

Mündliche Anhörung

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

hier: Durvalumab (D-1225)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Dezember 2025
von 10:45 Uhr bis 11:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht
Herr PD Dr. Schmidt-Bindert
Frau Fimm
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 Firma **Roche Pharma AG**:

Herr Dr. Schwaderer
Frau Dr. Steigèle

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

Frau Dr. Mall
Frau Dr. Luisoni

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

Frau Dr. Dauber
Herr Reimann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeOne Medicines Germany GmbH**:

Herr Dr. Rakebrandt
Frau Bauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Buchholz
Frau Glas

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

Frau Dr. Hindersin
Frau Schepers

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Zum zweiten Mal willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir fahren fort mit der zweiten Anhörung zu Durvalumab, jetzt NSCLC, neoadjuvante Behandlung, gefolgt von adjuvanter Behandlung. Das ist ein neues Anwendungsgebiet.

Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober dieses Jahres, zu der wir Stellungnahmen erhalten haben vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, als Fachgesellschaften von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme, als weitere pharmazeutische Unternehmer von MSD Sharp & Dohme, BeOne Medicines Germany, Roche Pharma, Amgen, Bristol-Myers Squibb und Boehringer Ingelheim sowie als Verbände vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss auch hier wegen des Wortprotokolls die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Herr PD Dr. Schmidt-Bindert, Frau Fimm 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 und Herr Professor Dr. Griesinger, für Roche Pharma Herr Dr. Schwaderer und Frau Dr. Steigèle, für MSD Sharp & Dohme Frau Mall und Frau Dr. Luisoni – Fragezeichen –, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Dauber und Herr Reimann, für BeOne Medicines Germany Herr Dr. Rakebrandt und Frau Bauer, für Amgen Frau Dr. Buchholz und Frau Glas, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Hindersin und Frau Schepers – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst wieder Ihnen, Frau Specht, das Wort, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank. An alle, die neu dazugestoßen sind, auch einen Guten Morgen! Da das Team an unserer Seite leicht verändert ist, stelle ich es gerne noch einmal vor: Wie gehabt sind Herr PD Dr. Schmid-Bindert und Frau Fimm aus dem Bereich Medizin und Herr Dr. Ebsen und ich aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung von AstraZeneca. Ich werde im Folgenden wieder auf drei Punkte eingehen, einmal kurz das Anwendungsgebiet beschreiben, weil es sich sehr von dem unterscheidet, was wir eben besprochen haben. Ich werde kurz die zugrunde liegende Zulassungsstudie AEGEAN beschreiben und auf die relevante zweckmäßige Vergleichstherapie für dieses Anwendungsgebiet und die daraus resultierende Evidenzlage eingehen.

Erst einmal zum Setting allgemein: In dieser Anhörung sprechen wir über die perioperative Behandlung mit Durvalumab beim resezierbaren, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, kurz NSCLC, bei Patienten und Patientinnen mit hohem Rezidivrisiko und ohne EGFR-Mutationen oder ALK-Translokationen. Die Therapie des NSCLC, wie schon häufig hier im Gremium besprochen, erfolgt stadienabhängig und unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Lungenfunktion und Komorbiditäten der Patienten und Patientinnen.

Die individuelle Prognose ist dabei insbesondere vom jeweiligen Krankheitsstadium bei Erstdiagnose abhängig, wobei etwa die Hälfte der NSCLC-Fälle erst im fortgeschrittenen Stadium, also Stadium IV, diagnostiziert wird. In den frühen und lokal fortgeschrittenen Stadien I bis III erfolgt die Therapie mit kurativem Anspruch. Trotz dieses kurativen Anspruchs findet sich dennoch ein hoher Teil an Patientinnen und Patienten, die im Laufe ihres Lebens

ein Rezidiv erleiden. Dabei ist das Risiko eines Rezidivs innerhalb der ersten drei Jahre besonders hoch. Durch die Hinzunahme der Hämotherapie als begleitende Therapie zu einer Operation konnte die Fünfjahresüberlebensrate jedoch nur geringfügig um etwa 5 Prozent verbessert werden.

Aussicht auf eine deutliche Verbesserung der Therapiesituation bei dem frühen NSCLC bot die Hinzunahme von Checkpoint-Inhibitoren wie zum Beispiel hier mit Durvalumab. Das hier relevante Regime in der perioperativen Therapiesituation umfasst Durvalumab in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie in der Neoadjuvanz, gefolgt von Durvalumab als Monotherapie in der Adjuvanz.

Ich möchte an dieser Stelle gerne etwas zum Wirkprinzip sagen: Die perioperative Gabe zielt darauf ab, bereits präoperativ das Tumorwachstum einzuschränken, die Ausbreitung von Mikrometastasen frühzeitig zu unterbinden und eine verstärkte Immunantwort gegen den Tumor zu induzieren. Durch die postoperative Fortführung der Immuncheckpoint-Blockade soll das Wiederauftreten der Erkrankung unterbunden und eine mögliche residuale mikroskopische Tumorlast reduziert und damit die Chance auf Heilung nach erfolgreicher Operation aufrechterhalten werden.

Ich möchte nun auf die zulassungsrelevante Studie und ihre Ergebnisse eingehen: Die zulassungsbegründende Studie war hier AEGEAN, eine globale doppelblinde Phase-III-Studie, die die perioperative Therapie mit Durvalumab gegenüber einer neoadjuvanten Chemotherapie gefolgt von Placebo in der Adjuvanz untersucht hat. In der AEGEAN-Studie selbst zeigte die perioperative Therapie mit Durvalumab eine signifikante und klinisch relevante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens im Vergleich zur Kontrolle. Es handelt sich hier um eine Risikoreduktion des EFS um 31 Prozent. Die zusätzliche präoperative Gabe von Durvalumab zur Chemotherapie hatte hierbei keinen negativen Einfluss auf die Durchführbarkeit und die Ergebnisse der Operation.

Bezüglich der Safety belegen die Daten, dass Durvalumab auch in diesem Anwendungsgebiet generell gut verträglich ist. Dies wurde auch bei der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bestätigt, die ebenfalls keinen Unterschied zur reinen Chemotherapie aufwies.

Nun komme ich zu meinem letzten Punkt, zu dem relevanten Aspekt der Nutzenbewertung, und möchte hier vor allem auf die Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie eingehen. Wie wir im Dossier dargelegt haben, wird die Entscheidung für eine perioperative Therapie, also neoadjuvant und adjuvant, bereits vor Therapiebeginn im Tumorboard getroffen. Dabei ist es wichtig, dass es keinen prädiktiven Marker gibt, der den Bedarf einer adjuvanten Fortführung der Immunonkologika bereits vor der Operation erkennen lässt. So beschreibt es im Übrigen auch die deutsche S3-Leitlinie. Insofern ist die perioperative Behandlung inzwischen ein eigenständiges Therapiekonzept, das gesondert bei der Krebstherapie betrachtet wird.

Pembrolizumab in der perioperativen Behandlung kommt hier ohne Einschränkung für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet infrage. Wir haben nun im G-BA-Beschluss vom 4. Dezember gesehen, dass auch im Verfahren zu Nivolumab, das ebenfalls in der perioperativen Anwendung bewertet wurde, Pembrolizumab als alleinige zweckmäßige Vergleichstherapie festgestellt wurde. Dieser Festsetzung folgen auch wir, weil es aus medizinischer Sicht der zutreffende Vergleich ist.

Weiterhin sind die Vorgaben zur Festsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu berücksichtigen. Danach ist für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Damit kommt im vorliegenden Verfahren aus unserer Sicht einzig Pembrolizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie infrage.

In diesem Kontext kurz zur Evidenzlage: Da keine direktvergleichende Studie zwischen Durvalumab und Pembrolizumab existiert, haben wir zur Einordnung einen indirekten

Vergleich nach Bucher zwischen Durvalumab und Pembrolizumab über den Brückenkomparator Placebo plus platinbasierte Chemotherapie im Dossier durchgeführt und vorgelegt. Unter Anerkennung der vom IQWiG benannten Unsicherheiten in Bezug auf die EGFR-Mutationen und ALK-Translokationen in der KEYNOTE-671-Studie stellt dieser Vergleich die bestverfügbare Evidenz dar, um einen Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zu adressieren.

Diese von uns vorgelegten indirekten Analysen zeigen numerische Vorteile in Bezug auf das Gesamtüberleben sowie die Sicherheit von Durvalumab, die jedoch nicht statistisch signifikant sind, sodass letztlich gegenüber der perioperativen Behandlung mit Pembrolizumab auch von uns formal kein Zusatznutzen abgeleitet wird.

Ich möchte zum Schluss noch einmal hervorheben: In der Gesamtschau wird den Patientinnen und Patienten in der kurativen Behandlungssituation mit Durvalumab als Teil der neuen perioperativen Behandlungsmöglichkeit eine Chance auf langfristige Tumorfreiheit bzw. Heilung ermöglicht. Durvalumab ist hierbei die einzige Therapieoption, die im resezierbaren, nicht resezierbaren und fortgeschrittenen bzw. metastasierten NSCLC sowie auch SCLC zugelassen ist und somit inzwischen ein besonders breites Indikationsspektrum im Lungenkarzinom aufweist. – An dieser Stelle bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit, und wir stehen gerne für Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht. Sie haben den indirekten Vergleich und die vom IQWiG adressierten Probleme aufgrund des hohen Anteils an Patienten mit unbekanntem EGFR- oder ALK-Status der Studie KEYNOTE 671 angesprochen, die für den vorgelegten, adjustierten indirekten Vergleich nicht geeignet ist. Jetzt die Frage an die Kliniker: Sie haben im Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen darauf hingewiesen, dass ein Unterschied zwischen den Studien vorliegt. Vor diesem Hintergrund wäre für uns interessant, wenn Sie ausführen könnten, welchen Einfluss aus Ihrer Sicht der Anteil an Patientinnen und Patienten mit unbekanntem EGFR- bzw. ALK-Status auf den Vergleich haben kann. Frau Specht hat gerade gesagt, dass sie daraus keine Vergleichbarkeit ableitbar sieht. Aber das hätten wir gerne auch aus Ihrer Sicht noch einmal erläutert. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Erst einmal grundsätzlich zum Thema Komparator: Wir machen in unseren Stellungnahmen immer deutlich, was der ganz aktuelle Stand ist. Das ist etwas anderes als das, was formal mit entsprechenden Vorlaufzeiten notwendig ist. Deshalb haben wir uns in unserer Stellungnahme dieses Mal hinausgewagt und die ESMO-Bewertung für alle drei zugelassenen Antikörper-Immunkontroll-Inhibitoren aufgeführt. Dabei kommt in den jeweiligen Auswertungen der Studien, was den klinischen Vergleich zum jeweiligen Komparator angeht, immer die Note A heraus, also die relativ höchste Bewertung, die beim kurativen Potenzial möglich ist. Das ist nicht der indirekte Vergleich, den Sie gemacht haben, sondern das ist das, wovon wir als Kliniker ausgehen. Das heißt, im Moment sehen wir eine hohe Vergleichbarkeit der Ergebnisse.

Wenn man sich die Daten im Einzelnen anschaut, wenn Sie sehen, wie in den jeweiligen Studien beim ereignisfreien Überleben die Daten für die jeweiligen Arzneimittel aussehen, dann sind die sehr vergleichbar, auch was die absoluten Zahlen angeht, nicht nur die relativen Unterschiede.

Grundsätzlich sehen wir einen Punkt bezüglich der EGFR- und ALK-Expression, insbesondere was EGFR angeht, weil der Eindruck besteht, dass Patienten mit diesen Mutationen schlechter auf Immuntherapie ansprechen und dass der relative Gewinn, gerade im metastasierten Stadium, geringer ist. Trotzdem bleibt es dabei, dass wir maximal 12 bis 15 Prozent unserer Patienten mit diesen Aberrationen sehen. Das heißt, der relativ viel größere Teil, auch bei Nichtbestimmung, ist vermutlich ohne diese Mutationen.

Mit diesen Schwächen in der Analyse haben wir uns entschieden zu sagen, wir sehen im Moment keinen Unterschied. Wenn Sie es direkt hören wollen, auch für das Protokoll: Selbstverständlich richten wir uns bei gleicher Wirksamkeit nach dem Gebot der Wirtschaftlichkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. Das beruhigt mich und die Versichertengemeinschaft insgesamt. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Der Anteil der EGFR und ALK ist vermutlich nicht mehr als 10, 12 Prozent. Das betrifft die Adenokarzinome. Wir sehen auch, dass die Plattenepithelkarzinome in den neoadjuvanten Studien häufiger sind als in der metastasierten Situation. Insofern ist es ein kleiner Anteil von maximal 5 oder 6 Prozent der Patienten auf alle gerechnet. Insofern, glaube ich, ist die Unsicherheit, die dadurch hervorgerufen wird, in Anbetracht der Anzahl der Patienten eher als gering einzuschätzen.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das Meiste ist gesagt worden. Ich will nur sagen: Es ist so, dass wir gerne die Patienten mit EGFR und ALK aus so einer Behandlung herausnehmen würden. Das liegt aber lokal daran, wie schnell über die interventionelle Pneumologie und über die Pathologie die nNGM-Daten zur Verfügung gestellt werden. Das kann beim individuellen Patienten etwas unterschiedlich sein. Aber wie gesagt, unser Ziel ist es, möglichst bei vielen Patienten mit Nachweis des Status von EGFR und ALK die Entscheidung zu treffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Wer hat Fragen? – Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine Rückfrage an die Kliniker. Herr Wörmann hat gesagt, dass 12 bis 15 Prozent die EGFR-Mutationen haben. Herr Griesinger hat danach gesagt, EGFR und ALK. Könnten Sie ausführen, wie viele die ALK-Translokationspersonen ungefähr sind?

Ich habe noch eine weitere Frage: Wenn Sie Patienten mit einer EGFR-Mutation oder ALK-Translokation haben, würden Sie die zielgerichtete Therapie einsetzen und die über den Immuncheckpoint bevorzugen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. – Herr Wörmann und Herr Griesinger haben sich gemeldet. Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zur Erklärung: Die Zahlen, die ich eben nannte, kamen aus der metastasierten Situation, weil ich dort den Vergleich bezüglich der Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren abgeleitet habe. Wir können es nur dort am besten erheben, ob die gut ansprechen. Diese Diskussion, die ich eben hatte, dass möglicherweise bei diesen Aberrationen Immuncheckpoint-Inhibitoren keine zusätzliche Wirksamkeit haben, kommen aus dieser Gruppe von Patienten und nicht aus der zum Beispiel adjuvanten Situation, wo wir eine andere Situation haben. Da passen die Daten von Herrn Griesinger, der soeben sagte, weil das Kollektiv dann kleiner ist, ist es eine andere Gruppe von Patienten. Ich glaube, bei ALK liegen wir bei 2 bis 3 Prozent nach CRISP? Das sind die Zahlen, die wir jetzt zusammen haben.

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

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Genau. 2 bis 3 Prozent in der metastasierten Situation. Wir wissen nicht genau, ob das wirklich auch in der nicht-metastasierten Situation ähnlich ist. Nach meinem Empfinden ist es immer ein wenig niedriger, aber es gibt auch Daten, die sagen, die Inzidenz ist gleich. Aber wenn Sie es auf die Adenokarzinome berechnen, kommen Sie, wenn Sie die 12 Prozent rechnen, auf 6 Prozent EGF und dann noch 3 Prozent ALK. Dann sind Sie bei 6 oder 7 Prozent für die Adenokarzinome. Beim Plattenepithelkarzinom ist eine EGF-Rezeptoralteration extrem selten. Das sind sicherlich unter 2 Prozent. Für ALK ist es noch viel niedriger.

Was die Behandlung angeht: Ja, wir würden einen EGF-mutierten oder einen ALK-translozierten Patienten nicht mit Checkpoint-Inhibitoren behandeln. Die würden wir aus dieser Therapie herausnehmen und momentan adjuvant mit entsprechenden Tyrosinkinaseinhibitoren nach der ADAURA-Studie und nach der ALINA-Studie behandeln.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Kurz zur Ergänzung: Man würde mit Recht fragen, wenn die Patienten EGFR-mutiert sind oder eine ALK- Translokation haben, haben die zwar keinen Benefit, aber man könnte es im Prinzip machen, weil es auch in den Studien zum Teil gemacht worden ist. Das sehen wir, wenn wir an den individuellen Patienten denken, etwas anders. Erstens ist es so, dass wenn die Patienten, die eine EGFR- oder ALK-Translokation haben, mit einer Substanz behandelt werden, die ihnen eigentlich keinen Benefit bringt, nämlich mit einem Checkpoint-Inhibitor, dann haben die eher ein Risiko, dass die vielleicht eine Nebenwirkung bekommen und die Therapie möglicherweise unterbrochen oder abgebrochen werden muss oder möglicherweise perioperative Probleme entstehen. Das heißt, wir würden die eher einem Risiko aussetzen.

Ziel sollte es sein, wenn es irgendwie geht, solche Patienten aus der Entscheidungsfindung herauszubekommen. Es wäre unser persönliches Ziel, dass wir eine individuelle Entscheidung treffen können, dass die Patienten nicht unbedingt eine Checkpoint-Inhibitor-Therapie brauchen.

Wie wir gehört haben, würden wir eher den Tyrosinkinaseinhibitor oder Kinaseinhibitor nehmen. Auch da ist es so, dass wenn man zum Beispiel Osimertinib geben würde und man vorher schon den Checkpoint-Inhibitor gegeben hat, dass möglicherweise toxische Interaktionen auftreten können. Das wäre ein weiteres Argument, dahin zu kommen, dass wir möglichst für alle Patienten relativ frühzeitig wissen, ob sie eine EGFR-Mutation oder eine ALK-Translokation haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Broicher, ist die Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

Herr Broicher: Das ist beantwortet, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Griesinger hat sich noch einmal gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich wollte nur kurz hinzufügen: Die Wichtigkeit der Testung in den frühen Stadien wird durch die Leitlinienempfehlungen unterstrichen, dass wir auf EGF und ALK und PD-L1 als Mindestmaß testen. Im integrierten Versorgungsvertrag bei nNGM sind jetzt auch umfassende Testungen enthalten. Es ist klarer Standard, auch diese Patienten zu testen und sie damit möglichst in dem hervorragenden deutschen Gesundheitssystem, das wir immer noch haben, vor Beginn der neoadjuvanten Therapie identifiziert zu haben, wenn sie eine Treibermutation haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Noch einmal die Frage an Herrn Broicher: Ist sie beantwortet?

Herr Broicher: Ja, sie ist beantwortet. Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Frau Specht, ich gebe Ihnen noch einmal das Wort für ein kurzes Zwischenfazit, bevor wir zur dritten Anhörung übergehen. Bitte schön, Frau Specht.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Wir haben der Diskussion nicht mehr viel hinzuzufügen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Damit können wir diese Anhörung beenden. Jetzt verlassen uns einige, weil wir zur Blase übergehen. Denjenigen, die jetzt

weggehen, herzlichen Dank und eine schöne Adventszeit. Frohe Weihnachten, und nächstes Jahr sehen wir uns wieder. Alles Gute und bis zum nächsten Mal. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:09 Uhr