

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Atezolizumab (D-491)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Februar 2010
von 14:00 Uhr bis 14:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Astra Zeneca GmbH:**

Herr Dr. Ebsen

Herr Dr. Schmid-Bindert

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

Herr Dr. Stock

Frau Urbisch

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

Frau Rupp

Frau Weller

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Herr Pfau

Frau Yearley

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

Herr Dr. Buhck

Frau Dr. Hieke-Schulz

Herr Hildebrandt

Frau Schmidt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Kiewitz

Frau Dr. Kurucz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Dalhoff

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

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

Herr PD Dr. Eberhardt

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 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 – Atezolizumab, neues Anwendungsgebiet, jetzt Erstlinie kleinzelliges Lungenkarzinom in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Wir haben eine Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar dieses Jahres, die Basis des Stellungnahmeverfahrens ist. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellung genommen zum einen als pharmazeutischer Unternehmer Roche Pharma AG, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie, MSD SHARP & DOHME, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Astra Zeneca GmbH, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Ich muss wieder die Anwesenheit kontrollieren, weil wir ein Wortprotokoll führen. Ich möchte Sie bitten, wenn Sie das Wort ergreifen, das Mikrofon zu benutzen, jeweils Namen und entsendendes Unternehmen zu nennen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Es müssten da sein für Roche Herr Dr. Buhck – den habe ich gesehen, jawohl, Frau Dr. Hieke-Schulz, Herr Hildebrandt und Frau Schmidt, ja. Für die AkdÄ müsste da sein Herr Prof. Dr. Mühlbauer – den habe ich gesehen – und Herr Prof. Dr. Dalhoff – auch da –, Herr Prof. Wörmann für die DGHO – auch immer noch da – und Herr PD Dr. Eberhardt, Uniklinikum Essen, jawohl. Dann haben wir Herrn Dr. Ebsen und Herrn Dr. Schmid-Bindert für Astra, ja, dann Herrn Dr. Stock für Boehringer, ja, Frau Rupp und Frau Weller für Bristol-Myers, Herrn Pfau und Frau Yearley für MSD, Frau Dr. Kiewitz und Frau Dr. Kurucz für Sanofi – auch immer noch da – und Herr Dr. Rasch für den vfa – jawohl. Es müssten alle aufgerufen sein. Ich sehe keinen mehr. Nein.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zunächst einmal aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte bezogen auf den Wirkstoff, bezogen vor allen Dingen auf die Dossierbewertung des IQWiG zu adressieren. Wer macht das? – Herr Hildebrandt, bitte schön.

Herr Hildebrandt (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, einige einleitende Worte zu sprechen. Bevor ich zum eigentlichen Verfahren komme, möchte ich wie üblich die Gelegenheit nutzen und kurz unser Team vorstellen: Ganz zu meiner linken Frau Schmidt. Sie vertritt den Bereich Market Access, und sie war auch für die Dossiererstellung verantwortlich. Herr Dr. Buhck zu meiner Linken vertritt den Bereich Medizin, Frau Dr. Hieke-Schulz zu meiner Rechten die Bereiche Epidemiologie und Statistik. Ich selbst bin Teamleiter im Bereich Nutzenbewertung der Roche Pharma AG.

Nun zum Verfahren, das wir heute diskutieren: Hier ist zunächst anzumerken, dass es sich bei dem zugrunde liegenden Indikationsgebiet, also dem fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinom, um eine sehr aggressive Tumorerkrankung handelt. Unbehandelt führt sie in der Regel nach wenigen Wochen bis Monaten zum Tod. Das Ansprechen auf die bisher wenigen zur Verfügung stehenden Therapieoptionen ist zwar mit 60 bis 70 % recht hoch, allerdings erleben die Patienten leider nach dem initialen Ansprechen im Allgemeinen ein rasches Fortschreiten der Erkrankung. Seit Jahrzehnten hat es in diesem Indikationsgebiet keine neuen therapeutischen Innovationen mehr gegeben. So haben 60 Substanzen in über 40 klinischen Studien keine Fortschritte gegenüber der Standardtherapie zeigen können. Entsprechend hoch ist der therapeutische Bedarf.

Seit September letzten Jahres steht nun in diesem Setting der Kombination aus Atezolizumab und Carboplatin/Etoposid erstmalig eine Krebsimmuntherapie als therapeutische Option zur Verfügung. Grundlage für die Zulassung in diesem extrem schwierigen Indikationsgebiet war die doppelblinde, randomisierte Studie IMpower133. Im confirmatorischen und damit die Studienfrage beantwortenden Datenschnitt vom 24. April 2018 zeigte die Studie eine signifikante und beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens unter der Kombination mit Atezolizumab. Der Punktschätzer lag bei 0,70 bei einem oberen Konfidenzintervall von 0,91. Dies entspricht einer klinisch relevanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von zehn auf zwölf Monate – relevant, insbesondere im Verhältnis zum medianen Überleben im Kontrollarm und insbesondere, wie auch die EMA schon festgestellt hat, unter Berücksichtigung des gravierenden therapeutischen Bedarfs in diesem Indikationsgebiet.

Das IQWiG hat diese aus unserer Sicht, also aus Sicht von Roche, äußerst relevanten Daten in seiner Nutzenbewertung nicht berücksichtigt. Begründet wurde dies damit, dass eine ausschließlich für das chinesische Zulassungsverfahren vorgesehene zusätzlich rekrutierte Kohorte von chinesischen Patienten für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen sei und hier wiederum bestimmte Subgruppenanalysen nicht vorlagen, die eine Bewertung des Gesamtüberlebens nicht möglich machten.

Mit der Stellungnahme haben wir die vom IQWiG beanstandeten metaanalytischen Auswertungen nachgereicht, basierend auf dem confirmatorischen Datenschnitt der globalen Studie und dem finalen Datenschnitt der chinesischen Kohorte. Die finalen Auswertungen lagen zum Zeitpunkt der Dossiererstellung noch nicht vor, deshalb haben wir diese ebenfalls nachgereicht. Trotz dieser Nachreichungen halten wir als Roche die Berücksichtigung der chinesischen Kohorte aus folgenden Gründen für nicht sachgemäß: Erstens. Im Unterschied zur globalen Studie entspricht die chinesische Kohorte in wichtigen relevanten prognostischen Faktoren des fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinoms nicht dem deutschen Versorgungskontext. Zweitens. Die Daten der chinesischen Kohorte wurden im für Deutschland relevanten Zulassungsverfahren der EMA nicht berücksichtigt und drittens: Die beiden Datensätze sind für metaanalytische Auswertungen nicht geeignet, weil die Rekrutierung der globalen Studie und der chinesischen Kohorte unterschiedliche Fragestellungen zum Ziel hatten.

Unabhängig von der Frage, welche Analysen nun die richtigen sind – die Metaanalysen oder die reine Berücksichtigung der globalen Studie –, zeigen die Ergebnisse zum Gesamtüberleben einen beträchtlichen Überlebensvorteil und das, wie schon angesprochen, in einem Umfeld mit hohem therapeutischen Bedarf. Das Verträglichkeitsprofil auf der anderen Seite ist trotz des Add-on-Designs in fast allen relevanten Verträglichkeitskategorien ausgeglichen und zeigt bis auf die Kategorie zu den Therapieabbrüchen keine Nachteile. Die Betrachtung der Therapieabbrüche auf Einzelebene der unerwünschten Ereignisse zeigt, dass die Patienten die zugrunde liegende Chemotherapie, also Carboplatin und Etoposid, in den allermeisten Fällen weiter erhielten und hier lediglich die Add-on-Therapie, also Atezolizumab oder Placebo, abgebrochen wurde. Daher ergibt sich in der Gesamtschau für Roche ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Kombination von Atezolizumab und Carboplatin/Etoposid gegenüber der alleinigen Chemotherapie. – Wir danken Ihnen für die Aufmerksamkeit und freuen uns auf die anschließende Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir haben gerade von Ihnen gehört, dass Sie die chinesische Kohorte insbesondere aufgrund der unterschiedlichen Baseline-Charakteristika bei einer fehlenden Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext hier in der Bundesrepublik nach wie vor für nicht relevant und nicht übertragbar ansehen. Deshalb sehen Sie auch die vom IQWiG durchgeführte Zusammenführung in der globalen Studienkohorte als ungeeignet an. Vonseiten der Fachgesellschaften wurden hierzu unterschiedliche Stellungnahmen abgegeben. Einerseits wurde beispielsweise von der AkdÄ gesagt, es ist richtig, die Gesamtkohorte, die globale Kohorte zu betrachten. Von der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie

und Beatmungsmedizin beispielsweise wurde gesagt, die vorgenommene Erweiterung der initialen Studienpopulation durch eine chinesische Erweiterungskohorte in Form einer Metaanalyse irritiere – was immer das bedeutet. Vielleicht können wir das als erstes vor die Klammer ziehen. Herr Eberhardt, fangen wir mit Ihnen an, dann nehmen wir die AkdÄ und dann Herrn Wörmann.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Grundsätzlich habe ich immer Schwierigkeiten, wenn es eine klare, vorgeplante klinische Studie gibt, in der Sachen dazu addiert werden, die nie präspezifiziert geplant gewesen sind, wobei meiner Ansicht nach dadurch ein hohes Risiko in das Verzerrungspotenzial induziert wird, dass hier Dinge zusammengemischt werden, die nie vorher so geplant worden sind. Ich bin ein wenig persönlich gebiased. Ich muss auch sagen, ich war mehrmals im letzten Jahr in China und habe das chinesische Gesundheitswesen persönlich in einem großen Krankenhaus gesehen. Die Situation ist dort doch noch eine ganz andere als in unserem Versorgungskontext. Ich habe ein onkologisches Zentrum mit beraten und muss tatsächlich feststellen, ich wäre noch sehr zurückhaltend, solche Datensätze zu mergen. Aber das ist mein persönlicher Bias.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Wörmann, dann AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz grundsätzlich sind wir davon überzeugt, dass man sich alle Daten anschauen muss. Ich glaube, wir haben das in unserer Stellungnahme deutlich gemacht. Wir haben in der Stellungnahme die vier anderen Studien aufgeführt, die auch mit Immuncheckpoint-Inhibitoren durchgeführt wurden. Die haben gezeigt, dass Ipilimumab keinen Unterschied machte. Das war schon gezeigt worden. Wir haben die Nivolumab-Daten, die Ipilimumab-Daten gezeigt. Die Erhaltungstherapiedaten zeigten auch keinen Unterschied. Wir haben darauf hingewiesen, glaube ich, dass die Pembrolizumab-Daten zumindest in der jetzigen Pressemitteilung auch keinen Unterschied zeigten. Mit *Onkopedia* haben wir uns schwergetan, uns für einen Immuncheckpoint-Inhibitor auszusprechen. Der Grund war, dass wir natürlich einen hohen Druck haben. Das ist eine der schwierigsten Krankheiten. Die Patienten haben eine sehr kurze Überlebenszeit. Insofern gibt es einen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf. Eigentlich waren wir erst überzeugt, als die Durvalumab-Daten publiziert wurden, die ebenfalls einen signifikanten Überlebensvorteil zeigten. Da haben wir angefangen, zu akzeptieren, dass es einen Unterschied macht.

Das Problem mit der Chinakohorte war – wir haben das ziemlich deutlich aufgeführt: Es gibt sicher aufgrund der kleinen Gruppe große Ungleichgewichtigkeiten. Das Geschlechtsverhältnis ist nicht ausgeglichen. Das Alter ist nicht komplett ausgeglichen. Der Anteil von Nie-Rauchern ist nicht ausgeglichen. Was für uns möglicherweise relativ wichtig ist: Der Tumor Mutational Burden als indirekter Parameter für das Ansprechen auf eine Immun-Antwort ist ebenfalls ungleichgewichtig. Das sind alles keine hochwissenschaftlichen Faktoren, aber es zeigt, dass die kleine Gruppe einfach obendrauf gepackt wurde und möglicherweise eine Verzerrung hat, die uns Schwierigkeiten macht und nicht völlig mit unserem Kontext übereinstimmt. Das war die Zurückhaltung, die wir geäußert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer macht das für die AkdÄ? – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich beginne einmal. Wir haben die Argumente sehr wohl zur Kenntnis genommen. Wir haben das auch intensiv diskutiert, aber wir haben gesagt, bei einer Verteilung von 100 zu 400 muss man selbstverständlich zunächst einmal einen gesamten Datensatz betrachten. Dass man dann Verzerrungspotenzial diskutiert, dass man Unterschiede diskutiert, ist in Ordnung. Aber dass man ihn von vornherein aus der Bewertung herausnimmt, das kann die AkdÄ so nicht akzeptieren, insbesondere wenn man dann die zusätzliche Auswertung bei allem möglichen Verzerrungspotenzial berücksichtigt, in der Gesamtauswertung dann tatsächlich keinen Mortalitätsvorteil sieht. Dementsprechend muss man das tatsächlich ernst nehmen.

Wir haben auch moniert – da haben wir uns der Kritik des IQWiG angeschlossen –, dass die Beobachtungszeit, die Nachbeobachtungszeit aus unserer Sicht zu kurz ist, insbesondere wenn man sich die unerwünschten Ereignisse ansieht. Da sieht man durchaus Unterschiede. Wir halten das tatsächlich für eine unvollständige Beobachtung, die eigentlich nach Natur der Sache, sprich: zeitlich verzögerte immunologische unerwünschte Ereignisse, dann durch das Design den einen Behandlungsarm, nämlich mit Atezolizumab, bevorzugt. Dementsprechend würde ich an dieser Stelle Herrn Dalhoff ansprechen, der uns als Kliniker vielleicht etwas über diese Nebenwirkungen sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Danke schön, Herr Prof. Mühlbauer. – Bitte schön, Herr Prof. Dalhoff.

Herr Prof. Dr. Dalhoff (AkdÄ): Ich denke, der Punkt mit dem Therapieabbruch ist ein kritischer. Gerade in der Situation eine Therapie abubrechen, ist eine sehr schwere Entscheidung. Wenn das im Rahmen der Studie bei über 10 % der Patienten nötig ist, und zwar nicht aufgrund der Chemotherapie – das ist schon gesagt worden –, sondern aufgrund der Immuntherapie, dann ist das ein Signal, das man ernst nehmen sollte, was die Gesamtbilanz betrifft. Wenn man in die einzelnen Tabellen geht – schon im Supplement der Studie von Horn –, dann sind das zum Teil Hautnebenwirkungen, zum Teil Schilddrüsennebenwirkungen, eine Hypothyreose, die man sicherlich gut behandeln kann. Da ist inzwischen auch mehr an Erfahrung da. Aber es gibt auch schwere Nebenwirkungen, wie Nephritiden, wie Pneumonitis, wie ein Guillain-Barré-Syndrom, also Dinge, die den weiteren Verlauf bei den Patienten massiv gefährden.

Wenn man dagegen diesen im Schnitt zwei Monate Überlebensunterschied aufwiegt, ist man zumindest in einer nicht ganz eindeutigen Situation zwischen Nutzen und Schaden, den die Therapie anrichtet. Man muss auch sehen, dass die Unklarheiten methodischer Art, die gerade geschildert worden sind, vorliegen, wie weit die in den Daten wirklich repräsentativ sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Dalhoff. – Herr Eberhardt, Sie hatten sich eben gemeldet.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich bin ein wenig zusammengezuckt, muss ich sagen. Wir haben hier im Gemeinsamen Bundesausschuss schon sehr viel über die Immuntherapie gehört. Wir haben mittlerweile eine Situation, in der wir bei vielen soliden Tumoren die Immuntherapie gar nicht mehr aus dem täglichen Vorgehen in Erst-, Zweit- oder Drittliniensituationen wegdenken können. Wir haben gelernt, mit solchen Nebenwirkungen klarzukommen. Insofern würde ich sagen, dass wir jetzt einen neuen Tumor anschauen. Wir sind der Meinung, dass Sie hier keine wirklich neuen Signale sehen. Diese immune-related Adverse Events sind bekannt. Man muss die Patienten sehr engmaschig sehen. Wenn man die engmaschig sieht, kann man normalerweise sofort intervenieren. Insofern bin ich ein wenig zusammengezuckt. Ich sehe das vom Klinischen her nicht anderes als beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom, bei dem wir eine Chemo-Immuntherapie oder in vielen Fällen sogar eine First-line-Immuntherapie machen. Da haben wir die gleiche Situation. Diese Benefit- und Nebenwirkungsabwägung können wir mittlerweile klinisch relativ gut auffangen. Der Benefit ist trotz dieser Nebenwirkungen in der klinischen Studie nachweisbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt würde ich gern Herrn Dalhoff noch zur Replik das Wort geben, dann Herrn Buhck. Dann machen wir in der Rednerliste weiter, das sind Herr Ver völgyi und Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Dalhoff (AkdÄ): Es kommt natürlich auch auf das jeweilige Kollektiv an. Ein kleinzelliges Bronchialkarzinom oder Lungenkarzinom in diesem Stadium Extended Disease sind Patienten,

die sehr empfindlich sind, was Nebenwirkungen betrifft. Das ist das, was mit diesem Signal mit dem höheren Therapieabbruch in diesem Arm zum Ausdruck gekommen ist.

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

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Ich würde darum bitten, dass man an dieser Stelle zwei Dinge auseinanderhält: Das eine sind die Abbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, und das andere sind die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse. Das eine ist nicht nur mit dem anderen nicht gleichzusetzen, sondern die beiden Aspekte haben relativ wenig miteinander zu tun, da die Abbrüche der Therapie weit überwiegend nicht durch solche immunvermittelten Ereignisse verursacht wurden. Die immunvermittelten Ereignisse auf der einen Seite sind, wie Herr Prof. Eberhardt schon sagte, meist niedriggradig und relativ gut zu kontrollieren. Wir haben inzwischen Erfahrungen mit 60 000 Patienten mit Atezolizumab gesammelt.

Bei den Abbrüchen muss man bedenken, dass in der weit überwiegenden Zahl der Fälle nur die zusätzliche Therapie abgebrochen worden ist und keineswegs wegen der Immuntherapie. Es sind mehr Abbrüche im Kombinationsarm aufgetreten. Das ist richtig. Aber diese Abbrüche waren nur in einem einzigen Fall der Immuntherapie als related zugeordnet worden. Die anderen Abbrüche waren der Chemotherapie zugeordnet oder als nicht-related eingestuft. Es geht bei den Abbrüchen nur darum, ernst zu nehmende Nebenwirkungen, die an anderer Stelle bereits bewertet worden sind, daraufhin zu prüfen, ob der Abbruch der Therapie als solcher dem Patienten einen zusätzlichen Schaden bereitet. Nach unserer Auffassung ist das nur dann der Fall, wenn die Chemotherapie, die der Patient im Kontrollarm bekommen hat, unterbrochen oder abgebrochen worden wäre. Das war lediglich bei vier Patienten im Prüfarm der Fall und bei einem Patienten im Kontrollarm. Deshalb sehen wir in der Tatsache der Abbrüche, wohlgermerkt nicht in den UE als solchen, sondern in der Tatsache der Abbrüche, keinen patientenrelevanten Nachteil, der den beträchtlichen Vorteil im Gesamtüberleben etwa aufwiegen oder aufheben würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Buhck. – Herr Dalhoff, Sie wollten sich dazu noch positionieren?

Herr Prof. Dr. Dalhoff (AkdÄ): Wenn ich noch kurz einen Satz sagen darf: Wenn man sich die Tabellen anschaut, auch im Supplement der Zulassungsstudie, dann ist das mit der Differenzierung offensichtlich nicht so einfach gewesen. Da steht manchmal auf der Seite immun-related etwas, was auf der anderen Seite in einer anderen Spalte eingeordnet wird. Es kann klinisch schwierig sein, bei bestimmten Organen diese beiden Dinge wirklich zu unterscheiden. Am Ende ist das globale Ergebnis natürlich klinisch entscheidend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Vervölgyi, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte auf einige Punkte hinsichtlich der Übertragbarkeit und der chinesischen Kohorte zurückkommen, die gerade gesagt worden sind. Herr Eberhardt, Sie haben gesagt, dass, wenn man Daten zu präspezifizierten dazu mischt – so würde ich es einmal zitieren –, dann birgt das ein Verzerrungspotenzial. Ich bin mir nicht sicher, ob ich Ihnen da folgen kann; denn das würde bedeuten, dass man gar keine Metaanalysen durchführen dürfte, weil man in der Metaanalyse immer verschiedene präspezifizierte Daten zusammenmischt. Hier ist es so, dass wir eine Fragestellung haben. Das ist der Vergleich von Atezolizumab zur Chemotherapie. Es gibt eigentlich nur eine Studie, weil die beide dem gleichen Protokoll folgen, nämlich dem IMpower133. Die bilden erst einmal für sich die Fragestellung ab. Jetzt muss man sich überlegen, ob man gegebenenfalls Probleme bei der Übertragbarkeit hat. Das würde ich aber in der Metaanalyse sehen, wenn ich eine Effektmodifikation oder Heterogenität in der Metaanalyse sehen würde. Das sehe ich hier aber nicht.

Herr Wörmann, Sie haben gesagt, dass diese Ungleichgewichtigkeiten, die Sie in der Studie sehen, gegebenenfalls zu Problemen führen könnten. Man muss sagen, dass die Kohorte ein Fünftel der Gesamtstudie ausmacht. Dementsprechend breit ist das Konfidenzintervall und dementsprechend geringes Gewicht hat die in der Metaanalyse. Natürlich gehen die ganzen Ungleichgewichtigkeiten auch irgendwie in den Alpha-Fehler der Studie, sprich dieser Kohorte, ein. Von daher, denke ich, hat man erst einmal per se kein Problem, was das Verzerrungspotenzial angeht. – Das erst einmal dazu.

Zur Relevanz der Chinakohorte insgesamt: In anderen Verfahren gab es solche Kohorten auch schon. Da war es immer so, dass der Anteil sehr gering war und deshalb keinen Einfluss haben konnte. Hier sind wir allerdings schon bei 20 %, also ein Fünftel der Gesamtpopulation. Das kann natürlich auf das Ergebnis Einfluss haben, wie man hier sehen kann. Ich glaube, Herr Hildebrandt hatte gesagt, dass unterschiedliche Fragestellungen zugrunde liegen. Das habe ich nicht ganz verstanden. Können Sie bitte noch einmal erläutern, was Sie damit meinen, wieso die Chinakohorte eine andere Fragestellung hatte als die globale Kohorte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Hieke-Schulz.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Ich möchte noch einmal kurz darauf eingehen, warum wir die Chinakohorte nicht als Teilpopulation der globalen Kohorte ansehen. Die Chinakohorte ist für uns eine separate Kohorte, die vor allem aus regulatorischen, operativen Gründen durchgeführt wurde, um die chinesische Zulassung zu unterstützen. Das sieht man auch daran, dass die Chinakohorte eigentlich eher als Add-on oder Appendix auf die globale Studie anzusehen ist. Erst wenn ein in China lebender Patient in die globale Studie rekrutiert wurde, wurde die Chinakohorte durchgeführt, und zwar erst nach Beendigung der Rekrutierung der globalen Studie.

Es gibt noch weitere Gründe: Es liegen unterschiedliche Rekrutierungszeitpunkte vor. Sie bedienen verschiedene Zulassungen, die Chinakohorte war nicht relevant für die EMA-Zulassung, und sie bedienen unterschiedliche Fragestellungen. Das ist auch ein Punkt, den Sie gerade hatten. Mit unterschiedlichen Fragestellungen meinen wir: Die globale Studie soll sozusagen einen Schätzer für eine weltweite Population liefern, wohingegen die Chinakohorte einen Schätzer für eine chinesische Population liefern soll, um die chinesische Zulassung zu unterstützen. Das sind für uns zwei separate Fragestellungen.

Ein letzter Punkt, warum wir die Chinakohorte nicht als Teilpopulation der globalen Studie ansehen, ist, dass sie gar nicht die globale Studienfrage beantwortet. Dadurch, dass die Chinakohorte für eine Fallzahlplanung im Protokoll-SAP nicht präspezifiziert war, war die Auswertung für die Chinakohorte rein deskriptiv. Zu der Relevanz in anderen Zulassungsverfahren kann Ihnen bestimmt mein Kollege, Herr Hildebrandt, mehr sagen, wenn es okay ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Hildebrandt.

Herr Hildebrandt (Roche Pharma): Ich schließe mich einmal an. Ob die chinesische Kohorte in anderen Verfahren relevant gewesen ist oder nicht, spielt, glaube ich, im aktuellen Verfahren eher eine untergeordnete Rolle, weil die grundsätzliche Frage aus unserer Sicht ist: Ist die chinesische Kohorte in den prognostischen Faktoren auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar? Das ist sie eben nicht, weil sie in zentralen prognostischen Faktoren nicht vergleichbar ist – im Unterschied zur globalen Studie, die in diesen prognostischen Faktoren fast eins zu eins auf die Daten auf dem deutschen Versorgungskontext zu übertragen ist. Ich denke, das ist die entscheidende Frage.

Eine Aussage, die gerade gefallen ist, möchte ich nicht so im Raum stehenlassen. Sie ist, dass es in der metaanalytischen Auswertung keinen Mortalitätsvorteil gebe. Das stimmt so nicht, zumindest aus unserer Sicht. Wir haben die metaanalytischen Auswertungen nachgereicht, und in diesen Auswer-

tungen haben wir nach wie vor einen beträchtlichen Überlebensvorteil mit einem Punktschätzer, der round about bei 0,75 und im oberen Konfidenzintervall von 0,94 liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da muss ich der Fairness halber sagen, Ihre Stellungnahme kennen die anderen Stellungnehmer nicht, sodass das kein böser Wille ist, wenn darauf rekurriert wird, sondern die Damen und Herren, die Stellung genommen haben, kennen nur die Dossierbewertung und das, was danach gekommen ist. – Herr Rasch, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Rasch (vfa): Grundsätzlich ist selbst unter Bezugnahme der chinesischen Kohorte das Ergebnis für das OS nach wie vor signifikant. Das steht auch in der IQWiG Nutzenbewertung, nicht nur in der Stellungnahme des Herstellers. Aber unabhängig von den prognostischen Faktoren und den versorgungsspezifischen Faktoren, von denen der Hersteller gerade gesprochen hat, gibt es auch in der Verfahrenspraxis des GB-A durchaus Präzedenzfälle, bei denen der G-BA selbst das als großes methodisches Problem ansieht und solche zusätzlichen chinesischen Kohorten gerade deshalb nicht heranzieht. Ich möchte nur das Verfahren zu Ixazomib zitieren, bei dem der G-BA ganz genau auf die unterschiedlichen Rekrutierungszeiträume zwischen der globalen und der chinesischen Kohorte hinweist und das als Ausschlussgrund nimmt, um die chinesische zusätzliche Studie nicht für die Bewertung heranzuziehen. Insofern würden wir als vfa zumindest hier eine Konsistenz zwischen den Verfahren sehen wollen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Rasch, Sie müssen mir doch nicht so wehtun. Bis jetzt war es friedlich. Dann dürfen Sie doch so etwas nicht vorlesen. – Jetzt hören wir noch einmal Herrn Vervölgyi und dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich muss doch noch einmal darauf zurückkommen. Wenn man das auf die Spitze treibt, bedeutet das eigentlich, dass man keine Metaanalyse mehr durchführen kann. Wir haben hier die Fragestellung der Nutzenbewertung, nicht die Fragestellung der Studie, sondern wir haben eine Fragestellung der Nutzenbewertung, was Atezolizumab plus Begleitmedikation gegen zVT ist, und wir wollen schauen, welche Evidenz zu dieser Fragestellung passt. Dann sucht man sich die Studien zusammen und fasst sie man metaanalytisch zusammen. Dann geht es nicht darum, ob die Studien parallel rekrutiert haben oder nicht. Angenommen es wäre jetzt nicht eine Teilpopulation einer Studie, sondern es wären zwei unabhängige Studien, auch dann wäre es kein Problem, eine Metaanalyse durchzuführen. Ganz verstehe ich die Argumentation immer noch nicht.

Prognostische Faktoren spielen in der Metaanalyse erst einmal keine Rolle. Was relevant wäre, wäre eine Effektmodifikation. Die sehen wir hier aber nicht. Dazu kommt noch, dass auch in der globalen Kohorte ein großer Anteil asiatischer Patienten ist, inklusive chinesischer Patienten. Auch das passt für mich noch nicht so ganz zusammen. Die Argumentation hinkt meines Erachtens.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt lassen wir Frau Wenzel-Seifert mitspielen. Frau Wenzel-Seifert, ich nehme an, die Frage geht auch um den Komplex. Frau Hieke-Schulz und Herr Eberhardt hatten sich gemeldet, um auf Herrn Vervölgyi zu replizieren, aber zuerst Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe mehrere Fragen. Vielleicht fange ich mit der an, die sich darauf bezieht. An Herrn Wörmann: Sie haben gesagt, es gebe mehrere prognostische Faktoren, bei denen sich die chinesischen Patienten eventuell tatsächlich von denen in unserem Versorgungsbereich unterscheiden können. Wie gesichert sind diese Faktoren? Wenn man sich die Unterschiede anschaut, geht es ziemlich hin und her. Da ist Geschlecht, nie Raucher, ECOG, gut das ist jetzt – – Nehmen wir einmal die festeren, Geschlecht und so. Diese Tumor Burden gehen auch gegenläufig. Es gibt auch verschiedene Operationalisierungen. Vielleicht können Sie das noch einmal ausführen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sind bezüglich der gesamten Studienlage etwas nachdenklich. Ich hoffe, dass das in der Stellungnahme herausgekommen ist. Deshalb haben wir uns sehr vorsichtig mit allen anderen Daten auseinandergesetzt. Es ist für uns erst einmal relevant, wenn wir eine *New England Journal*-Studie und den Überlebensvorteil sehen und alle das von uns sehen und sehen, dass das für kleinzellige Lungenkarzinompatienten – vielleicht für eine kleine Gruppe – eine Überlebenszeitverlängerung bietet, halten wir das für ein sehr hohes Ziel.

Dann haben wir uns die chinesische Kohorte angeschaut und sehen, dass die Parameter in sich sehr ungleich verteilt sind. Ich sehe auch, dass Effektmodifikationen bei den kleinen Zahlen schwierig festzustellen sind. Trotzdem ist es keine sehr homogene Gruppe. Das liest sich auch in der kleinen Zahl. Ich kann das, glaube ich, nicht genauer beschreiben, als ich das jetzt getan habe. Es gibt im Moment ein gutes Gefühl bezüglich der Ungleichgewichtigkeit in dieser Gruppe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich würde gern noch einmal Frau Hieke-Schulz und Herrn Eberhardt zu der Bemerkung von Herrn Vervölgyi hören, bei der es um die Chinesen ging. Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Grundsätzlich: Ich bin kein Statistiker. Das gebe ich ganz offen zu. Aber ich mache seit 30 Jahren klinische Forschung. Für mich ist schon klar, eine Metaanalyse kann man machen, aber ich bin auch Peer Reviewer in ziemlich bekannten wissenschaftlichen Zeitschriften. Das heißt, ich bekomme viele solcher Trials vorgelegt und muss etwas dazu sagen. Nur wenn ich dann sehe, dass eine Studie mit einer weiteren Patientengruppe amalgamiert wird, wie wir es jetzt diskutiert haben, wo es ein wenig hin und her geht, die aber eigentlich nicht zu der Studie dazugehörte und auch eine ganz andere Fragestellung hat, dann frage ich mich schon: Das ist nicht präspezifiziert so gewesen. Wenn das das IQWiG publiziert hätte, hätte ich das Paper genau mit dieser Begründung abgelehnt.

Das heißt nicht, dass wir gegen Metaanalysen sind. Bei einer Metaanalyse ist für mich klar, dass man die Daten großer randomisierter Studien zusammennimmt und schaut, wie das Ergebnis in dem Gesamtkollektiv ist. Dann kann man sich bei großen Zahlen natürlich auch hier die Effekte und die Effektivität anschauen. So eine Metaanalyse, wie sie hier gemacht wird, würde ich nur dafür nutzen, die Toxizitäten zu analysieren. Das heißt, wenn ich zusätzlich ein Kollektiv von 100 Patienten habe, die in China behandelt wurden, schaue ich mir an, ob es da neue Toxizitäten gibt, ob es Unterschiede in den Toxizitäten gibt. Ich habe es gerade geschildert: Ich bin ein wenig gebiased, weil ich die Zustände in China direkt gesehen habe. Insofern bin ich auch von dieser Situation, ob ein Patient schnell einmal Antibiotikum bekommt, ob der überhaupt vernünftig ambulant gesehen wird – – Das sind alles Dinge, die in unserem Versorgungskontext völlig anders existieren. Ich bin nicht grundsätzlich gegen Metaanalysen. Ich bin nur gegen völlig ungeplante Amalgamierungen von Patientenkollektiven, und dann schaue ich mir hinterher die Effektivität an, und mit einem Mal habe ich eine *New-England*-Publikation, die hoch signifikant und mit der die gesamte Community zufrieden ist, und mit einem Mal sage ich, nö, ist alles nichts. Solche Amalgamierungen habe ich hier schon mehrmals gesehen. Deshalb bin ich erst einmal sehr kritisch.

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

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Ich möchte das Thema Metaanalyse auch noch einmal kurz aufgreifen. Ich habe vorher schon gesagt, dass die globale Studie und die Chinakohorte unterschiedliche Fragestellungen beantworten. So eine Metaanalyse soll eigentlich einen weltweiten Schätzer liefern. Das erreiche ich eigentlich nicht mit einer Metaanalyse, die eine Chinakohorte und eine weltweite Studie, die globale Kohorte, zusammenführt.

Zum Thema Effektmodifikation, das Sie angesprochen hatten: Wir sehen, dass sich die Chinakohorte anders verhält. Dementsprechend verhalten sich auch die prognostischen Faktoren zwischen der globalen Studie und der Chinakohorte unterschiedlich. Das bedeutet allerdings nicht, dass man innerhalb der globalen Studie und innerhalb der Chinakohorte Effektmodifikationen sehen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Vervölgyi noch einmal dazu, dann wieder Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich versuche es noch einmal. Das sind, glaube ich, keine unterschiedlichen Fragestellungen. Wir sind hier in der Situation der Nutzenbewertung. Wir machen eine systematische Übersicht der vorhandenen Evidenz. Es geht nicht um Primärstudien. Da gebe ich Ihnen vollkommen Recht, Herr Eberhardt. Wenn jemand kommt und sagt, ich habe eine Primärstudie und mische Sachen zusammen, ist das, glaube ich, nicht gut. Aber wir sind in der Situation der systematischen Übersicht. Wir versuchen, die vorhandene Evidenz zu einer Fragestellung zusammenzufassen. Vor dem Hintergrund der Fragestellung, die lautet: Nach dem PICO Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom Vergleich von Atezolizumab plus Begleitmedikation im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bilden beide Studien – ich nenne es einmal beide Studien – erst einmal die Fragestellung ab. Dann fasse ich die in einer Metaanalyse zusammen. Das ist das eine.

Das andere ist, was Sie, Frau Hieke-Schulz, gerade sagten. Die globale Kohorte beinhaltet einen großen Teil asiatischer Patienten. Man könnte auch hingehen und sagen, wir rechnen die auch heraus. Wenn man versucht – das haben wir einmal gemacht –, alle asiatischen Patienten und die nicht-asiatischen Patienten inklusive der chinesischen Kohorten in einer Subgruppenanalyse zusammenzufassen, dann sind die asiatischen Patienten sehr homogen. Das Problem ist, dass man auf der anderen Seite Power verliert, wenn man alle nichtasiatischen Patienten herausrechnet. Das kann man sich überlegen; eines von beiden. Aber man kann nicht das eine tun und das andere auch. Das ist meines Erachtens nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik Frau Hieke-Schulz, danach sind Sie wieder dran, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Ich möchte nur kurz etwas zu dem chinesischen Anteil in der globalen Studie sagen. Wir haben 17 % asiatische Patienten in der globalen Studie. Das heißt aber nicht, dass alle diese Patienten auch in Asien leben. Es sind einige Patienten, die in Europa usw. leben. Wenn wir sie herausrechnen – das wären 10 Patienten, die tatsächlich in China leben –, würde das, glaube ich, an den Ergebnissen der globalen Studie nicht wirklich viel ändern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann nehmen wir das einmal so. – Frau Wenzel, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte jetzt noch einmal zu meinen anderen Frage kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Ich glaube, das haben wir jetzt ausreichend diskutiert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Es gibt noch eine weitere Effektmodifikation, die in der globalen Kohorte aufgezeigt wurde, nämlich die des Alters. Die über 65-Jährigen profitieren hier beim OS. Ich habe der Stellungnahme der DGHO entnommen, dass der Altersdurchschnitt bei Diagnosestellung 70 Jahre ist. Es sind vor allem die Patienten älteren Alters betroffen. Ist das richtig? – Dann habe ich noch eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Dann wollte ich gern vom pharmazeutischen Unternehmer wissen: Es gab diese Effektmodifikation. Es war ein ausdrückliches Anliegen des IQWiG, dass diese Subgruppenanalysen auch für die chinesischen Patienten, also für diese Kohorte, bzw. für die Metaanalyse gezeigt werden. Haben Sie das jetzt nachgereicht. Für beides?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Buhck.

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Ja, diese Daten haben wir nachgereicht. Vielleicht als Nachtrag, wenn ich das noch anfügen darf: Uns ist keine medizinische Rationale bekannt, die begründen würde, dass an einem scharfen Trennpunkt wie zum Beispiel 65 Jahre Lebensalter die Wirksamkeit einer Therapie nach dem On-off-Prinzip an- oder abgeschaltet wird. Das biologische Alter ist auch im kalendarischen Alter nur – ich sage einmal – mittelbar enthalten. Sicherlich gibt es einen kontinuierlichen Einfluss des Lebensalters auf die Wirksamkeit, aber wir würden keine Gründe dafür sehen, die Bewertung des Nutzens auf die eine oder andere Altersgruppe zu beschränken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Wörmann, dann Frau Wenzel.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Damit das nicht zu flapsig wirkte: Wir haben bisher bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren noch keine deutliche Alterstrennung gesehen. Natürlich sind wir daran interessiert, dass außerhalb der Studie, die grundsätzlich auch in dieser Entität etwas jüngere Kollektive hat, sich in der Wirksamkeit dem von uns zu behandelnden Kollektiv nähert. Insofern ist es schon wichtig, solche Daten zu sehen, dass es ein Effekt ist, den wir eher bei den Älteren sehen würden, weil es dem entspricht, was wir als Patientenkollektiv sehen. Wir haben bisher keinen Hinweis, auch in keiner anderen Analyse eine deutliche Effektmodifikation gesehen, dass es ab einem bestimmten Alter nicht mehr wirksam ist. Wir hatten hier eine ganz andere Diskussion dazu, ob die Steroide ein Thema sind. Nein, der einzig wirklich wichtige Punkt ist, dass die Patienten mit nicht kontrollierten Hirnmetastasen von dieser Therapie ausgenommen sind, weil sie aus der Studie ausgeschlossen waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Vervölgyi, dann Frau Göppel.

Herr Dr. Vervölgyi: Herr Buhck, Sie haben gerade gesagt, dass Sie die Daten nachgereicht haben. Dazu habe ich eine Anmerkung, und zwar haben Sie für die globale Kohorte den nicht aktuellen Datenschnitt vorgelegt. Das heißt, zur globalen Kohorte liegt der Datenschnitt – jetzt habe ich das Datum vergessen – zum älteren Datenschnitt vor und nicht zu dem neuen vom 24. Januar 2019. Können Sie dazu noch etwas sagen?

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

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Ja, ich kann gern noch einmal sagen, wie wir bei Roche generell Datenschnitte abverfolgen. Erstens liegt ein confirmatorischer Datenschnitt vor. Das heißt, erfüllt dieser Datenschnitt die im Protokoll und SAP präspezifizierten Stopp-Regeln, also Unterschreiten des Signifikanzniveaus und Erreichen der Ereigniszahl, dann beantwortet dieser Datenschnitt die Studienfrage und ist für uns der relevante Datenschnitt. Liegt aus verschiedenen Gründen kein confirmatorischer Datenschnitt vor, muss man sich daran orientieren, was die Basis der Zulassung war. Wenn wir uns immer weiter an zunehmende Evidenz halten – und Studien generieren immer wieder neue Informationen –, dann stellt sich die Frage: Wie lange warten wir auf welchen Datenschnitt für welchen Endpunkt? Vor allem ist dann die Frage: Welchen Datenschnitt nehmen wir? Für uns resultiert daraus eine gewisse Beliebigkeit. Deshalb haben wir dieses Vorgehen, das Abverfolgen der Datenschnitte. Somit ist für die globale Studie für uns der erste Datenschnitt der confirmatorische und relevante Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dazu Herr Vervölgyi und Herr Mühlbauer.

Herr Dr. Vervölgyi: Beliebig ist die Auswahl des Datenschnitts sicherlich nicht. Wir versuchen, unter Berücksichtigung, dass die Ergebnissicherheit nicht darunter leidet, immer den Datenschnitt mit den meisten Informationen zu nehmen. Das ist in diesem Fall der letzte Datenschnitt. Es gibt keine Hinweise darauf, dass der irgendwie ergebnisgesteuert durchgeführt worden ist. Er ist nicht präspezifiziert gewesen. Das heißt, wir haben keine Probleme, den zu nehmen. Auch hier muss man wieder zwischen Planung der Studie und Durchführung einer systematischen Übersicht trennen. Bei einer systematischen Übersicht nimmt man die Evidenz, die da ist. Für die Studienplanung ist es klar. Man hat eine Studienplanung, macht eine vorherige Fallzahlplanung und richtet die Studie danach aus. Das ist aber nicht das Ziel einer systematischen Übersicht. Deshalb gibt es aus meiner Sicht, wie gesagt, keinen Grund, nicht den letzten Datenschnitt zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Frau Hieke-Schulz, dann Herr Mühlbauer.

Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche Pharma): Wir sehen aber für die globale Studie, dass der zweite Datenschnitt den klinisch relevanten und statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben des ersten Datenschnittes von der globalen Studie bestätigt. Auch im zweiten Datenschnitt sieht man einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. Das stimmt, ist aber nicht der Punkt. Der Punkt ist, warum Sie nicht von vornherein den letzten Datenschnitt genommen haben. Das war meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hildebrandt und dann Herr Mühlbauer.

Herr Hildebrandt (Roche Pharma): Ich glaube, wir haben jetzt die Positionen klargemacht. Wir haben im Dossier dargelegt, dass für uns der erste Datenschnitt aus der globalen Studie, der konfirmatorische Datenschnitt, der relevante war und haben das ausgiebig begründet. Jetzt gibt es hier unterschiedliche Positionen, aber das war der Grund, warum wir die Metaanalyse auf dem ersten Datenschnitt der globalen Studie und auf dem finalen Datenschnitt der chinesischen Kohorte gemacht haben. Das sind nun einmal die Auswertungen, die wir eingereicht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich möchte noch einmal ergänzen: Vielleicht nicht ganz so methodisch, aber grundsätzlich bin ich auf der Position, die Herr Vervölgyi geäußert hat. Das ist ein ärztlicher Aspekt. Ich finde, zunächst einmal schaut man sich alle Daten an und versucht, sie soweit wie möglich irgendwie gemeinsam auszuwerten. Wenn man dann Inkongruenzen entdeckt, diskutiert man, warum das unterschiedlich sein kann. Ich muss aber grundsätzlich sagen, ich finde, wir sind viel zu sehr in einer methodischen Detaildiskussion gelandet. Dementsprechend würde ich gern noch einmal die Position der AkdÄ insgesamt zu diesem Zusatznutzen erläutern. Beträchtlich – um dem gleich ganz klar zu widersprechen – sehen wir das definitiv nicht. Wir sehen aber durchaus in einer verzweifelten therapeutischen Situation ein gewisses kleines Lichtlein am Horizont. Das haben wir durchaus wahrgenommen.

Wir haben aber so viele Unsicherheiten in diesen Datensätzen sowohl methodisch als auch in den Datensätzen selbst gesehen, dass wir das Gefühl haben, es ist durch die existierende Datenlage bisher überhaupt nicht klargestellt, welcher Anteil dieser Patienten wirklich profitiert. Wir haben das Gefühl, die stecken da irgendwo drin, aber sie gehen auch in einem – sagen wir – gewissen Rauschen des Datensatzes unter. Dementsprechend sind wir sehr unzufrieden mit der aktuellen Datenlage. Wir haben das Gefühl, da könnte in einer therapeutischen Situation etwas sein, für die die aktuelle Medizin nicht so viele Zusatzmöglichkeiten sieht. Aber wir haben das Gefühl, dass unter Bewertung der Nachteile, die wir schon diskutiert haben, und der geringen Vorteile, die wir in diesem gesamten Da-

tensatz sehen, der Blick auf die Patienten ein wenig getrübt ist, die wirklich davon profitieren. Deshalb haben wir das Gefühl, dass das bisher nicht quantifizierbar ist und wir das weiter verfolgen müssen. Das ist die Position der AkdÄ.

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

Frau Göppel: Wir haben noch eine Frage zur Chemotherapie. Die Patienten in der Studie hatten lediglich vier Zyklen Chemotherapie bekommen. In der deutschen S3-Leitlinie werden regelhaft sechs Zyklen empfohlen. Wir bitten die Kliniker um ihre Einschätzung, warum nur vier Zyklen verabreicht wurden. Ist das sinnvoll? Kann man davon ausgehen, dass die Patienten nicht von zwei weiteren Zyklen profitieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Beginnen wir mit Herrn Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ein ganz kurzer Kommentar dazu: Beim kleinzelligen Lungenkarzinom haben wir vor 30 Jahren zwölf Zyklen gemacht. Vor ungefähr 15 bis 20 Jahren haben wir uns auf sechs Zyklen festgelegt, und in den letzten fünf bis sieben Jahren ist es so, dass wir dazu tendieren, eher vier bis fünf Zyklen zu machen, weil auch diese vier oder fünf Kurse Carboplatin und Etoposid nicht untoxisch sind. Nur Carboplatin und Etoposid ist zusammen relativ toxisch, auch hämatotoxisch. Der Effekt ist eigentlich durch diese vier Zyklen schon nachweisbar. Es hat große randomisierte Studien gegeben, und die Verlängerung der Chemotherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom hat in keiner dieser Studien irgendeinen Benefit gebracht. Wir sind auf jeden Fall auf der sicheren Seite. Es ist richtig, dass in manchen Leitlinien noch sechs Zyklen stehen, aber in der Praxis machen wir vier bis fünf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehen das die anderen auch so? Herr Dalhoff.

Herr Prof. Dr. Dalhoff (AkdÄ): Das würde ich genauso sehen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Göppel. – Keine Frage. Weitere Fragen? – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich hätte noch eine Frage zu den immune-related Adverse Events. Bei den Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom gibt es relativ häufig paraneoplastische Phänomene, zum Beispiel das SIADH-Syndrom. Mir fehlen aus der Studie und aus dem Dossier Informationen dazu, wie man damit umgeht. Jetzt die Frage an Sie als Kliniker: Wie würden Sie mit diesen Patienten umgehen? Die haben oder hatten in der Vergangenheit eine Paraneoplasie. Wie würden Sie die überhaupt erst einmal auf Atezolizumab einstellen? Wie würden Sie die beobachten? Welche Maßnahmen würden Sie eventuell einleiten, und wie würde man behandeln, falls da etwas auftritt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist eines meiner Steckenpferde. Die große Mehrzahl der Paraneoplasien ist nicht immunvermittelt, sondern das sind zum Beispiel völlig andere Botenstoffe. G-CSF produzieren einige oder Hautveränderungen oder Gerinnungsstörungen. Zu denen, die doch eine immunvermittelte Paraneoplasie haben, äußert sich Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich muss ganz offen sagen, ich hatte, genau wie Sie das jetzt ausgedrückt haben, zu Beginn der ersten Studien zur Immuntherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom genau diese Angst, weil bekannt ist, dass es manche paraneoplastischen Antikörper gibt, die man beim kleinzelligen Lungenkarzinom nachweisen kann, die aber manchmal auch nur Laborbefunde und ohne wirkliche klinische Relevanz sind. Ich spreche jetzt zu beiden Studien, nämlich zu der Studie, die wir hier besprechen, und zu der zweiten Studie zum Durvalumab, die mittlerweile publiziert

ist. Da bin ich jetzt ein wenig beruhigter, weil wir da die schwerwiegenden Nebenwirkungen, vor denen wir Angst hatten, nicht sehen.

Jetzt mache ich einmal eine Metaanalyse, nämlich von der Toxizität. Wenn man alle diese Studien zusammen amalgamiert, muss man sagen, wir hätten mit mehr Toxizität gerechnet und sind eigentlich zufrieden, weil wir im Grunde die gleichen Toxizitäten sehen, wie wir sie beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom auch sehen. Wir haben gelernt, damit klarzukommen. Deshalb ist das in der Praxis für uns erst einmal – wie es Herr Wörmann sagte – ohne Relevanz, weil die viel häufigeren Probleme – Syndrom der inappropriaten ADH-Sekretion, wie ACTH - endokrine Nebenwirkungen sind.

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Ich schaue mir die Zahlen an und sage, das ist schon richtig. Aber wir sehen sie und müssen sie im Kontext mit einem aus der globalen Betrachtung relativ kleinen therapeutischen Fortschritt betrachten. Das ist das, was uns ein wenig umtreibt. Wo sind die Patienten, die wirklich noch ein großes Stück mehr als der globale Durchschnitt profitieren? Das würden wir gern sehen. Das sehen wir durch die aktuellen Daten tatsächlich nicht. Es sind keine neuen überraschenden Signale immunvermittelter Nebenwirkungen herausgekommen. Aber sie sind da, und sie sind signifikant. Mit denen müssen wir auf der anderen Seite der Waagschale des Benefits irgendwie umgehen.

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

Herr Dr. Buhck (Roche Pharma): Nur als sehr kurzen Nachtrag: Es gab bei einem Patienten in der Studie eine paraneoplastische Polyneuropathie als unerwünschtes Ereignis.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die bekommen Platin, da ist eine paraneoplastische Polyneuropathie nicht ganz ungewöhnlich.

Herr PD Dr. Eberhardt (DGHO): Ich will noch kurz sagen: Die Hazard Ratio von 0,77 ist ein klinischer Benefit. Wir haben vor 16 Jahren die adjuvante Chemotherapie beim nicht kleinzelligen Lungenkarzinom mit der Hazard Ratio um 0,8 eingeführt. Im Laufe der Jahre ist die Community kritischer geworden und von ASCO und von der ESMO auf 7,7, 7,8, 7,9 gerutscht, was wir mittlerweile fordern. Ich denke, das zeigt, dass wir nach 30 Jahren für das kleinzellige Lungenkarzinom einen klinisch relevanten Benefit haben. Ich glaube, das kann man einfach einmal so sagen. Da kann man sich an den zwei Monaten im Median festhalten. Aber letztlich haben wir gelernt, die Hazard Ratio ist entscheidend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen? – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe eine Nachfrage an Herrn Wörmann. Er hat das kurz gesagt, aber das Petikum war, Patienten mit symptomatischen Hirnmetastasen werden im Moment nicht mit Atezolizumab behandelt. Habe ich das richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die korrekte Formulierung ist „Patienten mit unkontrollierten Hirnmetastasen“. Ganz konkret: Patienten haben Hirndruckzeichen. Wenn Sie dann noch eine Immuntherapie machen, besteht das Risiko, dass Sie die neurologische Symptomatik verstärken. Das heißt, Sie müssen zuerst die Hirnmetastasen adäquat behandeln, regelhaft mit hohen Steroiden und mit Strahlentherapie. Wenn es eine kontrollierte Situation mit wenigen Metastasen ist, können wir uns das vorstellen. Aber das richtet sich zum einen nach der klinischen Erfahrung, aber auch direkt nach den Einschlusskriterien der Zulassungsstudie, wo Patienten mit unkontrollierten Hirnmetastasen korrekter- und nachvollziehbarerweise ausgeschlossen sind. Das ist durchaus ein Problem, weil das lei-

der eine der unfreundlichen Prädilektionsstellen der Metastasen ist und die Lebensqualität ganz wesentlich beeinträchtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Keine weiteren Fragen? – Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, noch einmal aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, Herr Hildebrandt. Bitte.

Herr Hildebrandt (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die intensive Diskussion. Für uns bleibt wichtig, festzuhalten, dass wir als Roche Pharma einen Zusatznutzen für Atezolizumab in der Kombinationstherapie in der Erstlinie des fortgeschrittenen kleinzelligen Lungenkarzinoms sehen. Wir haben in der Diskussion erläutert, warum die chinesische Kohorte nicht in die Nutzenbewertung einzubeziehen ist. Hauptargument ist hier die fehlende Übertragbarkeit wichtiger prognostischer Faktoren zwischen der chinesischen Kohorte und dem deutschen Versorgungsalltag.

Bezüglich der Daten wurden Unsicherheiten angesprochen. Das ist aus unserer Sicht etwas schwierig nachzuvollziehen; denn völlig unabhängig von der Frage, ob die chinesische Kohorte in die Nutzenbewertung einzubeziehen ist oder nicht, auch unabhängig von der Frage, welcher Datenschnitt heranzuziehen ist, ergibt sich bei der Abwägung der Vorteile im Gesamtüberleben mit den Nachteilen bei den Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse ein beträchtlicher Zusatznutzen für Atezolizumab in der Kombinationstherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit Carboplatin/Etoposid. Der Vorteil im Gesamtüberleben ist statistisch signifikant mit einer Hazard Ratio von 0,70 bei einem oberen Konfidenzintervall von 0,91, und er ist auch klinisch relevant, insbesondere unter Berücksichtigung der enorm herausfordernden Indikation und des jahrzehntelangen Stillstands in der klinischen Entwicklung in diesem Krankheitsbild. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben und uns auch die Daten anschauen, die nachgereicht wurden. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 14:55 Uhr