schon ungefähr vergleichbar, was Vortherapien betrifft mit neoadjuvanter Therapie, was Tumorlast betrifft mit Metastasenlokalisierung. Es ist nicht so, dass wir mit unserem Vergleichsarm sehr schlecht abschneiden.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wollte es trotzdem noch einmal sagen: Herr Ludwig, ich weiß, dass das jetzt ein bisschen unfair ist, weil Herr Spehn nicht da ist. Aber Taxan wöchentlich ist auch von der AkdÄ akzeptiert. Das steht so in den Leitlinien, dass wir das machen würden, und ich glaube, das müssen wir so stehen lassen. Die Frage ist dann, ob die Dosierung von 100 mg ein Problem ist. Ja, ich glaube, es ist nicht perfekt, aber Sie haben recht mit dem unteren Konfidenzintervall. Deshalb, glaube ich, würden wir auch in keiner Leitlinie sagen, dass es in einer Art und Weise überlegen ist. Da wir aber das günstige Nebenwirkungsspektrum haben, würden wir es als gleichwertig ansehen. Wir reden jetzt über die wöchentliche Dosierung, und ich glaube, es muss auch mit wöchentlich Paclitaxel verglichen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Vielleicht eine kurze Anmerkung, Herr Wörmann. Die Bearbeitung unserer Stellungnahme ist durch mich erfolgt unter Beteiligung von Herrn Spehn. Ich bin so ehrlich, dass ich sage, dass ich nicht so viele Mammakarzinompatienten wie Frau Lüftner behandelt habe, aber sicherlich so viele wie Sie. Von daher finde ich die Formulierung, dass Herr Spehn nicht da ist, absolut überflüssig.

Ich will noch einmal ganz kurz die 100 mg erwähnen. Das war für uns wichtig, weil im Vergleichsarm die Frage der Dosierung und der Äquivalenz eine wichtige Rolle spielt. Dazu haben wir wenige Daten. Die sprachen dafür, dass sich bei höherer Toxizität 150 mg ein eindeutiger Überlebensvorteil ergibt. Und noch einmal: Wir haben hier eine Studie, in der mit ITT-Populationen im Augenblick kein Überlebensvorteil gezeigt werden kann. Das sollte man noch einmal klar formulieren. Inwieweit der Befund, der vorhin genannt wurde, 25 versus 18 Monate, der derzeit auch nicht signifikant ist, langfristig so Bestand hat, ist vollkommen offen. Wir kommen sicherlich noch zur Toxizität des Checkpoint-Inhibitors, die dann vor dem Hintergrund eines nicht signifikanten Überlebensvorteils im Augenblick auch eine Rolle spielt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Lüftner, dann Frau Hell, dann machen wir weiter mit der Fragerunde.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich glaube, mit der Anzahl der behandelten Patientinnen bin ich hier Sieger. Ich würde gerne noch einmal von den methodischen Dingen zur Biologie der Erkrankung kommen. Die Checkpoint-Inhibitoren haben in der Firstline-Monotherapie eine Remissionsrate von 26 Prozent; das ist extrem niedrig. Sie brauchen also einen Kombinationspartner im Sinne eines Sy-

nergismus, und den brauchen Sie möglichst lange. Mit 150 mg/m<sup>2</sup> nab-Paclitaxel ist üblicherweise eine Patientin im dritten oder vierten Zyklus nicht mehr gehfähig und stolpert, und damit verlieren Sie den Synergismus. Das heißt, wir müssen möglichst lange die Kombination aufrechterhalten. Ob man das mit 100 mg oder 125 mg tut, ist sicherlich ein akademisches Gespräch wert.

Der zweite Aspekt: Eine Nichtvorbehandlung mit einem Anthrazyklin in der Adjuvanz/Neoadjuvanz würden wir vom Grundsatz her heute außerhalb von Kontraindikationen als Fehler ansehen. Aber immerhin ist es ein randomisierter Fehler, und wenn die Patientinnen unter Nichtvorbehandlung mit Anthrazyklin dann besser kommen, weil sie nicht so viel Chancen hatten, durch eine Exposition eine Multidrug-Resistenz zu entwickeln – Es ist müßig, im Jahr 2020 darüber zu diskutieren, ob man dann ein Anthrazyklin geben muss und dann ein Taxan. Wir wissen aus den alten Nabholtz-Daten, die stammen wirklich aus dem letzten Jahrtausend, dass man dieses Spiel äquieffektiv Ping-Pong oder Pong-Ping spielen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich wollte nur ganz kurz sagen: Ja, Herr Prof. Ludwig verwies auf die Gesamtpopulation der Studie, die ITT-Population. Die ist aber nicht Gegenstand dieses Verfahrens hier. Wir haben eine Zulassung für die Patienten mit PD-L1-positiver Expression und das aus gutem Grund. Die Patienten, die keine Expression mit PD-L1 hatten, hatten tatsächlich auch keinerlei Vorteile von der Therapie, weder was das progressionsfreie Überleben, noch was das Gesamtüberleben betraf. Die Kurven lagen übereinander. Es war also sehr deutlich, dass PD-L1 ein prädiktiver Faktor für das Ansprechen der Therapie mit Atezolizumab war. Die Ergebnisse der ITT sind nicht Gegenstand dieses Verfahrens.

Der zweite Punkt zum Gesamtüberleben: Es ist so, dass es in der Studie einen hierarchischen Testplan gab. Was man aber sagen muss, ist, dass erstens deshalb im Moment sozusagen aus der hierarchischen Testung keine formale Testung für das Gesamtüberleben der PD-L1-positiven Populationen erfolgen kann. Jetzt gibt es aber zwei Dinge. Das eine ist: Wir sind hier in der Nutzenbewertung. Wir haben uns genau daran gehalten, wie wir die Ergebnisse darstellen. Wir sehen ganz klar, was den Punktschätzer und die Konfidenzdauer betrifft, hier einen signifikanten Vorteil. Man muss auch sagen: Wir hatten schon ein medianes Gesamtüberleben von 25 Monaten in der ersten Analyse, wir haben es in der zweiten Analyse. Es sind 80 Prozent der erforderlichen Ereignisse der Information Fraction eingetreten. Für uns ist das ein robustes Ergebnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Lenzen.

**Herr Dr. Lenzen:** Ich hatte noch eine Frage zur Dosierung. Ich glaube, darüber haben wir lange genug gesprochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einen Punkt ansprechen, der auch vom IQWiG kritisiert wurde. Das IQWiG hat darauf abgehoben, dass die vom pharmazeutischen Unternehmer zur Dosierung und zur Geeignetheit von nab-Paclitaxel vorgelegten Studien nicht diese spezielle Patientengruppe des Triple Negative Breast Cancer, betreffen. Das war einer der Punkte.

Jetzt wollte ich nur einmal sagen: Diese ganze Diskussion, die wir jetzt über Literatur, über die Veröffentlichung von Gradishar 2012 geführt haben, auf die Sie, glaube ich, abgehoben haben, Herr Prof. Ludwig, die eigentlich keine Empfehlung für die 150 mg ausspricht, sondern sagt: muss weiter

untersucht werden; alle die beziehen sich nicht speziell auf Triple Negative Breast Cancer. Wie sehen Sie das? Gefordert wurde, dass es eine hinreichende Vergleichbarkeit zwischen nab-Paclitaxel und Paclitaxel gibt, und die Diskussionen über Evidenz beziehen sich auf das metastasierte Mammakarzinom insgesamt. Inwiefern kann man da vergleichen, oder ist das eine Scheinsicherheit, wenn ich sage, da ist ein kleiner Vorteil oder Gleichheit? Wie ist Ihre klinische Erfahrung? Unterscheidet sich die Rolle von nab-Paclitaxel bei metastasiertem Mammakarzinom allgemein, insbesondere beim Triple Negative Breast Cancer?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, die besten Studien zu diesem Vergleich betreffen zunächst wieder einmal die wöchentliche Diskussion. Da gibt es eine große Metaanalyse, eine 4.950 Patienten-Studie. Die hat in der Neoadjuvanz wöchentlich gegen dreiwöchentlich verglichen. Dabei kam heraus, dass die, die am meisten von der wöchentlichen Dosis profitieren, die triple-negativen Mammakarzinome waren. Das war nicht präspezifiziert, ist zwar ein deutliches Ergebnis und als solches publiziert – wir haben das zitiert –, und es ist in der DGG-AGO-Stellungnahme ausdrücklich von Herrn Schmidt thematisiert, der „Sabine“-bedingt, in Frankfurt hängengeblieben ist. Wir haben das sauber aufgearbeitet. Ich glaube, Sie können das dort deutlich herausziehen, wir haben auch die Referenz dazu angegeben.

**Frau Dr. Müller:** Genau. Ich wollte nur – –

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, ich finde das höchst relevant. Das ist genau die Frage, wenn wir das Thema etwas größer machen; wir können heute zum Beispiel auch Platinderivate bei den triple-negativen Mammakarzinomen diskutieren, die nicht zugelassen, aber besonders effektiv sind. Gut, es ist nicht die Vergleichstherapie, aber ich denke, wöchentliches Taxan scheint mindestens so wirksam zu sein bei triple-negativ wie bei den Hormonrezeptor-positiven.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Behring.

**Frau Dr. Behring:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, aber auch an Frau Lüftner. Sie haben gesagt, dass Sie aufgrund der Äquipotenz sehr häufig nab-Paclitaxel einsetzen, dass es einen sehr, sehr großen Stellenwert in Deutschland hat. Der Unternehmer hat in seiner Stellungnahme nicht direkt Zahlen genannt. Wir können auch nicht so richtig nachvollziehen, dass es in Deutschland so viel verwendet wird. Insbesondere vor dem Hintergrund der Äqui-Potenz kann ich mir vorstellen, dass man vielleicht doch eher zum zugelassenen Präparat greift. Haben Sie konkretere Zahlen dazu, wie oft das verwendet wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lübker.

**Frau Dr. Lübker (Roche):** Wir wissen aus Versorgungsdaten, dass von allen mit Taxan behandelten, was ungefähr 50 Prozent betrifft, jede vierte Patientin nab-Paclitaxel in der ersten Linie bekommt. Zudem haben wir diesen Datenstamm aus dem MMF-Therapiemonitor. Auf die haben wir auch im Dossier verwiesen, und zusätzlich haben wir noch eine Analyse aus einem Register aus Heidelberg, und dort bekommen 28 Prozent der Erstlinienpatienten nab-Paclitaxel, wöchentlich.

**Frau Dr. Behring:** Kurze Rückfrage: Sie sagten, ungefähr 25 Prozent der Taxan-Patienten bekommen nab-Paclitaxel und die anderen bekommen was? Also Doce- und Paclitaxel? Können Sie das noch einmal sagen?

**Frau Dr. Lübker (Roche):** Sie meinen jetzt von den mit Taxan Behandelten? Das kann ich kurz nachschauen und gleich nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay? – Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Es ist relativ einfach. In der metastasierten Situation Firstline hat Docetaxel keinen Stellenwert, weil das einfach zu toxisch ist. Ansonsten werden hier Zahlen genannt, die festzustellen sind, aber wir müssen sie vor dem Hintergrund der Generika-Landschaft sehen. Konventionelles Paclitaxel ist seit ewigen Zeiten generisch und damit auch im Rahmen der Wirtschaftlichkeit ein gern gesehenes Therapeutikum. Nab-Paclitaxel ist gerade oder kürzlich erst generisch geworden, sodass diese Daten, die wir historisch jetzt heranziehen, einfach gebiast sind, allein von der Generika-Verfügbarkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Vervölgyi, dann Herrn Marx.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe zunächst noch eine Anmerkung zu dem, was gerade diskutiert worden ist, nämlich der Gabe von Paclitaxel im Vergleich zu nab-Paclitaxel. Aus den Unterlagen, die der pU in seiner Stellungnahme vorgelegt hat, wurde Paclitaxel eigentlich in jedem Bereich öfter gegeben als nab-Paclitaxel. Das passt ein wenig zu dem, was gerade gesagt worden ist.

Ich habe aber noch eine Frage zu der spezifischen Betrachtung des triple-negativen Brustkrebses. Ich glaube nicht, dass das in der Nutzenbewertung der Hauptgrund unserer Kritik war, sondern ich glaube, dass es wichtiger ist – und das wäre meine Frage, vor allem an die Kliniker –, ob es nicht wichtiger ist, die Therapielinien zu betrachten. Wenn man sieht, in der Zweitlinie ist nab-Paclitaxel zugelassen, in der Erstlinie nicht, im neoadjuvanten Bereich dann wiederum wohl, ob das nicht eigentlich eher der Punkt ist, auf den man achten müsste, als spezifisch auf den triple-negativen Brustkrebs zu schauen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von den Klinikern antworten? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin nicht sicher, ob ich die Frage richtig verstanden habe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wenn es um die Vergleichbarkeit von nab-Paclitaxel mit Paclitaxel geht, ist es dann eher relevant, auf den triple-negativen Brustkrebs im Spezifischen zu schauen – das, was Frau Müller gerade angesprochen hat –, oder geht es eher darum, dass man das auf einer bestimmten Therapielinie betrachten muss? Kann man alle Therapielinien in einen Topf werfen, oder sollte man das eher bezogen auf Therapielinie machen? Frau Lüftner hatte in ihrem Eingangsstatement gesagt, dass die Daten zur Neoadjuvanz auch berücksichtigt werden müssen, um die Äquipotenz zu belegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, da muss ich leider sagen, das ist keine Oder-, sondern eine Und-Verknüpfung. Man muss auf beides achten. Ich glaube, dass wir schon dadurch einen großen Wert haben, dass wir in den großen Gruppen zum Beispiel die Neoadjuvanz- oder Adjuvanz-Therapie haben. Es sind einfach größere. Wenn wir zum Beispiel bei Neoadjuvanz gute Daten haben, ist es für uns schon wichtig zur Bestätigung, wenn wir große Kollektive von Patientinnen haben. Das heißt, die Daten halte ich schon für relevant.

Ja, ich halte die Therapielinien natürlich für relevant, ob es Erst- oder Zweitlinie ist. Aber die Biologie ist heute mindestens genauso wichtig. Aber ich glaube, dass man beides so sehen kann. Als Kliniker können wir das nicht voneinander trennen und dann eine Priorität alleine setzen. Wir müssen beides machen, ohne Frage. Ich glaube, wir müssen beides betrachten: triple-negativ und nicht triple-negativ. Es wird noch ein bisschen komplizierter, wenn wir die PD-L1-Situation eigentlich auch noch mit hineintun müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Kurze Ergänzung. – Wir müssen, glaube ich, ganz nüchtern sagen, dass wir es derzeit nicht wissen. Es gibt keine randomisierten Daten, die eine hohe Evidenz dafür zeigen, was besser ist. Deshalb sollten wir nicht um den heißen Brei herumreden; wir wissen es derzeit nicht. Auf der einen Seite die höhere Toxizität, unbestritten, auf der anderen Seite die Wirksamkeit; keine Daten eindeutig aus großen randomisierten kontrollierten Studien, die uns eine Überlegenheit von nab-Paclitaxel gegenüber Paclitaxel zeigen. Das gilt übrigens auch für andere Indikationen, für die dieser Wirkstoff, der massiv beworben wurde, als er auf den Markt kam – Auch dort haben wir nicht die überzeugende Evidenz, dass es überlegen ist. Aber trotzdem wird es mit großer Begeisterung eingesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Frage, die etwas aufgreift, was Frau Lüftner erklärt hat, als wir uns über die Dosierung ausgetauscht haben. Eine Sache, die Sie betont hatten, war das Nebenwirkungspotenzial von Paclitaxel und von nab-Paclitaxel und dass es bessere Kombinationsmöglichkeiten für die sequentielle Monotherapie mit sich bringt. So hatte ich Sie verstanden. Deshalb wollte ich nach der Einschätzung aller Kliniker zu der vorliegenden Studie fragen, in der im Kontrollarm auch eine nab-Paclitaxel-Monotherapie eingesetzt wurde, wo die S3-Leitlinie ganz klar die sequentielle Monotherapie empfiehlt. So wollte ich fragen, wie Sie das bezüglich der Daten, die wir vorliegen haben, einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte beginnen? – Frau Lüftner. – Keiner will so richtig.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich bin nicht sicher, ob ich Ihre Frage richtig verstehe. Also, die sequentielle Monotherapie ist Standard, sofern wir keinen biologischen Modifikator haben. Die Biologie der Erkrankung beim triple-negativen Mammakarzinom ist eigentlich so: Die sprechen auf Chemotherapie relativ gut an und sind dann refraktär. Das heißt, man muss am Anfang irgendwie einen guten Synergismus hinbekommen, weil einem die Patientinnen sonst entgleiten. Mehr habe ich Ihre Frage nicht verstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Wie gesagt, es wurde eine sequentielle Monotherapie auch in der S3-Leitlinie empfohlen. In der Studie hier wurde nur eine Monotherapie durchgeführt, mindestens sechs Zyklen Monotherapie nab-Paclitaxel im Kontrollarm, ohne dass eine Anthrazyklin-Therapie noch vorgesehen war. Das wollte ich fragen, wie Sie das einschätzen.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Jetzt, glaube ich, habe ich es verstanden. – Ich bin sicher, dass diese Patientinnen – sonst wäre niemals dieses gute Überleben im Kontrollarm herausgekommen – eine Ad libitum und bis zum Ausschöpfen aller Therapielinien sequentielle Therapie erhalten haben. Das

mediane Überleben von einem triple-negativen Mammakarzinom unbehandelt – und unbehandelt ist fast auch nur mit einer Linie in meinen Augen – liegt bei sechs Monaten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Gut, ich habe auf die Problematik in der Analyse hinsichtlich der Anthrazyklin-naiven Patienten bereits hingewiesen. Ich kann diese Frage so detailliert nicht beantworten, weil ich dazu die Daten nicht genau kenne. Ich glaube aber, dass sie letztlich berechtigt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Noch zur Klärung: Was hier in der Studie definiert ist, ist die erste Linie Monotherapie mit nab-Paclitaxel. Natürlich haben die Patienten danach weitere Therapien bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Wir haben jetzt verschiedene Einschränkungen, Unsicherheiten diskutiert bei der Evidenz, die wir betrachten, oder auch bei der Evidenzübertragung, haben aber auch gehört, an welchen Punkten das möglich ist.

Ich habe noch eine Nachfrage an die Kliniker, sowohl AkdÄ als auch DGHO – die anderen sind leider heute nicht da. Und zwar geht es um den eben schon erwähnten Vergleichsarm in der IMpassion130-Studie. Die EMA diskutiert den nab-Paclitaxel-Vergleichsarm auch und sagt aber, dass sie davon ausgehen, „is acceptable the choice of nab-paclitaxel“ und verweisen darauf, dass neben einer Veröffentlichung, die hier auch diskutiert wurde, begrenzt übertragbar, Arpino 2016, auf den „Efficacy Outcome of the Controllarm is compareable to historical controls“. Also, sie sagen einfach, der Vergleichsarm liegt in der Größe, die sie erwarten würden, und deshalb gehen sie in der Gesamtschau nicht von einer signifikanten Untertherapie durch nab-Paclitaxel in dieser 100 mg-Dosis aus.

Jetzt ist meine Frage an die Kliniker: Wie ist da Ihre Einschätzung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben das genauso diskutiert. Ich möchte noch dazu sagen, der Erstautor der Studie, Peter Schmidt, ist früher Charité-Mitarbeiter gewesen, bevor er nach England gegangen ist. Insofern gibt es weiter viele Diskussionen und auch viele Konnektionen. Die kritische Frage ist natürlich, ob es eine Untertherapie ist. Wenn man die jetzigen Daten und die neueren anschaut, dann stimmt das.

Vielleicht noch zu der Frage von Herrn Marx: Die Patientinnen haben über ein Jahr noch im Kontrollarm gelebt, über den Progress hinaus. Das spricht sicher auch dafür, dass sie jetzt nicht sequentiell behandelt worden sind, die wird man nicht einfach gelassen haben. Insofern verstehe ich Ihre Frage vom Formalen, das Wording ist, glaube ich, nicht perfekt. Aber davon auszugehen, dass sie nicht behandelt werden, ist, glaube ich, nicht so korrekt. Davon kann man nicht ausgehen. Von uns aus würden wir sagen: Der Vergleichsarm ist von dem Ergebnis her so nachvollziehbar. Das heißt, wenn man das in sich verwertet, würde das nicht unser kritischer Punkt sein. Ich denke, man kann auch viele weitere Fragen stellen. Man kann zum Beispiel die Frage stellen, ob wir wirklich sicher sind, ob eine Gruppe von Patientinnen nicht profitiert. Wenn wir nachher über die Grenzen 50 Prozent diskutieren, können wir schauen, ob es nicht eine Gruppe geben wird, die besonders profitieren würde. Ich glau-

be, es gibt sehr viel auf der Seite der Biologie, das noch nachgerüstet werden könnte, um die optimale Patientenpopulation weiter herauszuixen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann Frau Behring.

**Frau Dr. Behring:** Ich habe eine Frage. Herr Wörmann hat erklärt, dass man sich für nab-Paclitaxel entschieden hat, um zu vermeiden, dass die Interaktion zu Kortikosteroiden möglicherweise die Wirkung von Atezolizumab abschwächt. Die EMA hatte diskutiert, dass diese Hypothese heutzutage nicht mehr gilt. Ich habe in Ihrer Fachinformation nachgeschaut. Da schließen Sie eigentlich die Gabe von Kortikosteroiden in Kombination nicht unbedingt aus. Wie stehen sie jetzt eigentlich zu diesem Argument?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe als Erstes Frau Hell, dann Herrn Wörmann.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Wir können die Gabe von Kortikoiden nicht ausschließen, weil die dann, wenn entsprechende immunvermittelte Nebenwirkungen auftreten, zur Therapie benötigt werden. Das ist einfach notwendig. Zu dem Punkt, dass es so nicht mehr zutrifft, dass Kortikoide die Antwort sozusagen beeinträchtigen: Das wissen wir schlichtweg noch nicht. Es gibt zum Beispiel eine Publikation, die durchaus einen Zusammenhang mit der Kortikoidgabe bei Beginn der Immuntherapie bei NSCLC herstellt, also beim nicht kleinzelligen Bronchialkarzinom, bei Melanomen. Es gibt eine Arbeit, die das anders sieht. Beim TNBC gibt es bisher dazu einfach keine Ergebnisse. Das können wir Ihnen im Moment nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann und dann Frau Lüftner.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dann habe ich eben zu schnell geredet; Entschuldigung. Ich habe nicht gesagt, dass das in der Studie so durchgeführt werden musste. Ich bin schon der Meinung, dass es nicht das optimale Studiendesign ist. Aber in individuellen Situationen zurzeit, wenn Sie eine Patientin haben, der Sie Paclitaxel geben müssen mit einer Reaktion, würden Sie relativ viele Steroide geben. Das heißt, der einzelne Arzt muss für sich diskutieren, ob das die optimale Situation ist, ob er höher dosierte Steroide gibt oder zum Beispiel ein anderes Taxan einsetzt. Ich glaube nicht, dass das der Grund sein dürfte, auf Taxane zu verzichten. Es gibt auch andere Studien, in denen das durchaus kombiniert werden durfte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Wir wissen aus der Gesamtdatenlage, auch bei anderen Tumorentitäten, dass eine a priori Steroidkomedikation für Checkpoint-Inhibitor-Therapien ungünstig ist. Wir wissen, wenn unter Laufen der Therapie Steroide wegen Nebenwirkungen eingesetzt werden, ist die Effektivität nicht kompromittiert. Bei diesen pulsatischen wöchentlichen Gaben wissen wir es einfach nicht. Wir wissen: Da können PD-L1-Expressionen an irgendwelche Zellen rauf und runter reguliert werden, aber im Sinne der Patientin würde man grundsätzlich erst einmal auf ein Steroid verzichten wollen. Dass in der Fachinformation nicht steht, dass man das ausschließen muss, kann ich nachvollziehen, weil es auch die seltene Patientin gibt, die auf ein Taxan eine Emesis entwickelt, und da werden Sie ein Steroid geben. Sie können sie es ja nicht brechen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte abschließend Herrn Wörmann konkret fragen, wie er mich subsumierend überzeugen kann. Wir haben eine nicht zugelassene Therapie, Zulassungsantrag wurde gestellt, wieder zurückgezogen. Es wurde nab-Paclitaxel nicht zugelassen. Es wurde nicht gezeigt, dass die 100 mg, Off label, wie Sie sagen, bei Paclitaxel eingesetzt worden sind, bei nab-Paclitaxel in einer ausreichenden Menge an Patienten ebenfalls einen Vorteil hat, und in der Versorgung haben wir zumindest nach aktuellen Daten 75 Prozent, die Paclitaxel bekommen und nicht nab-Paclitaxel. Was spricht hier für die Akzeptanz von nab-Paclitaxel?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich trenne es jetzt noch einmal. Erster Punkt war, dass wir zwei Dinge diskutiert haben, wöchentlich gegen dreiwöchentlich: Wöchentlich akzeptieren wir erst einmal so, dass wöchentlich besser ist als dreiwöchentlich. Das ist schon mal Off label. Wir sind schon in einem Bereich, wo auch Sie akzeptieren, dass wir etwas anders behandeln, als in der Fachinformation steht. Der zweite Punkt ist dann nab-Paclitaxel. Ich bin auch der Überzeugung, dass nach den vorliegenden Daten nab-Paclitaxel nicht erwiesen wirksamer ist als Paclitaxel. Es hat aber ein günstigeres Nebenwirkungsspektrum. Das heißt, bei Äquieffektivität ist es eine der möglichen Optionen, die als solches der einzelne Arzt diskutieren muss. Ich muss Ihnen auch nicht erklären, dass Paclitaxel an sich kein wirklich freundliches Präparat ist. Es hat eine ganze Reihe von Nebenwirkungen. Sie brauchen eine Reihe von Medikamenten, um die Toxizität zu reduzieren, einschließlich der allergischen Reaktion, einschließlich der Steroide und auch der Antiemese. Ich hoffe, nicht herübergebracht zu haben, dass ich der Überzeugung bin, dass nab-Paclitaxel dem Paclitaxel überlegen ist. Aber bei Äquieffektivität ist es eine Option, die etwas weniger Nebenwirkungen hat. – Ist das ausreichend überzeugend?

**Herr Dr. Mayer:** Das ist ausreichend. Aber es ist nicht zugelassen - also äqui, nicht besser.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dafür bin ich auch nicht zuständig. Ich hoffe, dass ich die Argumente jetzt fachlich herüberbringen konnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hell, bitte.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich muss noch einen Punkt dazu anführen. Behandlungsrealität heutzutage: Anthrazykline Standardoptionen in der Erstlinie, Taxane Standardoptionen der Erstlinie. Ich kann Ihnen jetzt den Prozentsatz nicht sagen, aber ich würde schätzen, in 90 Prozent der Fälle nicht so eingesetzt wie zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue einmal in die Runde. – Herr Marx, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Eine Frage an den pU. Die EMA hat Ihnen im wissenschaftlichen Beratungsgespräch mitgeteilt, dass eine Studie mit dem direkten Vergleich mit Paclitaxel empfohlen wird. Das ist die IMpassion131. Dazu habe ich eine Frage an Sie: Wann ist mit Daten aus dieser Studie vom Direktvergleich mit dem zugelassenen Paclitaxel zu rechnen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Überlebensdaten – das sind ja die Daten, die Sie wahrscheinlich am meisten interessieren – werden wir im Laufe des nächsten Jahres bekommen.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Da die Toxizität bisher so wenig angesprochen wurde, würde ich gerne den pharmazeutischen Unternehmer noch einmal fragen: Wenn man sich die UE Grad V und andere Dinge anschaut, vor allen Dingen auch die kumulative Inzidenz, hat man den Eindruck, dass Atezolizumab eindeutig toxischer ist. Diese Unterschiede hinsichtlich der Verträglichkeit wurden aber nicht statistisch durchgerechnet, jedenfalls haben wir das nicht so klar gefunden. Deshalb würde mich diese Frage interessieren.

Zum anderen wollte ich noch darauf hinweisen: Wir benutzen hier einen Biomarker mit PD-L1  $\geq$  1 Prozent, dem wir auch mit gewisser Zurückhaltung begegnen sollten, weil wir derzeit keine besseren haben. Das wird auf benachbarten Immunzellen im Tumor untersucht. Ob das über den gesamten Organismus relevant ist, wissen wir derzeit nicht – ein weiteres großes Problem. Von daher, denke ich, sollte man das zumindest gerne beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Wir haben im Dossier sehr genau die Daten zur Verträglichkeitsstatistik aufgearbeitet. Wir sehen bei den Gesamt-UE, also insgesamt alle UEs, keinen Unterschied. Wir sehen bei den UE Grad III/IV insgesamt keinen statistischen Unterschied, bei den UE Grad III nicht, UE Grad IV nicht, UE Grad V nicht. Es gab zwei Todesfälle aufgrund von UE im Atezolizumab-Arm, es gab einen Todesfall im nab-Paclitaxel-Placebo-Arm. Wir sehen keinen statistisch signifikanten Unterschied bei den SUEs. Wir sehen einen Unterschied bei den Patienten mit Behandlungsabbruch aufgrund von UE; da gibt es einen signifikanten Unterschied, Hazard Ratio 2,34. Gründe dafür sind vielfältig: 31 PTs kommen infrage, 14 SOCs. Es gibt eine gewisse Häufung - also keiner der einzelnen PTs ist statistisch signifikant, aber es gibt eine gewisse Häufung bei dem Punkt Polyneuropathie – auch nicht verwunderlich. Die mediane Behandlungsdauer mit nab-Paclitaxel lag im experimentellen Arm bei 5,2 Monaten und im Placebo-Arm bei 3,7 Monaten. Insgesamt hatten die Patienten im experimentellen Arm auch mehr nab-Paclitaxel erhalten, und entsprechende kumulative Toxizität davon sind ja neurotoxische Nebenwirkungen. – Das war der erste Teil Ihrer Frage.

Der zweite Teil war, glaube ich, der Punkt zu PD-L1. Das einzige, was ich sagen kann: Wir haben erstens überprüft – Wir haben hier sozusagen eine prospektive Studie, die zeigt, dass PD-L1, gemessen an den Immunzellen im Tumor, ein signifikant prädiktiver und sogar prognostischer Faktor war. Wir haben darüber hinaus auch explorative Analysen für die unterschiedlichen PD-L1-Expressionen – Es gibt die Klassen von über 1 Prozent, 1 bis 5 Prozent, mehr als 5 Prozent, insgesamt drei Klassen. In allen drei Klassen sehen wir einen positiven Effekt für die Behandlung mit Atezolizumab. Wir sehen keinen Effekt für die Behandlung von Patienten, die keine PD-L1-Expression zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Kurze Rückfrage. – Numerisch unterscheiden sie sich in allen Bereichen, Behandlungsabbruch habe ich nicht angesprochen, da haben Sie einen statistisch signifikanten Unterschied angegeben. Bei kleinen Fallzahlen wundert es einen nicht, dass sie statistisch nicht signifikant sind. Wir reden von zweistelligen Patientenzahlen, aber trotzdem ist auffällig, dass es in allen Gruppen, egal, ob wir über schwerwiegende unerwünschte Ereignisse sprechen, über therapiebedingte SUEs usw., überall eine höhere Toxizität gibt. Die Frage hat ja einen Hintergrund. Wir wissen inzwischen, dass nach Checkpoint-Inhibitoren die Spättoxizität eine zunehmende Bedeutung gewinnt.

Deshalb die Frage an Sie: Wie lange sind diese Patientinnen oder Patienten, wenige Patienten, nachbeobachtet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich wollte noch einmal darauf hinweisen, dass wir es mit unterschiedlichen Behandlungsdauern zu tun haben, sodass es weniger um die schiere Anzahl von Inzidenzen geht, sondern dass eine Betrachtung nach Time-to-Event-Analysen notwendig ist. Deshalb die Betrachtung der Hazard Ratios, und die hatte ich Ihnen vorgestellt.

Nachbeobachtung. Wir haben den sogenannten FDA-Safety-up-date-Report für die Safety dargestellt. Das heißt, viereinhalb Monate nach der Primäranalyse wurden die Sicherheitsanalyse gefahren und – ich müsste nachschauen – aber aus dem Kopf lag die mediane Nachbeobachtungszeit, glaube ich, bei 18 Monaten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. Wer macht das? – Bitte schön, Herr Daniels-Trautner.

**Herr Dr. Daniels-Trautner (Roche)** Herzlichen Dank für die intensive Diskussion. Ich möchte kurz zusammenfassen. Patienten mit TNBC leiden an einer hochaggressiven Krebserkrankung mit einer sehr ungünstigen Überlebensprognose. Es sind häufiger jüngere Patienten betroffen als bei anderen Brustkrebstypen. Spezifisch auf die Biologie ihrer Erkrankung ausgerichtete zielgerichtete Therapien standen Patienten mit TNBC bislang nicht zur Verfügung. Hier liegt also ein besonders hoher therapeutischer Bedarf an neuen Behandlungsmöglichkeiten vor. In dieser Situation konnte die Therapie mit Atezolizumab in Kombination mit nab-Paclitaxel das Gesamtüberleben der Patienten im Anwendungsgebiet um sieben Monate auf 25 Monate, also auf über zwei Jahre, verlängern, ohne Verschlechterung in der Lebensqualität und bei einem insgesamt guten Verträglichkeitsprofil.

Besonderes Gewicht lag bei unserer Diskussion heute auf der Vergleichstherapie der Zulassungsstudie IMpassion130. In der Gesamtschau der vorhandenen Daten sehen wir den therapeutischen Nutzen von nab-Paclitaxel als hinreichend vergleichbar mit den zugelassener Taxaner an. Nab-Paclitaxel ist eine relevante Option in der Erstlinienbehandlung des TNBC und wird in Leitlinien empfohlen. Aufgrund dieser Punkte und unter Beachtung der besonderen Situation im Anwendungsgebiet sehen wir nab-Paclitaxel als eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an.

Aus Sicht von Roche ist daher eine Bewertung der Ergebnisse der IMpassion130 im Sinne der Patienten angebracht. Aus dem deutlichen und klinisch relevanten Vorteil beim Gesamtüberleben ergibt sich für Atezolizumab in der Erstlinienbehandlung des TNBC ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank für die Möglichkeit zur Anhörung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir machen hier gleich noch weiter in anderen Indikationen. Wir werden das selbstverständlich in unserer Betrachtung und Bewertung einzubeziehen haben. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:05 Uhr