

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V19 Abs. 2
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Atezolizumab (D-473)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin,
am 10. Februar 2020
von 11:13 Uhr bis 11:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.:**

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Frau Urbisch

Herr Dr. Zehendner

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

Herr Prof. Dr. Huber

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Bleibler

Herr Dr. Buhck

Herr Dr. Knoerzer

Frau Dr. Wagle

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:13 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren – auch wieder arg dezimiert. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des GBA, § 35a-Verfahren AMNOG, erneut Atezolizumab, jetzt in Kombination zur Erstlinienbehandlung des metastasierten nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember 2019, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma, die DGHO, DGP, AIO, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, muss ich erneut die Anwesenheit feststellen. Ich möchte Sie zugleich bitten, wenn Sie das Wort ergreifen, das Mikrofon zu benutzen und jeweils Namen und entsendendes Unternehmens zu nennen. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Hr. Dr. Bleibler, Herr Dr. Buhck, Herr Dr. Knoerzer und Frau Dr. Wagle – jawohl. Dann ist Herr Prof. Dr. Wörmann für die DGHO hier. Entschuldigt wegen der witterungsbedingten Probleme des ÖPNV oder der Deutschen Bahn ist Herr Prof. Dr. Huber. Es fehlt noch Herr Privatdozent Dr. Eberhardt. Da wissen wir nichts über seinen Verbleib.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir wissen, dass die Bahn an seinem Nichterscheinen Schuld ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut, dann haben wir wieder einen Schuldigen, Herr Pofalla und andere sind schuld. Dann haben wir die Herren Rasch und Werner für den Verband der forschenden Arzneimittelhersteller hier, weil Boehringer Ingelheim und Bristol-Myers Squibb auch bahntechnisch auf der Strecke geblieben sind, ansonsten selbstverständlich nicht.

Wer möchte einleitend beginnen? Frau Wagle, bitte schön.

Frau Wagle (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Beginn die wichtigsten Aspekte unsererseits zu Atezolizumab in der Erstlinienbehandlung des metastasierten Lungenkarzinoms darstellen dürfen. Bevor ich beginne, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen: Links von mir sitzt Herr Dr. Buhck. Er ist Arzt und vertritt die medizinische Abteilung, daneben Herr Dr. Bleibler, der für die Erstellung der Dossiers zuständig war. Zu meiner rechten sitzt Herr Dr. Knoerzer. Er leitet bei Roche die Abteilung Biostatistik und Epidemiologie. Mein Name ist Dr. Wagle. Ich bin ebenfalls Ärztin und verantwortlich für die Abteilung frühe Nutzenbewertung bei Roche.

Lungenkarzinome gehören weltweit zu den häufigsten Krebserkrankungen. Mehr als 50 % der Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom befinden sich bei Erstdiagnose bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. So sind trotz moderner Therapien die Sterblichkeitsraten hoch. Die Patienten sind aufgrund der Komplexität der Erkrankung sehr heterogen. Somit ist es für die behandelnden Ärzte wichtig, viele verschiedene Therapieoptionen zur Auswahl zu haben. Die Ärzte haben hier weiterhin einen hohen Bedarf an neuen Ansätzen.

Heute stehen direkt nacheinander Anhörungen zu zwei verschiedenen Therapieregimen mit Atezolizumab zur Erstlinienbehandlung des metastasierten Lungenkarzinoms an. Atezolizumab ist ein seit 2017 zugelassener PD-L1 Antikörper. Ich glaube, Sie kennen ihn schon von der vorherigen Anhörung, deshalb gehe ich jetzt nicht weiter darauf ein. Die Immuntherapie bietet in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie synergistische Effekte und verbessert so insgesamt das Therapieansprechen.

Über welche Kombinationen sprechen wir heute? Einmal eine Vierfachkombination Atezolizumab mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab und danach eine Dreifachkombination Atezolizumab mit Carboplatin und nab-Paclitaxel. In beiden Verfahren beanspruchen wir nur jeweils in der Population der PD-L1 nicht Hochexprimierer einen Zusatznutzen. – Das vorab. Zur Vereinfachung möchte ich vorschlagen, bei der heutigen Anhörung jeweils von der Vierfachkombi und der Dreifachkombi zu sprechen.

Kommen wir als erstes zur Vierfachkombi: Atezolizumab mit Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab, eine Therapiealternative insbesondere für Patienten mit hoher Tumorlast. Als Basis für die Nutzenbewertung liegt eine randomisierte Phase-III-Studie mit einem direkten Vergleich der Kombination mit und ohne Atezolizumab vor. Diese Studie wurde vonseiten des IQWiG nicht berücksichtigt, da Bevacizumab nicht Teil der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie sei. Aus unserer Sicht sollte Bevacizumab unbedingt als zVT anerkannt werden. Das würden wir gerne im heutigen Rahmen der Anhörung mit Ihnen diskutieren. Dafür gibt es folgende Gründe: Das Regime Carboplatin, Paclitaxel und Bevacizumab, das sogenannte Sandler-Regime, wirkt. Das haben bereits verschiedene Studien und Metaanalysen gezeigt. Das Regime ist deshalb auch in den relevanten nationalen und internationalen Leitlinien verankert. Schaut man sich den deutschen Versorgungsalltag an, zum Beispiel im Rahmen des CRISP-Registers, zeigt sich, dass aktuell ein durchaus relevanter Anteil an Patienten mit diesem Regime behandelt wird. Somit gibt es ein spezifisches Patientenkollektiv mit metastasiertem Lungenkarzinom, für das ein Bevacizumabhaltiges Kombinationsregime eine optimale Therapie darstellt.

Schauen wir auf den direkten Vergleich des Regimes mit der Vierfachkombi, zeigt sich eine klinisch relevante und signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens um fünf Monate auf dann knapp 20 Monate gegenüber dem Kontrollarm. Das übersetzt sich in eine signifikante Reduktion des Sterberisikos um 24 %. Weiter wurden das progressionsfreie Überleben und das Tumoransprechen signifikant verbessert.

Atezolizumab ist gut verträglich. Es zeigten sich keine neuen Signale im Rahmen der vorliegenden Studie. In der Gesamtschau entspricht das aus unserer Sicht einem beträchtlichen Zusatznutzen. – Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Wer möchte beginnen? – Keiner? – Doch. Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann. Wie war der Stellenwert von Bevacizumab in der Versorgung bei der Behandlung des Lungenkarzinoms in der Vergangenheit? Wie stellt sich das aktuell dar? Können Sie sich bitte noch dazu äußern, wie Sie den Stellenwert der Pembrolizumab-Chemotherapie-Kombi bei den kleiner 50 % PD-L1-Patienten aktuell einschätzen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es tut mir ein wenig leid, dass wir Ihnen jetzt nicht dasselbe Spektakel bieten können, aber meine Kollegen sind aus guten Gründen nicht da. Die Frage ist genauso gestellt, wie ich sie auch stelle, nämlich: Was war der Standard? Wir reden nicht über den heutigen Standard. Unser heutiger Standard in der Empfehlung ist: carboplatinhaltige Chemotherapie, Pemetrexed als Begleitung plus Pembrolizumab. Das haben wir hier diskutiert. Wir haben einen Zusatznutzen zuerkannt. Das wäre unser Standard. Ich weise noch einmal darauf hin, wir würden – und tun das auch – das auch bei den Patienten mit sehr hoher PD-L1-Expression machen. Die erste Studie zu PD-L1 zeigte zu über 50 %, dass es einen Vorteil gegenüber reiner Chemotherapie gab. Was damals in dieser Studie fehlte, war der Vergleich Chemo plus Pembrolizumab. Das war keine

Kombination, sondern nur eine Mono. Da die Daten nach unserer Meinung deutlich solider für die Kombination sind, würden wir zurzeit einen Immuncheckpoint-Inhibitor zulassen und Pembrolizumab plus platinhaltige Chemo plus Pemetrexed als Standard empfehlen.

Die Frage ist jetzt: Setzen wir heute noch in dieser Kombination Bevacizumab ein? Nein. In dieser gerade von mir skizzierten Dreierkombination mit Pembrolizumab ist Bevacizumab nicht mehr drin. Jetzt die Frage zurück: Warum ist es als Standard früher drin gewesen? Ist es das? Warum sind Patienten aus dem Sandler-Regime auch im CRISP-Register aufgetaucht? Ja, früher war das eine der Optionen. Ich weise aber darauf hin, dass wir das nie an die erste Stelle gesetzt haben. Man konnte es einsetzen, für die, die damit gute Erfahrungen hatten. Wir haben es aber nicht als alleinigen Standard definiert. Das heißt, von meiner Seite aus ist das, glaube ich, ein wenig eine historische Diskussion. Wir würden es heute nicht mehr für richtig halten, einen Patienten allein mit einer platinhaltigen Chemotherapie mit Bevacizumab als Standard zu definieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Herr Jantschak, eine Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Herr Wörmann, noch eine Anschlussfrage: Hat sich die Kombination von Pembo und Chemo in der Versorgung schon durchgesetzt, oder ist das ein Prozess, der noch nicht abgeschlossen ist?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben kein Register, in dem wir das komplett sehen. Sie kennen die Daten aus dem CRISP-Register. Das sind inzwischen 80 % der Patienten, die als Voraussetzung für die Gabe auf PD-L1-Expression getestet werden. Insofern würden wir sagen, das ist heute Standard. Jetzt können Sie sagen, warum sind wir nicht bei 100 %? Es gibt auch bei den Patienten, die getestet und dann überhaupt nicht behandelt werden, eine Diskrepanz, zum Beispiel weil sie Komplikationen haben oder inzwischen verstorben sind. Insofern sind 80 % zwar nicht 100 %, aber eine Differenz von etwa 20 % erscheint mir unter klinischen Gesichtspunkten realistisch. Wir gehen davon aus, dass inzwischen Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Versorgung angekommen sind. Es geht nur um die ersten Empfehlungen in dieser Gruppe, wenn keine ganz klaren Kontraindikationen da sind, wie eine massive Autoimmunerkrankung.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann zu dem früheren Standard, den Sie genannt hatten. Bevacizumab ist auch nicht für alle Patienten empfohlen. Das haben Sie eben selber so gesagt. Es steht nicht an erster Stelle. Können Sie charakterisieren, für welche Patienten es am ehesten infrage kommt?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, nicht wirklich. Wir haben es bisher eher nach Kontraindikationen definiert. Patienten unter Myelogenese-Inhibitoren haben ein deutliches Hypertonierisiko. Das ist das, was am meisten Probleme macht, dann ein Durchblutungsrisiko. Es ist also eher über Kontraindikationen definiert.

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

Herr Dr. Jantschak: Herr Wörmann, noch eine Frage dazu, wie Sie die Vierfachkombination allgemein einschätzen, auch im Vergleich – okay, einen direkten Vergleich gibt es nicht – zur Pembrolizumab-Kombi.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Grundsätzlich freuen wir uns immer, wenn es eine Alternative gibt, wenn es nicht nur eine Therapie gibt. Die Bevacizumab-Zusatztherapie ist eine zusätzliche Belastung für die Patienten, weil es eine zusätzliche Infusion gibt. Die Diskussion, die wir im Rahmen der Leitlinie ganz intensiv führen, ist, ob es eine Gruppe von Patienten gibt, die möglicherweise in besonderer Weise profitiert. Vielleicht sollte die Frage von Herrn Vervölgyi in diese Richtung zielen, weil es diese Subgruppenanalyse von Patienten mit hepatischer Metastasierung gibt, die davon einen überdurchschnittlich großen Vorteil zu haben scheinen. Das kann man sich vorstellen. Wir wissen, dass Angiogenese gerade bei Lebermetastasen ein ganz kritischer Faktor ist. Wir haben das gesehen bei HCC mit Ramucirumab, eine Besonderheit von Angiogenese in diesem Organ. Das nehmen wir als solches wahr. Die Studie war nicht gepowert, das mit den gut 100 Patienten nachzuweisen. Trotzdem ist das eine Gruppe, mit der wir diese Bevacizumab-Therapie in der Leitlinie als Kann-Option eingeführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Keine Fragen mehr? – Dann können wir sofort in die nächste Anhörung übergehen. Ich schlage vor, dass Sie kurz zusammenfassen – es gibt nicht viel zusammenzufassen –, danach schauen wir, wer draußen vor der Tür ist und machen die nächste Anhörung. Sie vier bleiben hier, Herr Wörmann bleibt, ebenso die beiden vom vfa.

Frau Wagle (Roche Pharma): Danke für die kurze Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, beim nächsten Mal wird es wieder ein wenig mehr.

Frau Wagle (Roche Pharma): Die zVT-Frage haben wir kurz andiskutiert. Ich möchte nur von unserer Seite aus sagen, dass wir auch das Sandler-Regime als Teil der zVT sehen, und noch einmal bekräftigen, dass die Vierfachkombination sicherlich für ausgewählte Patientengruppen, wie das auch Prof. Wörmann gesagt hat, zum Beispiel für Patienten mit Lebermetastasen, einen wichtigen Stellenwert hat. Wir sehen, dass auch diese Patientengruppen adäquat beurteilt werden sollten, beispielsweise Patienten, die eine EGFR-Mutation vorweisen und vorbehandelt worden sind. Es gibt ausgewählte Patientengruppen, bei denen wir sehen, dass die Vierfachkombination einen versorgungsrelevanten Stellenwert hat. Genau für die haben wir einen direkten Vergleich vorgelegt und konnten einen signifikanten Überlebensvorteil im Sicherheitsprofil zeigen; deshalb aus unserer Sicht noch einmal zusammenfassend: Wir sehen für diese Population und die Vierfachkombination einen Zusatznutzen:

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir werden das, was hier kurz besprochen wurde, in unsere Bewertungen einzubeziehen haben.

Schluss der Anhörung: 11:30 Uhr