

Mündliche Anhörung

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

hier: Durvalumab (D-1226)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Dezember 2025
von 10:00 Uhr bis 10:43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht
Herr PD Dr. Schmidt-Bindert
Frau Dr. Buschman
Herr Dr. Ebsen

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

Herr PD Dr. Eberhardt

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Griesinger

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

Herr PD Dr. Fetscher
Herr Prof. Dr. Wiedemann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Ertel
Herr Bartsch

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

Frau Steinmetz
Frau Neugebauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Boukovala
Frau Glaser

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beschäftigen uns jetzt dreimal mit Durvalumab. In der ersten Anhörung geht es um das Dossier 1126, hier konkret kleinzelliges Lungenkarzinom im nicht fortgeschrittenen Stadium, nicht progredient, nach einer platinbasierten Radiochemotherapie. Basis der Bewertung dieses neuen Anwendungsgebietes ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Oktober dieses Jahres.

Dazu haben wir Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, als Fachgesellschaften von der AkdÄ und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben eine Stellungnahme abgegeben: Amgen GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH und Servier Deutschland GmbH und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wie üblich die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen: Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Herr PD Dr. Schmidt-Bindert, Frau Dr. Buschmann und Herr Dr. Ebsen, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann – er ist noch nicht da – und Herr Professor Dr. Griesinger, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr PD Dr. Petscher – Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Wiedemann, für Amgen Frau Dr. Ertel und Herr Bartsch – er ist nicht anwesend –, für MSD Sharp & Dohme Frau Steinmetz und Frau Neugebauer, für Servier Deutschland Frau Dr. Boukovala und Frau Glaser sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Dann frage ich noch einmal nach Herrn Wörmann. – Nein, er ist noch nicht da. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Specht (AstraZeneca): Das übernehme ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Specht.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank von unserer Seite für die einleitenden Worte. Wir möchten auch von unserer Seite alle Anwesenden begrüßen. Ich sehe, dass Herr Professor Dr. Wörmann jetzt anwesend ist. – Nur für das Protokoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich sehe ihn auch. Guten Morgen, Herr Wörmann.

Frau Specht (AstraZeneca): Als erstes möchte ich gerne das Team vorstellen, das heute mit mir in dieser Anhörung dabei ist. Das sind Herr PD Dr. Schmidt-Bindert und Frau Dr. Buschmann aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca, und Herr Dr. Ebsen und ich repräsentieren den Bereich Marktzugang und Erstattung von AstraZeneca.

Wie von Herrn Professor Hecken eben eingeleitet, haben wir heute dreimal das Vergnügen zu Durvalumab. In dieser Anhörung sprechen wir über das kleinzellige Lungenkarzinom. Zu Beginn sei angemerkt, dass Durvalumab ein seit 2018 zugelassener PD-L1-Inhibitor ist und damit in langjähriger klinischer Anwendung in mittlerweile neun onkologischen Indikationen und fünf davon beim Lungenkarzinom. Konkret sprechen wir in dieser Anhörung über

Durvalumab als Monotherapie bei erwachsenen Patienten und Patientinnen im Limited-Stage SCLC, deren Erkrankung nach platinbasierter Radiochemotherapie nicht fortgeschritten ist. In meinen weiteren Ausführungen möchte ich gerne auf drei Punkte eingehen, einmal eine kurze Beschreibung des Therapiesettings, dann die Ergebnisse der heute relevanten ADRIATIC-Studie und anschließend im Detail auf die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, weil diese in der Nutzenbewertung hervorgehoben wurden. Als erstes zum Therapiesetting:

17 bis 18 Prozent aller Lungenkarzinome gehören in die Gruppe der kleinzelligen Lungenkarzinome. Das SCLC zeichnet sich durch eine hohe Zellteilungsrate und eine rasche Wachstumsaktivität aus. Das macht das SCLC zur aggressivsten Formen des Lungenkarzinoms. Einerseits sprechen diese Tumoren aufgrund der hohen Zellteilungsrate gut auf die Chemo- und Strahlentherapie an, andererseits werden bei Patienten und Patientinnen mit SCLC häufig frühe Metastasierungen und hohe Rezidivraten beobachtet, die dazu führen, dass das SCLC mit einer schlechten Prognose assoziiert ist. Rund ein Drittel der Patienten und Patientinnen befindet sich bei der Erstdiagnose im Limited-Stage, über das wir heute sprechen, und wird mit kurativer Intention multimodal therapiert.

Standardtherapie für die Mehrheit der Patienten und Patientinnen ist das kombinierte Radiochemotherapie-Regime. Trotzdem bleibt das Fünfjahresüberleben sehr niedrig. Für Patienten und Patientinnen, die die Radiochemotherapie ohne Progress abgeschlossen haben, gab es bislang keine weiteren Systemtherapie-Optionen, um diesen Effekt aufrechtzuerhalten. Das heißt, diesen Patienten und Patientinnen blieb nur das Abwarten bzw. Best-Supportive-Care bis zum Fortschreiten der Erkrankung, das oft in das Palliativsetting des Extensive-Stage SCLC führt. Dieses Stadium ist mit einer noch schlechteren Prognose assoziiert. Vor diesem Hintergrund besteht ein hoher medizinischer Bedarf an wirksamen Konsolidierungstherapien nach Radiochemotherapie, die insbesondere das Gesamtüberleben verlängern. Durvalumab ist hier seit 30 Jahren die erste neue relevante Systemtherapie, die einen Durchbruch in der Therapie erreicht hat und deshalb sofort als neue Standardtherapie in die Empfehlungen der „Onkopedia“- und S3-Leitlinien aufgenommen wurde.

Ich komme nun zu der zulassungsrelevanten Studie ADRIATIC. Das ist eine globale placebokontrollierte Phase-III-Studie. ADRIATIC zeigte robuste, konsistente und klinisch relevante Vorteile in Mortalität, Morbidität sowie in patientenberichteten Symptomen. Ich möchte kurz auf die Ergebnisse eingehen: Das Mortalitätsrisiko war unter Durvalumab im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant um 28 Prozent reduziert, das mediane OS um 22,5 Monate, also um fast zwei Jahre, verlängert. Das stellt einen bisher nicht erreichten, klinisch hochrelevanten Überlebensvorteil für die betroffenen Patienten und Patientinnen dar. Darüber hinaus wurde das Risiko für eine Progression oder Tod unter Durvalumab um 24 Prozent reduziert und das mediane PFS um 7,4 Monate verlängert.

Wie bereits angekündigt, möchte ich auf die Ergebnisse zur Sicherheit gerne etwas detaillierter eingehen: Da sehen wir, und das ist aus unserer Sicht ein bemerkenswertes Ereignis, weil wir hier eine aktive Substanz gegen Placebo vergleichen, in keiner der Überkategorien von unerwünschten Ereignissen statistisch signifikante Unterschiede zwischen den beiden Armen und insbesondere keine neuen Sicherheitssignale. Wie erwartet finden sich Unterschiede in den schweren und schwerwiegenden immunvermittelten unerwünschten Ereignissen. Bei näherer Betrachtung zeigt sich, dass die Anzahl der Ereignisse, die in diese Kategorien eingehen, insgesamt sehr niedrig war. Am häufigsten sind unter Durvalumab die immunvermittelte Pneumonitis, das war bei 18 Patientinnen und Patienten der Fall, und die immunvermittelte Durchfall/Kolitis, was bei fünf Patienten bzw. Patientinnen der Fall war, aufgetreten. Anzumerken ist, dass für Pneumonitis in diesem Anwendungsgebiet aufgrund der vorhergehenden Radiochemotherapie ein grundsätzlich erhöhtes Risiko vorliegt. Alle anderen Ereignisse betrafen jeweils nur ein oder zwei Patienten und Patientinnen. Tatsächlich spiegeln sich diese geringen Raten an immunvermittelten

unerwünschten Ereignissen auch in den Ergebnissen der patientenberichteten Lebensqualität wider, in der sich kein nachteiliger Unterschied gegenüber der Kontrolle zeigte.

Ich komme zur Zusammenfassung: Für Durvalumab zeigt sich in der vorliegenden Indikation eine bisher nicht erreichte klinisch relevante Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens um fast zwei Jahre, mit einer Reduktion des Sterberisikos um 28 Prozent. Diese Daten belegen die hohe Wirksamkeit der Therapie mit Durvalumab eindrucksvoll und sind insbesondere vor dem Hintergrund der schlechten Prognose für Patienten und Patientinnen im SCLC zu betrachten. Die vergleichsweise wenigen und erwartbaren Ereignisse bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen stellen den beträchtlichen Überlebensvorteil nicht infrage. Eine Saldierung ist hier aus unserer Sicht unverhältnismäßig.

In der Gesamtschau ergibt sich also für Durvalumab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best-Supportive-Care ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Zum Schluss möchte ich noch einmal hervorheben: Durvalumab ist seit mehr als 30 Jahren die erste neue relevante Systemtherapie in dieser Indikation. Die Empfehlungen der S3-Leitlinie und der „Onkopedia“-Leitlinie sowie der ESMO Clinical Benefit Score 4 von 5 unterstreichen diese große klinische Bedeutung. – An dieser Stelle bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit, und gerne stehen wir für Fragen und die folgende Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. Hier kann ich sofort mit einer Frage an die Kliniker anschließen. Sie haben in Ihrer Stellungnahme sehr deutlich gemacht, dass mit Durvalumab erstmals ein neues Arzneimittel zur Verbesserung der Prognose im frühen Krankheitsstadium des kleinzelligen Lungenkarzinoms nach der kombinierten Radiochemotherapie zur Verfügung steht. Sie weisen auch, das hat Frau Specht ebenfalls getan, darauf hin, dass dies angesichts des hohen Progressions- und Rezidivrisikos von hoher Relevanz ist. Dann üben Sie – ich sage einmal – etwas deutliche und harsche Kritik an der Bewertung der Nebenwirkungen und weisen darauf hin, dass das, was hier vom IQWiG vorgenommen worden ist, nicht den bisherigen Bewertungen anderer Immuncheckpoint-Inhibitoren entspreche und medizinisch nicht nachvollziehbar sei. Vor diesem Hintergrund würde mich interessieren, wie Sie den derzeitigen Stellenwert von Durvalumab in der Versorgung insbesondere im Hinblick auf den Allgemeinzustand der Patientinnen und Patienten im Lichte der beschriebenen Nebenwirkungen sehen. Herr Professor Wörmann, Sie haben sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beginne mit einer kurzen Einführung: Etwa 15 Prozent der Lungenkarzinom-Patienten gehören zu den kleinzelligen, und davon ist ein Drittel, also 30 Prozent etwa, in einem frühen Stadium. Alle anderen sind bereits fernmetastasiert. Das ist ein ganz ungewöhnliches Krankheitsbild. Die Daten des Deutschen Krebsregisters sagen, dass nach fünf Jahren weniger als 10 Prozent der Patienten mit Kleinzellern noch leben. Das ist inzwischen völlig anders, als Sie das vom nichtkleinzelligen Lungenkarzinom kennen. Das erklärt vielleicht, warum der Enthusiasmus noch größer ist, weil wir bisher einfach relativ schlecht dastehen.

Der Punkt mit Durvalumab ist – vielleicht noch zur Ergänzung: Das Ganze war eine dreiarmige Studie. Es wurde ursprünglich Placebo gegen Durvalumab und gegen eine Kombi-Therapie mit Tremelimumab getestet. Der dritte Arm ist bisher nicht veröffentlicht, und ich hatte nicht den Eindruck, dass es noch einen weiteren Gewinn ergibt. Das ist für uns aber trotzdem wichtig, weil wir gesehen haben, dass die Nebenwirkungsspektren mit der Intensität der Immuntherapie zusammenhängen und dass Kombi-Therapien, wie wir es von Nivo/Ipi kennen, noch eine ganz andere Liga sind, als wir das von einem Immuncheckpoint-Inhibitor sehen. Für uns war insgesamt wichtig, und deshalb haben wir uns sehr optimistisch geäußert: Wir sehen eine deutliche Verlängerung des Überlebens, aber vor allem sehen wir, dass das Plateau nach mehreren Jahren ungefähr bis zu 20 Prozent höher als in der

Vergleichsgruppe liegt. Das heißt, es findet offensichtlich eine Nachhaltigkeit des Effektes statt.

Bezüglich der Nebenwirkungen von Durvalumab sind wir, glaube ich, inzwischen deshalb gelassener, weil wir wissen, worauf wir bei diesen Patienten achten müssen und dadurch die Abbruchraten, die wir sehen, relativ niedrig sind. Der kritische Punkt, den wir hier beachten müssen, ist, dass die Pneumonitis frühzeitig und intensiv beachtet werden muss. Das ist aber inzwischen ein Standard. Dazu können sich die Kollegen gleich noch äußern. Durch die Kombination der Strahlentherapie und der Immuntherapie ist das Risiko für die Pneumonitis erhöht. Die anderen Immuncheckpoint-Nebenwirkungen kennen wir gut. Da das beachtet wird, sehen wir diese erhöhten Raten nicht in der Form, wie es ursprünglich beschrieben war. Das können vielleicht die Kollegen ergänzen, aber das sind im Moment unsere Einführung und auch die Einstufung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Eberhard, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das bestätigen, was Bernhard Wörmann gesagt hat. Ein ganz wichtiger Faktor bei der Entwicklung der Pneumonitis ist, dass sie grundsätzlich von der Strahlentherapie und den Strahlenfeldern abhängig ist. Das heißt, Sie müssen lokal einen Strahlentherapeuten haben, der das macht, der vor allen Dingen die Felder möglichst so klein legt. Wir drei sind keine Strahlentherapeuten, aber wir wissen durch die jahrelange Zusammenarbeit in der multimodalen Therapie, dass die Bestrahlung, bei der viele große Anteile der Lunge mit einer niedrigen Dosis bestrahlt werden, möglichst gering ist. Dazu brauchen Sie gute Physiker, da brauchen Sie gute Strahlentherapeuten, die Ihnen diese Felder festlegen können. Das ist ein ganz entscheidender Punkt. Insofern sind wir bei der Pneumonitis etwas entspannt, weil wir das gleiche Phänomen bei den nichtkleinzelligen Lungenkarzinomen kennen. Das ist das Gleiche.

Bei der PACIFIC-Studie war es auch so, dass der Benefit letztlich die Nebenwirkungen deutlich überwogen hat. Das ist beim kleinzelligen Lungenkarzinom auch, und zwar sogar noch erheblicher von den Daten als bei der PACIFIC-Studie, wie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Ich muss sagen, viele von uns – dazu gehöre ich auch – haben erst nicht daran geglaubt, weil bei den Extensive Disease Small Cells der Benefit durch Durvalumab insgesamt etwas geringer schien als beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom im Stadium 4. Wir haben aber in der ADRIATIC-Studie tatsächlich einen Benefit, der noch besser aussieht als der Benefit bei PACIFIC. Der Grund, warum wir das überlegt haben, war vielleicht die Idee von einer Mechanistik, dass wir gesagt haben, das kleinzellige Lungenkarzinom ist sehr schnell wachsend, und bringt bei dieser schnell wachsenden Entität, wo es im Extensive Disease nicht so – Es wirkt und ist auch Standard geworden, aber es ist, sagen wir einmal, nichts, was uns vom Hocker gerissen hat.

Das hat es aber beim Limited dann doch, obwohl die Kleinzeller so schnellwachsend sind und ein hohes Proliferationsverhalten haben. Trotz alledem hat die versetzte Gabe von Durvalumab hier einen extrem guten Effekt gehabt. Daran haben viele erst einmal nicht geglaubt. Deshalb waren alle sehr überrascht, dass die Daten so gut geworden sind. Aber das hat sich mittlerweile bestätigt. Das ist eine große randomisierte Studie. Die Daten sind so, dass der Benefit ähnlich wie bei PACIFIC extrem deutlich ist. Wir kennen das Medikament gut vom Small Cell. Wir kennen das Medikament gut von Non-Small Cell und viele von allen anderen Tumorentitäten. Aber der Benefit ist wirklich erheblich. Deshalb kann man das nur unterstützen, was Frau Specht gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Es ist schon sehr viel gesagt worden. Ich wollte noch auf einen kleinen Punkt eingehen: Die Daten waren sehr überzeugend, offensichtlich auch für

die Krankenkassen, sodass alle unsere Kostenübernahmeanträge auch vor der Zulassung für diese Entität oder für dieses Indikationsgebiet durchgegangen sind. Ich kann nur noch einmal unterstreichen, was die Nebenwirkungen angeht: Wir sind seit PACIFIC alle gewohnt, die Patienten auf strahleninduzierte Pneumonitis zu checken. Es gibt beim SCLC nicht ganz so den Druck, mit denen möglichst innerhalb von 14 Tagen anzufangen. Beim Kleinzeller gibt es diese Daten in der Form nicht. Man kann also ganz ruhig etwaige Nebenwirkungen noch einmal scannen und mit den Patienten besprechen. Auch die Integration der PCI, also der prophylaktischen kranialen Irradiation, die bei etwa 50 Prozent der Patienten noch durchgeführt wird, lässt sich gut in das Immuncheckpoint-Inhibitor-Konzept integrieren. Insofern also für uns ganz klarer Standard. Wir wissen nun auch, dass das SCLC immunogen ist, spätestens mit den bispezifischen Antikörpern, die demnächst bzw. nächstes Jahr zur Zulassung kommen. Insofern also ganz klarer Durchbruch, ganz klarer Standard. Damit höre ich jetzt auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Ich schaue in die Runde. Frau Pitura von der KBV.

Frau Pitura: Vielen Dank für Ihre Ausführungen zu den immunvermittelten UE. Das ist sehr wichtig für unsere Einordnung. Ich hätte eine andere Frage an die Kliniker, und zwar betrifft sie die Folgetherapien. Das ist hier nicht so ein relevanter Punkt. Das IQWiG geht nicht davon aus, dass der Effekt beim Gesamtüberleben aufgrund unzureichender Folgetherapien unsicher ist. Dennoch, auch wenn das IQWiG hier keine Unsicherheit sieht, wollte ich nach der Zweitlinientherapie bei diesem Patientenkollektiv fragen. Wie würden Sie bei der Auswahl der Zweitlinientherapie bei den Patienten hier im Kollektiv vorgehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Herr Eberhardt hat sich als erster gemeldet, danach Herr Professor Griesinger.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das ist beim kleinzelligen Lungenkarzinom oder nach einer besonderen Situation, nach Strahlentherapie bei Limited Disease zum einen von der Lokalisation des Relapses oder der Progression und zum anderen vor allen Dingen vom zeitlichen Abstand zur Erstlinientherapie abhängig, also bis wann ist die letzte Chemostrahlentherapie gemacht worden und wann tritt die Progression auf? Wenn das eine frühe Progression ist, dann ist es sowieso schwierig, weil dann jegliche Behandlung problematisch ist. Wenn es ein zerebraler Progress ist, wird häufig eher zusätzlich zu der Systemtherapie die Stereotaxie eingeschaltet. Da die Patienten meist auch noch eine elektive Ganzchemobestrahlung bekommen haben, ist hier eine hochdosierte Strahlentherapie meist schwierig. Aber man kann manchmal dann doch noch stereotaxieren. Manchmal wird Topotecan genommen. Diese Patienten sind in dieser Situation tatsächlich die häufigeren, die – sagen wir einmal – mindestens zwölf oder mindestens sechs bis acht Monate progressionsfreie Zeit haben. Bei diesen Patienten würden wir eher versuchen, erneut Platin-Etoposid zu nehmen. Auch das ist problematisch, muss man ganz offen sagen, weil die Patienten, die einen Relaps bekommen – ist schwierig. Deshalb werden die neuen Medikamente mit den bispezifischen Antikörpern in Zukunft wahrscheinlich für solche Patienten sehr wichtig werden, aber das ist noch etwas früh. Normalerweise würde man eine Regabe von Platin-Etoposid versuchen. Das wäre die wichtigste Überlegung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Es kommt auf die Lokalisation, auf den Zeitabstand an. Man muss aber ganz klar sagen, es gibt keine formellen Daten dazu. Nach PACIFIC im NSCLC gibt es jetzt Datenanalysen, wie die Patienten behandelt werden. Das ist extrem heterogen. Ich persönlich würde die Zeiträume jetzt noch ein wenig anders sehen, als es Wilfried Eberhardt gerade gesagt hat, und würde da dieselben Abstände wie in der metastasierten Situation anlegen. Das heißt, manche sagen 90 Tage, manche sagen sechs Monate Therapiefreiheit, dann würde man eine Rechallenge machen. Gegebenenfalls, weil es dann

eine metastasierte Situation ist, würden wieder genau dieselben Kriterien wie für die Erstlinientherapie in der metastasierten Situation gelten. Prinzipiell würde das bedeuten, dass man eventuell wieder Durvalumab oder Atezolizumab wie in der metastasierten Situation bei Erstlinien einsetzt. Aber wie gesagt, es gibt dazu keine formellen Daten. Das hängt auch von dem klinischen Zustand des Patienten und von der Metastasierungslokalisation ab. Wenn es eine systemische Metastasierung ist, wo man nicht mit der Stereotaxie arbeiten kann, würde ich sagen, es gelten dieselben Kriterien wie in der Erstlinientherapie des SCLC in der metastasierten Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Herr Wörmann hat sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht, Frau Pitura, um die Zahlen ungefähr zu sagen: Wir rechnen mit dem mittleren Überleben von ungefähr acht Monaten, bestenfalls in der Zweitlinientherapie. Da ist leider wenig Spielraum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß vom GKV-SV, bitte.

Frau Groß: Ich habe eine Frage, die mit den Nebenwirkungen bzw. der Relevanz der Nebenwirkungen zusammenhängt, und zwar geht es um die Bedeutung des ECOG-Performance-Status in der Erkrankung. Im Gegensatz zum NSCLC wird in der Leitlinie nicht explizit darauf eingegangen, ob man die Therapie danach differenziert. Nun ist es bei der Studie ADRIATIC zumindest im EPAR dargestellt, Patientinnen mit ECOG-Performance-Status 1 scheinen weniger von der Therapie zu profitieren als diejenigen in einem guten Performance-Status, also ECOG 0. Meine Frage ist: Welche Rolle spielt das für Sie bei der Therapieentscheidung? Gibt es auch Patienten mit ECOG Performance-Status 2 in diesem Stadium? Ist es von Relevanz gerade für die, die vielleicht noch einen etwas schlechteren Allgemeinzustand haben? Welche Rolle spielt es dann bei der Therapieentscheidung? Die Empfehlung in der Leitlinie ist uneingeschränkt. Also alle Patienten sollen das in der Adjuvanz erhalten, und da wird nicht differenziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Groß. – Zuerst Herr Professor Griesinger, danach Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich will vielleicht noch einmal Anleihen beim NSCLC machen. Da gibt es Patienten im ECOG von 2 und 3 und ältere Patienten, die nicht chemotherapiefähig sind und die eine Atezolizumab-Therapie im Rahmen des IPSOS-Konzeptes bekommen, sodass man auch bei diesen schwerkranken Patienten sehr schön zeigen kann, dass erstens die Immunrezeptor-Inhibitor-Therapie anwendbar und diese zweitens nicht mit einem erhöhten Risiko verbunden ist. Es ist tatsächlich so, dass Patienten im ECOG 0/1 in die Strahlentherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom hineingehen. Das große Problem ist bei diesen Patienten nicht unbedingt die Pneumonitis, sondern die Ösophagitis. Die haben in der Regel ausgedehnte und insbesondere zentrale Tumoren, sodass auch bei den besten strahlentherapeutischen Techniken der Ösophagus eigentlich immer im Strahlenfeld ist.

Die Patienten können, gerade wenn sie hyperfraktioniert behandelt werden, was ein zunehmender Trend ist, wirklich massive Ösophagitiden bekommen, die dazu führen, dass die Patienten stationär aufgenommen, mit Morphin behandelt werden müssen usw., auch Gewicht abnehmen, parenteral ernährt werden müssen usw. Dann kann ein ECOG-0/1-Patient plötzlich einen ECOG von 2 oder 3 bekommen. Selbst bei diesen Patienten würden wir selbstverständlich, weil das eine reversible Nebenwirkung durch die Chemotherapie ist, nicht auf Durvalumab verzichten. Das heißt, auch bei schlechteren Patienten würden wir das

einsetzen, wohl wissend, dass diese Patienten erstens davon profitieren, zweitens kein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen haben.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur zwei Ergänzungen dazu: Beim ECOG ist zu beachten, dass wir hier zwischen ECOG aufgrund der Erkrankung und ECOG, wenn der Patient behandelt ist, differenzieren. Dadurch ändert sich das. Da die Patienten häufig sehr morbide ankommen, haben sie relativ häufig einen relativ hohen ECOG. Das wird unter der Therapie dann verbessert, wenn die Krankheit im Griff ist.

Zu den reinen Zahlen, zu dem, was Herr Griesinger sagte, ergänzend: Wenn ich es richtig gesehen hatte, die Abbruchraten im Placebo-Arm, im Kontrollarm sind auch über 10 Prozent. Das ist genau das, was Herr Griesinger besprochen hat. Es gibt eine Reihe von kranken Patienten, die die Therapie abbrechen, obwohl sie im Placebo-Arm waren. Im Verum-Arm waren es hier, glaube ich, 16,4 Prozent. Das ist eine relativ niedrige Erhöhung verglichen mit dem, was wir sonst kennen. Ich darf kurz daran erinnern, wir haben Nivo/Ipi damals beim HCC diskutiert. Da gab es eine Abbruchrate von 33 Prozent in der kombinierten Immuntherapie. Das ist eine andere Liga.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Groß, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, danke. Ich nehme jetzt mit, dass Sie bei einem höheren ECOG-Status nicht von vorne herein von Durvalumab absehen würden. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Heftiges Nicken – für das Protokoll –, weil wir das irgendwie verschriftlichen müssen, was hier passiert. Also genickt haben Herr Griesinger, Herr Wörmann und Herr Eberhardt. – Okay, jetzt haben wir Frau Müller von der KBV, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen: Eine ist eine reine Interessensfrage, und die andere geht an die AkdÄ, die sich in der Stellungnahme relativ ausführlich geäußert hat. Die Interessensfrage ist, weil häufig die Probleme mit Strahlentherapie erwähnt wurden, ob es schon die Möglichkeit gibt, die Bestrahlungsfelder dynamisch an die doch noch vorhandene Bewegung der Lunge anzupassen, oder ist das noch nicht so weit? Das interessiert mich nur, weil ich damit früher zu tun hatte. Ist das schon möglich oder noch nicht? Wissen Sie das? Herr Eberhardt meldet sich und Herr Wörmann auch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich sehe das, Frau Müller. – Herr Eberhardt und dann Herr Wörmann.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Frau Müller, da haben Sie absolut recht. Das liegt ein wenig daran, muss man sagen, welche Ausstattung das lokale Zentrum hat. Mit den Bestrahlungsgeräten, die direkt täglich zum Beispiel ein CT mitmachen können, wo Sie praktisch jeden Tag sehen können, wie der Tumor überhaupt noch im Feld liegt, können Sie tatsächlich solche Sachen machen. Das wird beim kleinzelligen Lungenkarzinom durchaus gemacht. Aber dazu müssen Sie die Patienten mit dem entsprechenden Gerät bestrahlen, und der lokale Strahlentherapeut muss so ein Gerät da stehen haben. Wir reden immer über Qualität im Gesundheitswesen, aber da muss ich sagen, ist die Qualität in Deutschland in unterschiedlichen Gegenden und Zentren sehr unterschiedlich. Da können Sie in der Praxis bei einem Strahlentherapeut sein, der so ein tolles Gerät mit der gleichzeitigen CT-Möglichkeit täglich hat, wo er dann umbestrahlen und das sozusagen für die Felder auch verhindern kann. Oder sie können an der Uni kleinlich sein und haben so eine tolle Maschine nicht. Das ist sehr unterschiedlich, sage ich jetzt ganz offen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Keine Ergänzung.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich hatte mich tatsächlich auch gemeldet. Ich würde dem Enthusiasmus bei dem Atemgating in der Situation des nicht-metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinoms etwas Wasser in den Wein schütten. In der Regel haben diese Patienten zentrale Tumoren. Da spielt das Atemgating eine untergeordnete Rolle. Das Atemgating spielt insbesondere dann eine Rolle, wenn Sie Patienten mit einer katastrophalen Lungenfunktion stereotaktisch bestrahlen, wo insbesondere periphere Herde besonders Ausschläge machen, was die Atmung angeht.

Klar, moderne Strahlengeräte sollte IMRT sein und es sollte von mir aus auch gewisse Gatingfunktionen haben, aber gerade in der Situation halte ich die Verminderung des Strahlenvolumens aufgrund der Atemgatingfunktion für limitiert. Was gemacht wird, wenn ich da richtig informiert bin – ich bin kein Strahlentherapeut, aber wir sind sehr eng mit den Strahlentherapeuten zusammen –, ist, dass eine Feldreduktion während der Strahlentherapie erfolgt, wenn die Tumoren kleiner werden. Es ist auch so, dass die Patienten zwar ein oder zwei Zyklen einer Chemotherapie vor Beginn der Strahlentherapie bekommen, und da sind die Tumoren in der Regel schon deutlich geschrumpft, sodass die Felder insgesamt kleiner werden. Das ist, glaube ich, der entscheidende Punkt, um Toxizität einzusparen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Frau Müller, jetzt die Frage an die AkdÄ.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, diese Info war sehr hilfreich für mich. Ich wollte die AkdÄ fragen, weil Sie sich auch sehr ausführlich geäußert haben, wie Sie hier die OS-Verlängerung im Vergleich zu den Nachteilen bei den spezifischen UE, bei den immunvermittelten UE sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Professor Wiedemann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ): Wir sind alle gemeinsam in der Arbeitsgruppe von der deutlichen Verlängerung des medianen Überlebens sehr beeindruckt. Angesichts der besonderen Progressions- und Rezidivneigung dieses kleinzelligen Bronchialkarzinoms, das wirklich ein völlig anderer Tumor ist als das durchschnittliche nichtkleinzellige Bronchialkarzinom. Wir haben nicht so große Bedenken wie das IQWiG, was die unerwünschten Wirkungen mit der Schlaflosigkeit angeht, was letztlich von einem unserer Mitglieder ausgedrückt wurde. Die Männer schlafen unter Durvalumab schlechter, aber insgesamt länger. Es ist wirklich aus unserer Sicht – die meisten von uns sind Kliniker – eine beeindruckende Verlängerung des Overall Survivals. Wir haben uns gemeinsam dazu entschlossen, für einen beträchtlichen Zusatznutzen zu plädieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wiedemann. – Frau Müller, ist das okay, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Nein, das ist sehr deutlich gewesen. Mir ging es um die Abwägung. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß vom GKV-SV, bitte.

Frau Groß: Ich habe noch eine Frage, die sich auf die Vortherapie bezieht. Es wurden in der Studie in der Regel vier Chemotherapiezyklen angewandt, es konnten aber auch weniger sein, und es war zu einem relevanten Anteil Carboplatin als Platinkomponente dabei. Meine Frage ist jetzt: Inwieweit entspricht es dem deutschen Versorgungskontext, dass es jetzt, sagen wir einmal, maximal vier Chemotherapiezyklen gab und dass auch Carboplatin eingesetzt wird? In der Leitlinie wird das Cisplatin ziemlich deutlich favorisiert. Meine Frage ist, inwieweit es mit der deutschen Versorgungsrealität vergleichbar ist.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Frank Griesinger sagt, die Frage Cis versus Carbo ist immer meine Frage, insofern wollte ich mich dazu sofort melden. In der Situation ist erst einmal die Frage drei oder vier. In der Versorgungsrealität, das hat Frank Griesinger vorhin gesagt, ist es so, dass die Patienten vorher meist schon einen oder sogar zwei Chemotherapiezyklen bekommen, damit die Tumoren etwas kleiner werden. Die Festlegung der Strahlenfelder, also die Strahlenplanung, über die Physiker dauert manchmal etwas länger, und um diese Zeit zu überbrücken, ist es so, dass man vorher meist einen Zyklus macht.

Jetzt liegt es daran, ob Sie eine hyperfraktionierte Strahlentherapie machen, also zweimal täglich eine, oder ob Sie eine normal fraktionierte Strahlentherapie machen und wie das am Zentrum für die simultane Gabe möglich ist. Bei der hyperfraktionierten haben Sie nur zwei Zyklen. Wenn Sie dann noch einen dritten Zyklus hintendran machen, wäre das der vierte. Das wird nicht so häufig gemacht. Da ist es tatsächlich so, dass man mit drei Zyklen hinkäme. Wenn das wirklich gut wirksame Zyklen sind, kommt man in der Regel mit drei Zyklen in der Situation hin.

Was man aber machen sollte, ist, man sollte tatsächlich Cisplatin nehmen. Es gibt Menschen, da werden die unterschiedlichen Onkologen sagen, ist der Cisplatin-fähig, ja/nein? Das Entscheidende ist letztlich unter dem Strich die Frage der Nierenfunktion und der Herzfunktion, um das festzulegen. Aber für die Wirksamkeit einer kurativen Chemostrahlentherapie ist normalerweise Cisplatin das Entscheidende. Zu dieser Fragestellung gibt es randomisierte Studien. Es gibt mittlerweile auch eine ganz interessante Untersuchung, die gerade im „European Journal of Cancer“ von den Holländern publiziert wurde, die der Meinung waren, dass man vielleicht doch eher auch das Carboplatin nehmen kann, sogar in der Kleinzellersituation, Limited Disease. Da habe ich das Editorial geschrieben. Da muss man vorsichtig sein.

Das Problem ist, Carboplatin ist mehr hämatotoxisch. Wenn man in der simultanen Chemostrahlentherapie dann noch Carboplatin anstatt Cisplatin nimmt, muss man starke Dosiskompromisse machen. Dadurch ist es so, dass man meistens schlechter wirksame Behandlungen bekommt. Warum sollte man das Cisplatin nicht nehmen? Deshalb spricht also vieles dafür. Wir sind in der Leitlinie auch relativ stringent gewesen, dass wir gesagt haben, hier sollte man bei Limited Disease auf jeden Fall Cisplatin nehmen. Da auf Carboplatin zu gehen, wird nur bei einzelnen Patienten sinnvoll sein, wenn man wirklich mit erheblichen Risiken rechnet, wenn man Cisplatin nimmt. Das zur Frage Cis versus Carbo. Wie gesagt, bitte daran denken, ob es hyperfraktioniert oder normal fraktionierte ist, weil das für die Länge der simultanen Chemostrahlentherapiephase entscheidend ist.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Es ist eigentlich alles gesagt worden. Vier Zyklen sind der Standard. Manchmal sind es nur drei Zyklen, wenn es hyperfraktioniert ist und wenn man mit dem zweiten Zyklus daneben schon anfängt. Ganz klar, Standard ist Cisplatin. Außerhalb von Essen gibt es aber hin und wieder auch mal Nephrotoxizität, sodass man mit Cisplatin anfängt und dann mit Carboplatin weitermachen muss. Es gibt Patienten, die Cisplatin nicht bekommen können, und da mag es auch Investigatoren oder Doktoren geben, die sagen, der hat ein so hohes Risiko, auf Cisplatin mit der Nephrotoxizität zu antworten, dann fange ich von vorne mit Carboplatin an. Ich würde sagen, die Carboplatin-Patienten, die in der Studie erstaunlich gut gelaufen sind, gibt es auch in Deutschland. Insofern entsprechen die der Behandlungsrealität, wenn die Empfehlungen nach wie vor ganz klar sind, beim nichtmetastasierten Kleinzeller Cisplatin prioritär einzusetzen.

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

Frau Groß: Vielen Dank für die Ausführungen. Meine Fragen sind beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Nein. Dann gebe ich Ihnen, Frau Specht, die Möglichkeit, ein kurzes Zwischenfazit zu ziehen, und danach gehen wir sofort in die nächste Anhörung.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank für die Möglichkeit, Herr Professor Hecken. Ich mache das an dieser Stelle wirklich ganz kurz. Wir haben ausreichend diskutiert. Aus unserer Sicht ist es wichtig, noch einmal hervorzuheben, wir haben hier einen wirklichen Durchbruch in dieser Therapie bei Patienten und Patientinnen mit sehr schlechter Prognose. Wir haben auch das Nebenwirkungsprofil ausreichend diskutiert und insgesamt festgestellt, dass es hier um ein bekanntes Nebenwirkungsprofil geht, das im klinischen Alltag gut adressierbar ist. Insbesondere die Strahlenpneumonitis haben wir auch ausführlich diskutiert. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht. Herzlichen Dank auch an die Kliniker. Ich glaube, wir sehen uns gleich alle noch einmal wieder. Damit beende ich diese Anhörung. Danke schön und bis gleich.

Schluss der Anhörung: 10:43 Uhr