



## Mündliche Anhörung

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

**hier: Atezolizumab (D-671)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Oktober 2021

von 10:00 Uhr bis 11:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Hildebrandt  
Frau Dr. Sibbe  
Frau Dr. Hell  
Frau Dr. Hieke-Schulz

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

Herr Dr. Henschel  
Frau Urbisch

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

Frau Dr. Niemann  
Frau Dr. Lampert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Hüber  
Frau Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. v. (AIO):**

Herr Prof. Dr. Huber  
Herr PD Dr. Eberhard

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

Herr Prof. Dr. Wörmann  
Herr PD Dr. Scheel

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

Herr Isabela  
Frau Dr. Pointner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Zehaczek  
Frau Dr. Handrock

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

Frau Dr. Ulbrich  
Frau Friedrich

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Frau Meyer  
Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist Montag, wir dürfen wieder eine Vielzahl von Anhörungen durchführen. Wir beginnen mit dem Tagesordnungspunkt 4.1.1, das ist Atezolizumab als Monotherapie, angewendet bei erwachsenen Patienten zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC. Wir haben im Bewertungsverfahren auf die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. September 2021 Stellungnahmen erhalten von Roche Pharma als pharmazeutischem Unternehmer, dann eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgruppe Internistische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, dann eine Stellungnahme von Novartis Pharma, von MSD Sharp & Dohme, von Eisai, von Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, von Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, von Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die lästige Anwesenheitskontrolle durchführen, weil wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Roche Pharma müssten zugeschaltet sein Herr Hildebrandt, Frau Dr. Sibbe, Frau Dr. Hell und Frau Dr. Hieke-Schulz, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Professor Dr. Huber, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr Privatdozent Dr. Eberhardt, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Privatdozent Dr. Scheel, für Boehringer Ingelheim Herr Dr. Henschel und Frau Urbisch, für Sanofi Frau Dr. Niemann und Frau Dr. Lampert, für Eisai Frau Dr. Hüber und Frau Dr. Schneider, für MSD Herr Isabela und Frau Dr. Pointner, für Novartis Frau Zehaczek und Frau Dr. Handrock – Fragezeichen, okay –, dann Frau Dr. Ulbrich und Frau Friedrich für Bristol sowie Frau Meyer und Herr Dr. Rasch für den vfa. Ist noch jemand da, der nicht adressiert worden ist? – Das ist nicht der Fall. – Ich sehe gerade, Frau Dr. Handrock ist auch anwesend. Sie war nicht zu hören, hat sie uns gerade geschrieben. Dann haben wir sie alle.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG und zum Wirkstoff in diesem Anwendungsgebiet – es ist ein neues Anwendungsgebiet – vorzutragen, danach werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Roche? – Herr Hildebrandt, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Hildebrandt (Roche):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir uns einleitend zum Verfahren äußern können. Bevor ich zum eigentlichen Verfahren komme, würde ich gerne, wie üblich, kurz das Team vorstellen, wenn Sie gestatten. Mit mir im Raum sitzen zum einen Frau Dr. Sibbe; sie vertritt die Abteilung Market Access und war für die Projektleitung des Dossiers verantwortlich, zum anderen Frau Dr. Hell, sie vertritt die Abteilung Medizin, und Frau Dr. Hieke-Schulz; sie vertritt die Bereiche Statistik und Epidemiologie. Ich selbst bin Teamleiter im Bereich Nutzenbewertung der Roche Pharma AG.

Jetzt zum Verfahren, das heute zu diskutieren ist: Das dem Verfahren zugrundeliegende Anwendungsgebiet von Atezolizumab bezieht sich auf die Erstlinienbehandlung als Monotherapie von Patienten mit metastasiertem PD-L1-hochexprimierendem NSCLC ohne EGFR-Mutation oder ein ALK-positives NSCLC. Die Patienten im neuen Anwendungsgebiet werden also mit palliativer Zielsetzung behandelt. Unbehandelt ist die Prognose des metastasierten NSCLC mit einer mittleren Überlebenszeit von sieben Monaten ungünstig, die gemittelten relativen Fünfjahresüberlebensraten betragen nur 15 Prozent für betroffene Männer und 21 Prozent für betroffene Frauen, und mehr als 50 Prozent der Patienten mit NSCLC befinden sich bei der Erstdiagnose bereits im fortgeschrittenem Stadium. Daher gibt es

nach wie vor einen hohen Bedarf an neuen Therapieoptionen, insbesondere für Patienten, die aufgrund ihrer Krankheitssituation auf gut verträgliche Monotherapien angewiesen sind. Bezüglich der Bewertung von Atezolizumab im neuen Anwendungsgebiet ist Roche der Auffassung, dass die Zulassungspopulation der PD-L1-Hochexprimierer gesamthaft gegenüber Pembrolizumab als zweckmäßiger Vergleichstherapie bewertet werden sollte.

Grundlage für diese Bewertung ist ein adjustierter indirekter Vergleich von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab auf der Grundlage der Studie IMpower 110 sowie KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042. Das IQWiG erkennt in seiner Nutzenbewertung an, dass diese Studien grundsätzlich für einen indirekten Vergleich von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab geeignet sind. Bezüglich des Gesamtüberlebens zeigen sich in diesem indirekten Vergleich numerische, allerdings statistisch nicht signifikante Vorteile von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab. Insgesamt ist daher davon auszugehen, dass das Gesamtüberleben unter den beiden Therapien vergleichbar ist. Bezüglich der Verträglichkeit bewertet das IQWiG die Ergebnisse für die Endpunkte unerwünschte Ereignisse jeglichen Grades, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, schwere unerwünschte Ereignisse und Therapieabbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse als nicht ausreichend ergebnissicher und lässt diese nicht in den indirekten Vergleich einfließen.

Aus Sicht von Roche werden damit die Vorteile, die Atezolizumab den Patienten in der Verträglichkeit bietet, nicht ausreichend gewürdigt. So ergeben sich numerische Vorteile bei den Endpunkten Patienten mit unerwünschten Ereignissen jeglichen Grades, schweren unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen sowie ein statistisch signifikanter, deutlicher Vorteil bei Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Hier ist es so, dass das Risiko, die Therapie mit Atezolizumab abzubrechen, gegenüber Pembrolizumab um 80 Prozent reduziert war und insbesondere Pneumonitiden als Abbruchgrund unter Atezolizumab deutlich seltener als unter Pembrolizumab waren. Im Unterschied zur Bewertung durch das IQWiG hält Roche die Ergebnissicherheit der Analysen zur Verträglichkeit für ausreichend robust, um in der Bewertung berücksichtigt zu werden, und das aus folgenden Gründen:

Erstens. Aufgrund der sehr hohen Effektgröße im Endpunkt Patienten mit Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse ist eine ausreichend hohe qualitative Ergebnissicherheit gegeben.

Zweitens. Die Analysen zum Endpunkt Therapieabbruch einer ergänzenden Metaanalyse unter Einbeziehung von Verträglichkeitsdaten aus der Studie KEYNOTE 042 zeigen konsistente Ergebnisse zum indirekten Vergleich der Studien IMpower 110 und KEYNOTE 024. Das weist darauf hin, dass der Vorteil in diesem Endpunkt nicht durch Störgrößen alleine erklärbar ist.

Drittens. Die Bedenken des IQWiG am unterschiedlichen Anteil von Patienten mit einer Erhaltungstherapie mit Pemetrexed in den Studien des indirekten Vergleiches haben wir mit der Stellungnahme adressiert. Anders als vom IQWiG in der Bewertung beschrieben, sind die Anteile von Patienten mit einer Pemetrexed-Erhaltungstherapie in den Kontrollarmen aller Studien vergleichbar. Damit stellt die Erhaltungstherapie mit Pemetrexed keinen erhöhten Unsicherheitsfaktor für die Ergebnisse der Effektivität dar.

Wie eingangs angesprochen, sollte die Bewertung von Atezolizumab nach Ansicht von Roche gesamthaft erfolgen und nicht in zwei separate Fragestellungen aufgeteilt werden. Die zur Diskussion stehende Unterscheidung in Hoch- und Niedrigexprimierer nach dem Tumor-Proportion-Score, TPS, ergibt sich aus der Zulassung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Zulassung von Atezolizumab als Monotherapie wiederum bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit einem PD-L1-hochexprimierenden NSCLC, und die Zulassung definiert zur Bestimmung dieser Hochexpression auch keinen spezifischen der verschiedenen PD-L1-Tests. Durch die Unterteilung der Wertung in zwei Fragestellungen entsteht eine scheinbare Aufteilung in Patienten, deren Tumoren eine hohe bzw. niedrige PD-L1-Expression aufweisen. Das entspricht nicht dem Kontext der Zulassung von Atezolizumab.

Wie vom G-BA in der Niederschrift zum Beratungsgespräch vom 3. April 2020 erläutert, haben wir im Dossier dargelegt, warum die Zulassungspopulation der PD-L1-Hochexprimierer aus der Studie IMpower110 eine Annäherung an eine Population mit TPS > 50 Prozent darstellt. Hier haben wir insbesondere gezeigt, dass sich die PD-L1-hochexprimierenden Patienten aus IMpower 110 bezüglich ihrer Charakteristika in Wirksamkeit und Verträglichkeit nahezu identisch verhalten, unabhängig davon, welches Testsystem zur Bestimmung dieser Hochexpression verwendet wird.

Damit ist aus Sicht von Roche eine ausreichende Annäherung der Zulassungspopulation aus IMpower 110 an die Population TPS > 50 Prozent gegeben und die gesamthafte Bewertung der IMpower 110-Zulassungspopulation gegenüber der zVT Pembrolizumab möglich. Auch wenn wir hier eine unterschiedliche Auffassung haben, haben wir mit unserer Stellungnahme die Daten aus der Zulassungsstudie IMpower 110 für die Population der zweiten Fragestellung nachgereicht. Hier handelt es sich allerdings um die Betrachtung einer kleinen Teilpopulation der Zulassungspopulation, die, wie ich schon erwähnt habe, nur durch die Bestimmung der PD-L1-Expression mittels TPS entsteht. Wie zu erwarten, lassen sich aufgrund der kleinen Patientenzahlen keine Unterschiede zur Behandlung mit einer Chemotherapie im Kontrollarm zeigen. Jedoch müsste nach Auffassung von Roche die Vergleichstherapie zur zweiten Fragestellung auch nicht eine Chemotherapie sein, sondern die Kombinationstherapie von Chemotherapie und Krebsimmuntherapie, da eine alleinige Chemotherapie im heutigen Therapiealltag nur noch eine untergeordnete Rolle spielt.

Zusammenfassend lässt sich damit aus Sicht von Roche festhalten: Die Bewertung von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet sollte sich auf eine Fragestellung beziehen, die Beurteilung des Zusatznutzens von Patienten mit hoher PD-L1-Expression, unabhängig vom verwendeten Testsystem gegenüber der zVT Pembrolizumab. In diesem indirekten Vergleich zeigt sich ein vergleichbares Gesamtüberleben unter den beiden Therapien. Die Ergebnisse zur Verträglichkeit sind von ausreichend hoher qualitativer Ergebnissicherheit, sodass sie in der Bewertung zu berücksichtigen sind. Hier zeigen sich Vorteile von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab, insbesondere eine statistisch signifikante Risikoreduktion um 80 Prozent für ein Abbrechen der Therapie aufgrund unerwünschter Ereignisse. Damit besteht in der Gesamtschau für Atezolizumab ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen gegenüber der Monotherapie mit Pembrolizumab. – Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit, und wir sind gespannt auf die sich nun anschließende Diskussion. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Hildebrandt, für diese Einführung. Ich schließe mit meinen ersten beiden Fragen direkt an die Punkte an, die Sie zuletzt adressiert haben. Mich würde aus Sicht der Kliniker interessieren, wie sie im vorliegenden Anwendungsgebiet die Relevanz der Patientengruppe mit einem TPS unter 50 Prozent und einer PD-L1-Expression auf Immunzellen von  $\geq 10$  Prozent überhaupt einschätzen. Es ist die Frage, wie sinnvoll Differenzierungen hier sind. Und dann – Sie hatten es angesprochen – die Testsysteme. Aus der vorliegenden Evidenz und den Stellungnahmen geht hervor, dass die notwendigen immunhistochemischen Tests zur Bestimmung der PD-L1-Expression unterschiedliche, nicht deckungsgleiche Patientenpopulationen mit einer PD-L1-Expression identifizieren. Da würde mich interessieren, wie damit in der Versorgung, insbesondere bei der Therapieentscheidung für eine bestimmte Immuncheckpointmonotherapie mit PD-L1-Schwellenwert laut Zulassung umgegangen wird; denn das ist hier ein relativ großes Problem, wenn man sich die Zulassung anschaut. Vor diesem Hintergrund wäre eine Rückmeldung aus der Praxis wichtig. Gibt es dazu eine Wortmeldung, eine Einlassung? – Ich sehe Herrn Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Guten Morgen! Ja, wir sehen es genauso. Das sind die kritischen Fragen. Die schwierigste Frage ist: Wie gehen wir mit diesem anderen TPS-Score um bis auf die Immunzellen? In vorausschauendem Gehorsam haben wir uns erlaubt,

Privatdozent Dr. Scheel aus Köln einzuladen. Er ist dort in der Pathologie und Mister PD-L1. Mein Vorschlag wäre, dass er zuerst etwas zur Methodik sagt und wir dann auf die klinischen Implikationen eingehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wunderbar, machen wir es so. – Herr Scheel, bitte.

**Herr PD Dr. Scheel (DGHO):** Vielen Dank. – Tatsächlich ist es so, dass sich die AtezolizumabStudien in zwei Punkten von der bisherigen PD-L1-Testung unterscheiden. Das eine ist die Art der Testung, und – ganz wichtig – die Interpretation, was gerade vorgestellt wurde. Wir haben diese zusätzliche Population an IC-positiven Patienten, die einen niedrigen TPS aufweisen, die auch als PD-L-high definiert sind. In den bisher genannten Vergleichsstudien ist es so, dass PD-L-high durch einen hohen TPS  $\geq 50$  Prozent definiert ist. Das heißt, wir haben hier eine Unterpopulation von Patienten, die quasi nur in diesen Studien so untersucht worden ist. Entsprechend erscheint es durchaus relevant, dass auch diese Population so Berücksichtigung findet, und quasi berücksichtigt wird, dass es unterschiedliche Definitionen dazu gibt, was unter PD-L1 stark positiv definiert worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Scheel, sprechen Sie noch? Nein, das wars. Okay. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, der Punkt ist genau der, den Herr Scheel gemacht hat und der eben kurz anklang. Die Gruppen sind überlappend, aber nicht identisch. Es gibt Patienten mit sehr hohem TPS-Score über 50 Prozent, die auch hohe IC-Scores haben, aber es gibt eine zusätzliche Gruppe, die da nicht hineinfällt und nicht erfasst würde und die in der jetzigen Indikation mit Atezolizumab die Chance hat, nur den Immuncheckpointinhibitor zu bekommen. Die halten wir für relevant. Wir hatten unsere Stellungnahme auch so organisiert, zu sagen: Die sind mit der zweiten Gruppe nicht komplett überlappend, die Sie mit 10 bis 50 Prozent als Subgruppe definiert hatten. Das ist eine eigene Gruppe, die aufgeführt werden muss, für die es leider keinen Vergleich gibt. Tut uns leid.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es dazu noch Ergänzungen von Herrn Huber oder Herrn Eberhardt? Sonst würde ich Herrn Jantschak das Wort geben. – Herr Eberhardt.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Sorry, ich hatte gerade eine schlechte Internetverbindung. – Ich muss sagen, ich habe auch eine sehr gespaltene Meinung dazu. Es ist für uns sehr schwierig, dass wir es hier mit zwei unterschiedlichen Scoresystemen zu tun haben. Wir müssen lokal eine sehr enge Zusammenarbeit mit unseren Pathologen haben. An den großen Zentren und in den niedergelassenen Pathologien ist es mittlerweile so, dass hier doch eine sehr gute Zusammenarbeit stattfindet. Aber es ist für uns trotzdem nicht ganz einfach.

Ich will aber einen Punkt zu bedenken geben: PD-L1 ist ein schwieriger Marker. Als Kliniker aus der Praxis haben wir die Erfahrung gemacht, dass diese Null-eins-Entscheidung zwischen Hochexpressierer und Niedrigexpressierer nicht die Klinik abbildet. Da ist es wirklich interessant gewesen, dass die Firma Roche mit der Analyse des lymphozytären Infiltrates und der Messung einen zusätzlichen Parameter hineingebracht hat, der wahrscheinlich in diesem ganzen mechanistischen Ablauf zur Wirkung der Immuntherapie wichtig ist. Insofern ist das für uns doch ein wichtiger Punkt, der vielleicht in Zukunft weitere Konsequenzen haben wird, nämlich wenn es um den Mechanismus dieser Immuntherapie geht, der letztlich immer noch nicht hundertprozentig verstanden ist. Insofern ist es eine gute Ergänzung, dass mit diesem Scoring-System zusätzlich diese Immunzellinfiltrate analysiert werden. Ich glaube, das ist das, was uns in der Praxis hilft, gewisse Populationen – das sind kleine Populationen – mit hineinzunehmen, bei denen der klassische TPS-Wert nicht erhöht ist, aber wenn man diesen Zusatzscore benutzt, hat man hier die Möglichkeit, in der Firstlinetherapie so eine Substanz einzusetzen. Das ist klinisch für einige Patienten von Relevanz, aber es ist eine kleine Gruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Eberhardt. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak und dann Frau Hell vom pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Danke. – Ich habe eine Rückfrage an Herrn Scheel dazu. Wie groß ist diese Gruppe, die sich hier ergibt, die nur diesen hochexprimierenden Status auf den Immunzellen hat? Eine zweite Frage gleich anschließend dazu: Wie wird das in der Praxis gemacht? Wenden Sie beide Tests an, also sowohl den Roche-Test als auch den 22C3-Assay, und kann dieses 22C3-Assay auch eingesetzt werden, um den Status auf den Immunzellen festzustellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Scheel, bitte.

**Herr PD Dr. Scheel (DGHO):** Die Gruppe ist relativ klein. Aus den Studiendaten geht hervor, dass es um die 6 Prozent sind. Tatsächlich ist das aber etwas, was in der Praxis so vorkommt, dass man eine wirklich kräftige PD-L1-Expression hat, die aber nicht aus den Tumorzellen stammt, sondern ausschließlich aus tumorinfiltrierenden Immunzellen. Ja, klein, aber es kommt vor. Ich meine, bei gewissen TKIs suchen wir nach Mutationen, die deutlich seltener sind als dieses.

Zu der Art der Testung: Das ist noch ein wenig Gegenstand der Diskussion. Wir haben in Deutschland die Situation, dass wir als Pathologen gehalten sind, mit einem validierten Testsystem zu arbeiten, was eine gewisse Methodenfreiheit gestattet. Ich bin unsicher, ob es derzeit schon eine abschließende Meinung dazu gibt, wie man damit umgehen muss, dass es unterschiedliche Arten der PD-L1-Testung gibt und ob schon jemand einen Weg gefunden hat, es so zu validieren, den bisherigen TPS wie der 22C3-Assay und den IC-Score sowie SP142, vom selben Test abzulesen. Grundsätzlich sind alle Zellen auf dem Schnitt enthalten. Mein persönliches Vorgehen ist so, tatsächlich beide Tests durchzuführen, also einen Test wie 22C3 nach Art, wie wir es validiert haben, und SP142 auf der Ventana-Plattform, um dann beide Scores studienanalog erheben zu können. Ich könnte mir vorstellen, dass es darauf hinausläuft, dass es letztlich Verantwortung des durchführenden Pathologen bleibt, den jeweiligen Score validiert zu erheben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Scheel. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich Frau Hell vom pharmazeutischen Unternehmer, dann Frau Kunz vom GKV-SV. – Frau Hell, bitte.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich wollte darauf hinweisen, dass wir gesagt haben, diese Tests sind nicht überlappend und dass wir uns im Dossier herangetastet haben, indem wir eine Annäherung an den TPS  $\geq 50$  Prozent beschrieben haben. Wie haben wir das gemacht? In der Studie ist es so, dass beide Tests verwendet worden sind, der SP142 und der 22C3, und wir haben uns beide Populationen angeschaut, die mit dem anderen Testsystem als Hochexprimierer gelten, und haben die Patientencharakteristika verglichen, die Wirksamkeit, also die Ergebnisse gegenüber Chemotherapie im Hinblick auf Gesamtüberleben, im Hinblick auf Verträglichkeit überprüft und aufgrund dieser klinischen Daten zeigen können, dass sich diese Patientenpopulationen gleich verhalten und daraufhin aufgrund der klinischen Datenübertragbarkeit von der einen auf die andere Population abgeleitet. Das ging vielleicht etwas unter, das hatte Herr Hildebrandt im Eingangsstatement beschrieben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hell, für diese Erläuterung. – Dann habe ich Frau Kunz vom GKV-SV, danach Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Bitte schön, Frau Kunz.

**Frau Dr. Kunz:** Guten Tag! Ich habe eine Frage zur Verteilung von TC3 und IC3. Kann man sagen, wie das Verhältnis von TC3 zu IC3 ist und wie viele Patienten gleichzeitig TC3 und IC3 haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Dr. Scheel.

**Herr PD Dr. Scheel (DGHO):** Es gibt Fälle mit überlappender schwacher Expression von TC und IC, und es gibt Subgruppen mit sehr starker Expression von TC oder IC. Das kann manchmal ganz erstaunlich sein, dass man eine starke Expression macht, und wenn man zusätzliche Tests macht, um zu schauen, welche Zellen das sind, sieht man, dass es nicht die Tumorzellen, sondern ausschließlich die Immunzellen sind; wiederum ein kleiner Teil, aber es kommt vor, dass die tatsächlich IC über 10 Prozent haben und die Tumorzellen annähernd negativ sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Scheel. – Frau Kunz, ist das okay, oder Nachfrage?

**Frau Dr. Kunz:** So ganz konnte ich die Antwort jetzt nicht nachvollziehen. Also, gibt es auch Patienten, die beides haben, TC3 und IC3, also IC über 10 und TC über 50?

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

**Herr PD Dr. Scheel (DGHO):** Ich würde das nicht ausschließen, aber der häufigere Fall ist, dass es entweder TC3 oder die kräftige Expression ist. Entweder TC3 oder IC3, das korreliert mit unserem bisherigen biologischen Verständnis der zugrundeliegenden Vorgänge.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank. – Darf ich noch einmal nachfragen?

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

**Frau Dr. Kunz:** Können Sie das Verhältnis von IC3 zu TC3 sagen?

**Herr PD Dr. Scheel (DGHO):** Über den Daumen gepeilt ist TC3 ungefähr ein Drittel der Fälle, wohingegen IC3 eher seltener ist. Ich glaube, 6 bis 8 Prozent waren die Zahlen, ich meine 6 Prozent in den Studien.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Okay, Frau Kunz?

**Frau Dr. Kunz:** Okay, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller hat eine Nachfrage, dann Herr Wörmann und Frau Hell. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage an Sie, Herr Dr. Scheel. Sie haben eben Frau Kunz erläutert, dass heutzutage distinkte TC-Expression deutlich häufiger ist, IC3, hatten Sie vorhin gesagt, ungefähr 6 Prozent. Ich hatte es so verstanden, als Sie es das zum ersten Mal gesagt haben, dass die Gruppe, die sozusagen keine Expression auf den Tumorzellen hat und nur auf den Immunzellen und diese Schwelle von 10 Prozent überschreitet, dass das 6 Prozent wären. Wenn Sie das noch mal klarstellen könnten?

Die zweite Frage: Sie haben kurz gesagt, dass Sie persönlich in der Praxis beide Tests durchführen. Dazu ist meine Frage: Wie häufig haben Sie abweichende Ergebnisse, also wo nur der eine Test anschlägt? Da meine ich nicht die Tumor- und Immunzellen, sondern die beiden Tests, die zur Verfügung stehen, und wie gehen Sie dann in solchen Fällen vor?

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

**Herr PD Dr. Scheel (DGHO):** Genau, die 6 Prozent beziehen sich auf die Gruppe IC3 und TC < 3. Das heißt, positiv nur nach IC-Auswertung. Ich habe das bei mir nicht systematisch analysiert, wie sich die Tests zueinander verhalten. Da würde ich eher auf die Literatur verweisen, in der doch systematisch eine große Anzahl an Zellen untersucht wurde, sodass man die Schnittmengen und Überlappungen bzw. distinkten Subgruppen besser betrachten kann. Es gibt diskordante Fälle, das ist keine Frage, weil die Tests unterschiedlich sind. Man muss dann schauen, für welchen Zweck getestet wird. Das ist wichtig. Nehme ich das Ergebnis, um eine Entscheidung für das Pembrolizumab oder für das Atezolizumab zu treffen? Da muss man schauen, welches der zugehörige Score ist. Score und beabsichtigtes Medikament müssen zueinander passen, damit man quasi eine durch die Studien gedeckte Entscheidung treffen kann.



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

**Frau Dr. Müller:** Dann habe ich das jetzt verstanden. Im Zweifelsfall geht es danach, welches Medikament man einsetzt, als wenn man nur ein Ansprechen in einem Bereich hat und dann das jeweilig von der Zulassung dazu passende Medikament. Ich habe auch mitgenommen: Es sind Einzelfälle. Sie haben aber gesagt, dass Sie hier nur einen begrenzten Erfahrungsschatz haben. Aber es sind aus Ihrer praktischen Erfahrung vor Ort eher Einzelfälle, bei denen es sozusagen abweichende Ergebnisse mit beiden Tests gibt. Wenn ich das falsch verstanden habe, korrigieren sie mich bitte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Scheel, so hatte ich Sie auch verstanden, es ist richtig wiedergegeben.

**Herr PD Dr. Scheel (DGHO):** Es ist grundsätzlich korrekt. Ich meine, insgesamt ist das Verhalten der verschiedenen PD-L1-Tests sehr umfangreich untersucht worden, und es ist eine ziemlich komplexe Thematik, die an der Stelle ein wenig den Rahmen sprengt. Da würde ich eher darauf verweisen, dass es dem Pathologen obliegt, einen Test durchzuführen, der hinreichend validiert ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eberhardt, Sie hatten noch eine Bemerkung in den Chat geschrieben. Vielleicht könnten Sie das kurz ausführen. Danach würde ich Herrn Wörmann, Frau Hell, Herrn Jantschak, Herrn Huber das Wort erteilen und danach noch einmal Frau Kunz vom GKV-Spitzenverband, weil das, glaube ich, ganz wichtig ist, Herr Dr. Eberhardt, was Sie uns jetzt haben wissen lassen.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich wollte nur kurz klarmachen: PD-L1 ist kein wirklich optimaler Marker. Wir haben es hier nicht mit dem, was wir von dem nichtkleinzelligen Lungenkarzinom mit der schönen direkten Beziehung kennen, auf der einen Seite Treibermutation, und dann wirkt dieser Tyrosinkinase-Inhibitor, zu tun, also diese enge Beziehung von Marker, nämlich Mutation, Treibermutation und dann möglicher Therapieoption, sondern PD-L1 ist ein Marker, der eigentlich eine Netzwerkstruktur beschreibt, nämlich das Netzwerk Tumorzelle und T-Zellen; und das ist komplexer. Das ist nicht nur eine molekulare Veränderung, sondern da gibt es molekulare Veränderungen auf der Tumorzelle, auf der T-Zelle und das Netzwerk davon. Deshalb ist das naturgemäß komplizierter und auch für die besten Wissenschaftler momentan noch nicht so richtig fassbar. Deshalb können wir uns der Realität nur mit komplexeren Markerkonstellationen größtmöglich annähern. Das passt genau dazu, dass man hier mit dem einen Marker, dem TPS, nicht alle erwischt. Dann kann man, wenn man die Lymphozyten untersucht und analysiert, tatsächlich noch eine kleine Population finden, und man kann darüber reden, aber 6 Prozent sind tatsächlich nicht so klein. Da hat der Pathologe absolut recht. Bei dieser kleinen Population kann man über die Lymphozyten herankommen, dass hier ein Ansprechen mit dem anderen Medikament stattfinden kann. Das beschreibt meiner Ansicht nach sehr gut die Situation, die wir hier haben. Wir dürfen das nicht von der molekular gezielten Therapie übertragen. Machen wir uns nichts vor: Die Immuntherapie ist nicht so molekular gezielt, wie wir es als Therapeuten gerne hätten. – Danke.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, ich muss jetzt bei allem Respekt gegenüber meinem hochwissenschaftlich aktiven Kollegen kurz in die Realität zurückführen. In der Verordnung müssen wir uns an die Zulassung halten. Aber hier ging es um die Frage: Was macht diese IC10-Population zusätzlich? Ich glaube, diese Zahl von 6 Prozent, die Herr Scheel genannt hat, ist ziemlich realistisch. Das ist zum Beispiel häufiger als ALK-Positivität, als ALK-Mutation. Das heißt, wir haben eine Gruppe von Patienten, die nur mit diesem Test und nur in der Atezolizumab-Studie zusätzlich identifiziert wurden, und die machen etwa diese 6 Prozent aus. Dass wir in Zukunft mit einer Studie vielleicht andere Marker haben, ja, das wünschen wir uns, aber in der Verordnung sind das die Regeln, an die wir uns im Moment halten müssen.

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

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich will jetzt nicht mehr viele Worte machen, weil alles schon gesagt worden ist. Ich wollte darauf hinweisen, dass es genau so ist, dass ein kleiner Teil nur eine positive Expression auf Immunzellen aufweist, aber dass der Rest entweder nur auf Tumorzellen oder auf Tumorzellen und Immunzellen als PD-L1-Hochexprimierer klassifiziert ist und nur der kleine Teil über die IC3 als PD-L1-Hochexprimierer. Unter dem Strich: Alles Patienten mit dem PD-L1-hochexprimierenden NSCLC.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hell. – Dann würde ich jetzt Herrn Professor Huber vorziehen, dann Herrn Jantschak und Frau Kunz. – Herr Professor Huber, bitte.

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Ich wollte auf die Diskussion eingehen, die Herr Eberhardt angestoßen hat und darauf hinweisen, dass PD-L1 im Gegensatz zu genetischen Alterationen ein dynamischer Marker ist, das heißt, er hängt von dem Zeitpunkt ab, an dem ich ihn entnehme, und dass er durchaus nicht homogen ist. Das heißt, es kann durchaus sein, dass in einer Biopsie ein anderer Status erfasst wird als in einer Biopsie daneben. Wir müssen damit leben. Ich denke, die Verschreibungsrealität ist so, wie sie Herr Wörmann dargestellt hat. Ich möchte nur das Gremium sensibilisieren, dass insgesamt die Diskussion um PD-L1 problematisch und schwierig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Jetzt Herr Jantschak, KBV, dann Frau Kunz, GKV-SV.

**Herr Dr. Jantschak:** Danke. – Ich habe eine Frage an Frau Hell von Roche. Ich habe es jetzt so mitgenommen, dass Sie in der Studie beide Plattformen verwendet haben und dass das, was Sie im Dossier als TPS > 50 Prozent definiert haben, basierend auf der Pembrolizumab-Plattform definiert wurde. Okay. Die jetzt ausgeschnittenen Daten zu den > 10 Prozent auf den Immunzellen – das ist laut der Roche-Plattform definiert worden?

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

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ja, grundsätzlich wurden die Patienten mit der Plattform Ventana SP142 getestet. Es wurde außerdem eine Testung der gesamten Population mit dem Antikörper 22C3 durchgeführt, der in den KEYNOTE-Studien verwendet wurde, und es wurde sogar noch ein weiterer Antikörper-Prüftest durchgeführt, der hier nichts zur Sache tut, der SP253, wurde parallel geprüft. IC10 bezieht sich auf SP142.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hell. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Kunz vom GKV-Spitzenverband.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage zum TPS > 50 zum Verständnis, ob man sagen kann, dass TPS > 50 in etwa der gleichen Population entspricht, die auch ein TC > 50 hat? Das war die Frage, ob man die Größenordnung vergleichen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kunz. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das möchte Herr Scheel beantworten.

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

**Herr PD Dr. Scheel (DGHO):** Es gibt eine große Schnittmenge, aber die Tests sind auch in Bezug auf die Tumorzellen nicht deckungsgleich. Die beiden Färbeassays haben unterschiedliche Färbecharakteristika. Es gibt insbesondere eine Population von Fällen, die mit dem 22C3-TP stark positiv ist, die mit den SP142 so noch nicht detektiert wird. Entsprechend sollte man jetzt

nicht mit dem SP142 im Umkehrschluss für das Pembrolizumab testen, weil das nicht den Zweck erfüllen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hell, hatten Sie sich dazu gemeldet?

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ja. – Genau, es gibt keine 100 Prozent, also TC3 und TPS ist in der Theorie das Gleiche, größer Tumor mehr als 50 Prozent positive Tumorzellen, aber es kommt auf das Testsystem an, mit dem geprüft wird. Wir wissen, es gibt keine 100-Prozent-Überlappung, und deshalb haben wir anhand der klinischen Daten die beiden Populationen näher beschrieben und gezeigt, dass sich die Patientenpopulation – beides PD-L1-Hochoxprimierer – gleich verhalten, weil uns die reine Betrachtung auf Testebene nicht weitergeführt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hell. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Kunz:** Das war meine Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so, Entschuldigung.

**Frau Dr. Kunz:** Aber ja, vielen Dank für die Antwort.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen? Herr Vervölgyi, IQWiG.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu einem anderen Aspekt, und zwar zu den unerwünschten Ereignissen, die der Hersteller am Anfang angesprochen hat. Vielleicht, um kurz auszuholen, in welcher Situation wir sind: Wir haben einen adjustierten indirekten Vergleich über einen Brückenkomparator. In der Dossierbewertung war jeweils für die UE-Endpunkte auf beiden Seiten nur eine Studie vorhanden, was bedeutet, dass man sehr viele Annahmen nicht überprüfen kann. Das bedeutet wiederum, dass die Unsicherheit relativ hoch ist. Um dann doch etwas ableiten zu können, müssen die Effekte relativ groß sein. Sie hatten in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, es sei im Vergleich zu anderen Berichten inkonsistent gewesen. Das sehen wir nicht so, weil in den anderen Berichten, in denen wir auf der Basis von jeweils einer Studie etwas abgeleitet haben, auch bei UE-Endpunkten, die Effekte deutlich größer waren. Da sprechen wir von oberen Konfidenzgrenzen von 0,15 oder so. Das ist sicherlich etwas anderes als 0,63, was Sie in diesem indirekten Vergleich haben.

Sie haben mit der Stellungnahme noch Daten zu den Patienten mit nichtplattenepithelialer Histologie aus der KEYNOTE 042 nachgereicht. Dazu hätte ich eine Nachfrage; denn auch für die Patienten mit plattenepithelialer Histologie gibt es tatsächlich Daten, und zwar in dem Modul IV aus dem Verfahren von Pembrolizumab von 2019. Meine Frage dazu: Warum haben Sie die nicht auch berücksichtigt? Eigentlich hätte man die in diesen Vergleich hineinnehmen können; dann hätte man zumindest schon mal insgesamt zwei Studien auf einer Seite, nämlich auf der Pembrolizumab-Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte vom pU? Frau Hieke-Schulz und dann Herr Wörmann dazu. – Zunächst der pharmazeutische Unternehmer, Frau Hieke-Schulz.

**Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche):** Wir haben den indirekten Vergleich der IMpower 110 und der KEYNOTE 024 für diese PD-L1-hochoxprimierten Patienten durchgeführt und sehen hier eine hohe Effektgröße, wie bereits gesagt, eine signifikante Risikoreduktion um 80 Prozent von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab für Patienten mit Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses. Wenn die Effekte hinreichend groß sind, sollten aus Sicht von Roche auch Endpunkte mit einem hohen endpunktspezifischen Verzerrungspotenzial in einem indirekten Vergleich berücksichtigt und bewertet werden. Wir sehen ein Hazard Ratio von 0,2 als einen gravierenden Effekt an, der basierend auf der Größenordnung nicht mehr allein nur durch Störgrößen erklärbar ist und somit eine ausreichend hohe Ergebnissicherheit bietet, um herangezogen zu werden. Wie Sie bereits gesagt haben, haben wir in dem nachgereichten

indirekten Vergleich der IMpower 110 und den metaanalytisch zusammengefassten KEYNOTE-Studien 042 und 024 eine hohe Effektgröße gesehen, die für uns nicht mehr rein zufallsbedingt ist, weil wir diesen deutlichen Effekt in einer doch kleineren Teilpopulationen reproduzieren konnten. Deshalb sollte aus unserer Sicht der Endpunkt Therapieabbruch aufgrund eines unerwünschten Ereignisses in dem indirekten Vergleich berücksichtigt und bewertet werden.

Zu den Subgruppen Plattenepithel sagt wahrscheinlich meine Kollegin, Frau Hell, noch etwas, wenn es für Sie in Ordnung ist.

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

**Frau Dr. Hell (Roche):** Wir sind auf das angewiesen, was wir an Daten haben. Es gibt die metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien KEYNOTE 024/042, sodass wir als Antwort zwei Studien auf der Pembrolizumab-Kante als am sachgerechtesten ansahen. Es gibt Daten zur plattenepithelialen Population bei der KEYNOTE 042. Da hätten wir auch wieder nur eine Studie gehabt. Es gibt nur sehr wenige Daten – ich glaube, es waren nur noch zwei Patienten übrig – zur plattenepithelialen Histologie aus der KEYNOTE 024, sodass wir da gleich wieder in derselben Situation gewesen wären, in der wir mit unserem indirekten Vergleich gegen die KEYNOTE 024 mit der Gesamthistologie waren. Deshalb haben wir uns auf die metaanalytische Zusammenfassung beider Studien bezogen, damit wir zwei Studien auf einer Kante hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt noch Herr Wörmann dazu, dann wieder Herr Vervölgyi. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist durchaus möglich, dass die verschiedenen Immuncheckpointinhibitoren ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil haben, vielleicht auch zugunsten von Atezolizumab. Was mir schwerfällt, ist, zum jetzigen Zeitpunkt das Thema Therapieabbrüche alleine zu bewerten. Der Grund für uns ist, Therapieabbrüche haben zwei Dimensionen. Das eine ist die Schwere der Nebenwirkung, und das Zweite ist die Fähigkeit des Arztes, damit umzugehen. Das Zweite hat sich in den letzten fünf Jahren geändert. Das heißt, möglicherweise wird bei dem in der frühen Pembrolizumab-Studie als Therapieabbruch bereits durchgeführten Vorgehen heute nicht mehr so vorgegangen. Wir haben für jede Nebenwirkung von Immuncheckpointinhibitoren – das sind über 15 – einen eigenen Algorithmus, wann wir abbrechen, wann Steroide reingehen, wann hohe Steroide da sein müssen. Das ist nicht mehr dasselbe. Es ist, glaube ich, schwierig, jetzt die beiden Studien über den Zeitrahmen komplett identisch zu vergleichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dazu noch einmal Frau Hell und dann Herr Jantschak.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich wollte nur kurz erläutern, wann die Studien gelaufen sind. Es ist so, dass die KEYNOTE 024 2014 gestartet und bis 2016 gelaufen ist, die KEYNOTE 042 von 2014 bis 2018, die IMpower 110 von 2015 bis 2018. Also, sie sind nicht zeitgleich, aber in einem ähnlichen Zeitraum gestartet. Insofern ist unsere Auffassung, dass die Therapeuten durchaus in einem ähnlichen Kenntnisstand waren, die Nebenwirkungen einzuschätzen. Wir würden sagen, dass die Therapeuten aufgrund der Erfahrung, die sie in der Secondline-Therapie hatten, wahrscheinlich auch schon Erfahrung im Umgang mit immunvermittelten Nebenwirkungen hatten. Die sind nicht zu 100 Prozent deckungsgleich gelaufen, aber sie sind in einem vergleichbaren Zeitraum gelaufen. Weil die Bewertung von Pembrolizumab schon so lange her ist, geht es manchmal etwas unter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak noch mal dazu, dann würde ich wieder an Herrn Vervölgyi zurückgeben, der der Fragesteller war. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Zu dem Komplex Nebenwirkungen habe ich eine Rückfrage an Herrn Wörmann. Wenn man diesen Therapieabbruch von UE sicherlich auch kritisch diskutieren kann, würde mich interessieren, wie Sie die Nebenwirkungsraten bzw. das Spektrum der Nebenwirkungen der beiden Substanzen einschätzen. Sie haben in der Stellungnahme darauf

hingewiesen, dass Atezolizumab eine möglicherweise günstigere Nebenwirkungsrate aufweist. Ist das praxisrelevant? Stellt sich das in der klinischen Praxis dar, dass man am Patienten tatsächlich Unterschiede zwischen Atezolizumab und Pembrolizumab sieht?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Netter Versuch. – Sie werden es nicht schaffen, uns dazu zu bringen, zu sagen, dass wir auf eine gute große randomisierte Studie verzichten, um genau diese Frage zu beantworten. Zumindest bringen Sie mich nicht dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Dann kann es Herr Vervölgyi noch mal probieren. – Herr Vervölgyi, bitte, Sie waren am Fragen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Nein, ich möchte es gar nicht probieren, weil ich den wichtigen Hinweis von Herrn Wörmann – – Danke dafür. Auf die ursprüngliche Frage, die ich hatte, warum die plattenepithelialen Patienten aus der KEYNOTE 042 nicht mit eingeschlossen wurden, erschließt sich mir die Antwort noch nicht ganz, weil diese Fragestellung erst mal histologieunabhängig ist, sowohl auf Atezolizumab- wie auf Pembrolizumab-Seite. Deshalb habe ich die Antwort, glaube ich, nicht ganz verstanden, warum die Patienten nicht mit eingeschlossen worden sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hieke-Schulz.

**Frau Dr. Hieke-Schulz (Roche):** Ja, es basiert auf den Patientenzahlen und der Verfügbarkeit der Daten. Wir haben in der KEYNOTE 042 nur sehr wenige Patienten. Wenn ich mich richtig erinnere, haben wir da auch ein Hazard Ratio, das nicht richtig schätzbar ist, und ein breites Konfidenzintervall, bei dem man auch nicht mehr schätzen kann, weil wir so wenige Patientenzahlen haben und dementsprechend auch die geringen Ereigniszahlen.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Weitere Fragen? – Frau Kunz, GKV-SV.

**Frau Dr. Kunz:** Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage zu den wirkstoffbezogenen Antikörpern. Im EPAR stand, dass bei Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet die Anzahl der Patienten relativ hoch war – bei 24 Prozent – und dass es gegebenenfalls mit einer geringeren Wirksamkeit bzw. mit einer höheren Toxizität assoziiert war. Meine Frage an die Stellungnehmer ist, ob sie wissen, wie das bei Pembrolizumab aussieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kunz. – Zunächst hatte sich Frau Hell dazu gemeldet, dann würde ich die Kliniker fragen. – Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich kann es nur zu Atezolizumab sagen. Es gibt eine entsprechende Anzahl an Patienten, die nach dem – – Das kann man alles nur postretrospektiv bestimmen, wann da Antikörper aufgetreten sind. Es ist aber so – und das ist ausführlich beschrieben worden, das ist auch in der IMPower 110 übrigens so –, dass sich diese Patienten durchaus unterscheiden. Das sind Patienten, die im Vergleich zu den anderen Patienten ungünstige prognostische Eigenschaften haben. Deshalb müsste man eigentlich eine adjustierte Analyse machen und für diese prognostischen Kriterien adjustieren. Das kann man aufgrund der kleinen Patientenzahl mit IMPower 110 nicht tun. Es gibt aber eine große metaanalytische Auswertung aller bisherigen Atezolizumab-Studien in unterschiedlichen Indikationen, die genau das gemacht haben. Da zeigt sich dann ein anderes Bild, dass sich die Wirksamkeit aufgrund dieser Antikörper nicht in der Form so stark unterscheidet, als wenn man das zum Beispiel in einer Einzelstudie betrachten würde. Da ist es so, dass die EMA diese Daten gesehen hat und aufgrund dieser Daten zwar jetzt ein Vermerk in der FI ist, dass es diese Antikörper gibt, aber dass es keinen Einfluss auf eine therapeutische oder diagnostische Verhaltensweise in der klinischen Praxis hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Professor Wörmann und dann Frau Behring.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zur ersten Frage: Nein, ich habe keine Daten zu Pembrolizumab, ich weiß nicht, ob die Kollegen etwas haben. Aber ich glaube, der kritische Punkt ist, dass wir hier über inhibierende oder neutralisierende Antikörper reden sollten, also nicht über irgendein Laborphänomen, sondern direkt über funktionelle Assays. Ich glaube, sonst kommen wir der Frage nicht näher – im Zweifel mit dem Risiko, dass wir einem Patienten nur aufgrund eines Laborbefundes eine Therapie vorenthalten würden; das wäre kritisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchte das noch jemand von den Klinikern ergänzen? – Ich sehe Herrn Eberhardt, der hat bei dem, was Herr Wörmann gesagt hat, genickt. Herrn Huber habe ich im Augenblick nicht gesehen.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich kann das nur unterstützen und muss sagen, ich kenne, wie Herr Wörmann, keine validen Daten, dass wir dieses Problem aktuell lösen könnten.

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

**Herr Prof. Dr. Huber (AIO):** Von mir die gleiche Aussage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jawohl, Herr Huber, danke schön. – Jetzt habe ich Frau Behring und dann Frau Hell. – Frau Behring.

**Frau Dr. Behring:** Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben jetzt sehr viel darüber diskutiert, wie die Tests abgelaufen sind. Können Sie vielleicht von Ihrer Zulassungspopulation ermitteln, wie viele Patienten weniger als 50 Prozent PD-L1-Expression auf den Tumorzellen haben, aber mehr als 10 Prozent Expression auf den Immunzellen? Wie viel macht das ungefähr aus?

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

**Frau Dr. Hell (Roche):** TPS < 50 Prozent, IC > 10. Das ist Ihre Frage?

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

**Frau Dr. Hell (Roche):** Okay. – Das sind ungefähr 40 Patienten von 200, also pi mal Daumen 20 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Frau Behring.

**Frau Dr. Behring:** Haben Sie diese Patientenpopulation einmal ausgewertet, also genau diese Teilpopulation?

**Frau Dr. Hell (Roche):** Die haben wir bisher nicht ausgewertet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Sie hatten sich ohnehin gemeldet, Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich wollte noch einen Punkt zu den spezifischen Antikörpern ergänzen. Vielleicht noch mal zur Sicherheit: Alle Patienten wurden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untersucht. In der IMpower 110 ist es so, dass man auf jeden Fall mit guter Sicherheit sagen kann, dass diese Patienten auf gar keinen Fall schlechter abgeschnitten haben als die Chemotherapie. Nur noch mal, um das zu ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Hell. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Köhler, PatV.

**Herr Köhler:** Wie stellt sich die Situation mit den schweren kutanen Nebenwirkungen nach Ihrem Rote-Hand-Brief vom März des Jahres dar? Gibt es dazu Aussagen, die über den Rote-Hand-Brief hinausgehen? – Danke.

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

**Frau Dr. Hell (Roche):** Es gibt keine weiteren Aussagen, die über den Rote-Hand-Brief hinausgehen. Es sind die schweren kutanen immunvermittelten Nebenwirkungen. Das ist ein

Risiko, das bei Immuncheckpointinhibitoren insgesamt bekannt ist und das, wie bei den anderen auch, für Atezolizumab in die Fachinformation aufgenommen wurde. Aber es gibt keine weiteren Erkenntnisse, eine seltene Nebenwirkung, die auch unter Atezolizumab auftreten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hell. – Frage beantwortet, Herr Köhler?

**Herr Köhler:** Ja. Ich meine, wie hoch ist die Rate des letalen Ausgangs bei den berichteten Fällen? Das sind sehr schwere, sehr seltene, aber im Ernstfall lebensbedrohliche Nebenwirkungen.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Die Zahl habe ich tatsächlich jetzt im Moment nicht parat.

**Herr Köhler:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch eine kurze Anmerkung: Das war das, was ich eben sagte. Wir haben wirklich für jede der Nebenwirkungen für alle Grade ein differenziertes Nebenwirkungsmanagement. Ich persönlich würde sagen: Wenn einer in den schwersten Grad einer kutanen Nebenwirkung kommt, dann haben wir vorher etwas falsch gemacht. Das hätten wir erkennen müssen, dann würden wir vorher intervenieren. Todesfälle sind meiner Ansicht nach heute Managementfehler. Entschuldigung, wenn ich das so direkt sage, aber das darf ruhig ins Protokoll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Weitere Wortmeldungen sehe ich keine. – Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Aussagen und Punkte der letzten Stunde zusammenzufassen. Wer macht das? Wieder Herr Hildebrandt?

**Herr Hildebrandt (Roche):** Ja. – Zunächst einmal vielen Dank für eine intensive, aber auch ausgewogene Diskussion. Wir haben, denke ich, vor allem über zwei große Themenkomplexe gesprochen, zum einen über die Frage, ob die Bewertung von Atezolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet in zwei Fragestellungen aufzuteilen ist. Hier stehen wir als Roche Pharma auf dem Standpunkt, dass es eine Fragestellung sein sollte, und zwar die Bewertung von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab für Patienten mit einem PD-L1-hochexprimierenden NSCLC. Begründen lässt sich das aus unserer Sicht vor allem damit, dass sich die Patienten gleich verhalten, unabhängig davon, mit welchem Testsystem sie getestet worden sind; also gleich verhalten bezüglich der Charakteristika, aber auch der Ergebnisse zur Verträglichkeit und zur Wirksamkeit. Zudem – das haben wir in der Diskussion auch gehört – ist es eine kleine Gruppe, die wir in der zweiten Fragestellung betrachten würden, eine Größe von circa 6 Prozent von Patienten, die eine hohe Expression auf Immunzellen haben, aber nicht auf Tumorzellen.

Der zweite Themenkomplex, den wir umfassend diskutiert haben, ist die Frage der Vorteile in der Verträglichkeit von Atezolizumab gegenüber Pembrolizumab, also der Ergebnisse zu den unerwünschten Ereignissen. Hier ist zum einen die Frage, ob die Ergebnissicherheit hoch genug ist, um diese Endpunkte zu bewerten. Als Roche Pharma AG sind wir der Meinung, dass insbesondere ein Effekt bei den Therapieabbruchern von 80 Prozent Risikoreduktion ein deutlicher Effekt ist, der nicht alleine durch Störgrößen erklärbar ist. Zum anderen zeigen sich auch Effekte in anderen Verträglichkeitsendpunkten, wo die Punktschätzer einen Vorteil von Atezolizumab zeigen, die allerdings statistisch nicht signifikant sind. Weil man diesen Trend und den großen Effekt bei den Therapieabbruchern hat, ist aus unserer Sicht dieser Endpunkt in die Bewertung einzubeziehen. Wenn man berücksichtigt, dass das Gesamtüberleben unter den beiden Therapien in etwa vergleichbar ist, leitet sich in der Gesamtschau aus Sicht von Roche ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen von Atezolizumab gegenüber einer Monotherapie mit Pembrolizumab ab. – Damit schließe ich und vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit und die gute Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Hildebrandt, herzlichen Dank an alle Kliniker und selbstverständlich auch an die Vertreter des pU, die uns die entsprechenden Fragen beantwortet haben. Wir werden in unsere Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung geschlossen. Ich verabschiede mich von allen, die nicht weiter bei uns bleiben. Einige Experten sind noch im weiteren Verlauf dabei. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:01 Uhr