



Mündliche Anhörung

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

hier: (Durvalumab (D-1227))

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Dezember 2025
von 11:28 Uhr bis 12:14 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Herr Dr. Schefzyk

Frau Dr. Thilo

Frau Hülsmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)**:

Frau Prof. Dr. von Amsberg

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Prof. Dr. Grünwald

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Gimmy

Frau Kadow

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

Herr Grötzinger

Frau Popfinger

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

Herr Dr. Felder

Frau Yah

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:28 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zur dritten Anhörung in Sachen Durvalumab aus der Bündelung. Wir sprechen jetzt über das neue Anwendungsgebiet resezierbares muskelinvasives Blasenkarzinom, neoadjuvante gefolgt von adjuvanter Behandlung nach radikaler Zystektomie.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf fußende Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Oktober dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen dazu von AstraZeneca als pharmazeutischem Unternehmer erhalten. Es gibt eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Stellungnahmen abgegeben: Astellas Pharma, Bristol-Myers Squibb und MSD Sharp & Dohme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch hier ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Herr Dr. Schefzyk, Frau Dr. Thilo und Frau Hülsmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Frau Professor Dr. von Amsberg und Herr Professor Dr. Grimm, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Grünwald und Herr Professor Dr. Wörmann, für MSD Sharp & Dohme Frau Gimmy und Frau Kadow, für Bristol-Myers Squibb Herr Grötzing und Frau Popfinger, für Astellas Pharma Herr Dr. Felder und Frau Yah 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 dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Frau Specht, Sie haben das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Ich habe wieder das Vergnügen. Herzlichen Dank noch einmal und von unserer Seite an alle, die jetzt neu dazu gestoßen sind, guten Tag. Wie Sie angemerkt haben, Herr Professor Hecken, das Team an meiner Seite ist jetzt verändert, weil wir hier in einer anderen Indikation als dem Lungenkarzinom sind. Ich habe Herrn Dr. Schefzyk und Frau Dr. Thilo aus dem Bereich Medizin mitgebracht, und Frau Hülsmann und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

Bevor wir zu den spezifischen Aspekten der Nutzenbewertung kommen, das sind in dieser Indikation einige, möchte ich gerne auf die Therapiesituation als solche eingehen. Wir sprechen in dieser Anhörung über Durvalumab in der perioperativen Behandlung des resezierbaren, muskelinvasiven Harnblasenkarzinoms, kurz MIBC. Das MIBC stellt eine besondere therapeutische Situation dar; denn wir sprechen über ein kuratives Setting. Hier liegt ein sehr hoher medizinischer Bedarf vor.

Durvalumab in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie stellt nun den ersten, neu zugelassenen, perioperativen Therapieansatz dar, der zudem bereits in Leitlinien als klare Therapieempfehlung aufgenommen ist. Basis dieser Empfehlungen sind die bedeutenden Ergebnisse der Zulassungsstudie NIAGARA, in der erstmals ein signifikanter und klinisch relevanter Gesamtüberlebensvorteil mit einer Hazard Ratio von 0,75 gezeigt werden konnte. Zudem führt das perioperative Regime mit Durvalumab zu einer signifikanten Verlängerung des ereignisfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,68.

Die ESMO bewertet die Studiendaten zu NIAGARA mit dem höchsten Bewertungsgrad auf der Magnitude of Clinical Benefit Scale, was einer substanziellen Verbesserung in einer kurativen Therapiesituation entspricht. Um die Bedeutung dieser Ergebnisse einzuordnen, würde ich gerne das Therapiesetting genauer beschreiben: Die Patienten und Patientinnen mit

muskelinvasiven Harnblasenkarzinomen werden einer radikalen Zystektomie unterzogen. Das bedeutet, dass die Harnblase sowie die anliegenden Strukturen herausoperiert werden. Diese Operation wird mit kurativer Intention durchgeführt. Die Patienten und Patientinnen haben eine Chance auf Heilung. Die radikale Zystektomie ist jedoch für die Patienten und Patientinnen ein stark belastender Eingriff, der mit vielen Morbiditäten und nachhaltigen Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht.

Trotz der kurativen Operation besteht weiterhin ein hohes Rezidivrisiko, das mit Tumorstadium und dem Resektionsergebnis steigt und folgend auch das Gesamtüberleben in dieser Indikation beeinflusst. Bei 40 bis 50 Prozent der Patienten und Patientinnen treten dann die Rezidive auf. Das Rezidiv bedeutet automatisch einen Übergang in das metastasierte Blasenkarzinom und damit in ein rein palliatives Therapiesetting. Das relative Fünfjahresüberleben beträgt in der metastasierten Situation lediglich 13 Prozent.

Ich komme im Folgenden auf drei spezifische Aspekte der Nutzenbewertung zu sprechen, als erstes zur Einordnung der Ergebnisse zum Gesamtüberleben, dann möchte ich gerne auf die Subgruppeneffekte der Lebensqualität und als drittes auf das Nebenwirkungsprofil eingehen und die von uns neu vorgelegten Daten detaillierter beschreiben.

Als erstes zum Gesamtüberleben: Die Ergebnisse zum Gesamtüberleben wurden in der Nutzenbewertung des IQWiG nicht berücksichtigt. Das IQWiG stellt die Interpretierbarkeit dieser Ergebnisse infrage, da die eingesetzten Folgetherapien nur unzureichend den aktuellen Versorgungsstandard abbilden. Insbesondere wird der geringe Einsatz von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab-Vedotin als erste Folgetherapie im Anschluss an das NIAGARA-Regime kritisiert. Hierzu möchte ich Ihnen zwei Daten mitgeben: Die Zulassung für Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab-Vedotin wurde Ende August 2024 erteilt. Der für die Nutzenbewertung relevante Datenschnitt der NIAGARA-Studie erfolgte Ende April 2024 und damit deutlich vor der Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Enfortumab-Vedotin.

Es besteht somit ein zeitlicher Konflikt, der unmöglich im Rahmen der frühen Nutzenbewertung aufzulösen ist. Ich möchte noch einmal betonen, dass die Kombination von Pembrolizumab mit Enfortumab-Vedotin zu keinem Zeitpunkt während der NIAGARA-Studie Versorgungsstandard war. Den positiven Umstand der Therapiedynamik und die zukünftigen therapeutischen Fortschritte kann man in den klinischen Studien naturgemäß nicht abbilden. Eine Folgebehandlung mit Pembrolizumab/Enfortumab-Vedotin war nur über eine Teilnahme an der Studie-EV302 möglich gewesen. Da in dieser Studie die Immunonkologika explizit als Vortherapie ausgeschlossen waren, wäre diese Option wiederum nur für die ausgewählten Patienten und Patientinnen im Kontrollarm infrage gekommen, sofern diese die notwendigen Einschlusskriterien erfüllt hätten.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, dass die in der NIAGARA-Studie dargestellten Folgetherapien den im Studienzeitraum gültigen Leitlinien und Therapiestandards entsprechen und für die deutsche Versorgungslandschaft repräsentativ waren. Die Folgetherapien waren in ihrer Frequenz und vor dem Hintergrund der jeweiligen Studienintervention ausbalanciert, sodass ein verzerrender Einfluss auf den relativen Effekt zum Gesamtüberleben ausgeschlossen werden kann.

In der Gesamtschau ist das Ergebnis zum Gesamtüberleben aus unserer Sicht vollumfänglich für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Ich möchte noch einmal betonen, dass mit der NIAGARA-Studie erstmalig für diese besondere Therapiesituation des MIBC ein signifikanter und klinisch relevanter Gesamtüberlebensvorteil gezeigt wurde, der insgesamt mit einem beträchtlichen Zusatznutzen zu bewerten ist.

Ich komme zum zweiten spezifischen Aspekt der Nutzenbewertung, zu den Subgruppeneffekten in der Lebensqualität: Hier leitet das IQWiG in seinem Bericht für die patientenberichteten Endpunkte Rollenfunktion und soziale Funktion aufgrund der

Effektmodifikation einen statistisch signifikanten Nachteil für Durvalumab ab, und zwar nur für die Subgruppe der Frauen. Wichtig ist, der Frauenanteil in der NIAGARA-Studie war mit nur 18 Prozent gering und ist zudem repräsentativ für die Zielpopulation in diesem Anwendungsgebiet.

Nach unserer Bewertung liegt keine klinische Rationale für einen geschlechterspezifischen Effekt auf die Lebensqualität unter Durvalumab vor. Darüber hinaus zeigt sich weder in anderen Endpunkten der NIAGARA-Studie noch in Durvalumab-Studien anderer Indikationen ein vergleichbarer geschlechtsspezifischer Effekt. Die Subgruppenunterschiede in diesen beiden Skalen Rollen und soziale Funktionen sind somit aus unserer Sicht nicht fazitrelevant. Insbesondere dürfen diese vor allem nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens in der Gesamtpopulation führen, in der unter Berücksichtigung des kurativen Ansatzes der Therapie eine Verbesserung im EFS und OS mit jeweils beträchtlichem Ausmaß gezeigt wurde.

Ich komme zu meinem dritten Punkt, dem Nebenwirkungsprofil: Mit der Stellungnahme hat AstraZeneca neue Analysen zur Sicherheit vorgelegt, die nun der IQWiG-Methodik entsprechen und eine vollumfängliche Interpretation der Verträglichkeit ermöglichen. Diese neu vorgelegten Daten bestätigen das von Durvalumab bekannte therapeutisch gut handhabbare Sicherheitsprofil. Insgesamt wurden keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Lediglich für die Gesamtraten der schweren und der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse von speziellem Interesse zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede zu Ungunsten von Durvalumab, die jedoch ausschließlich auf die bekannten immunvermittelten unerwünschten Ereignisse zurückzuführen sind. Die immunvermittelten Nebenwirkungen sind aus der langjährigen Anwendung von Durvalumab bereits bekannt und gut handhabbar. Auch das haben wir in den zwei vorangegangenen Anhörungen bereits besprochen.

Weiterhin ist aus den Daten ersichtlich, dass auf einzelne Group Terms bzw. Preferred Terms bezogen nur wenige Patienten und Patientinnen in der NIAGARA-Studie ein schweres oder schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis von speziellem Interesse erfahren haben. Die Frequenzen liegen hier im unteren einstelligen Bereich.

Die vorgelegten neuen Sicherheitsanalysen sind vollumfänglich für die Nutzenbewertung heranzuziehen und stellen aus unserer Sicht den beträchtlichen Zusatznutzen auf der Basis der klinisch relevanten Wirksamkeitsvorteile unter Durvalumab nicht infrage.

Zum Schluss möchte ich noch einmal betonen: Das Gesamtüberleben in der vorliegenden Therapiesituation ist grundlegend ein klinisch bedeutsamer und therapieentscheidender Endpunkt. Ebenso ist der Endpunkt für die Patienten und Patientinnen von höchster Relevanz, insbesondere von dem Hintergrund der schlechten Krankheitsprognose. Die NIAGARA-Studie ist die erste Studie im MIBC, mit der eine signifikante Verlängerung des ereignisfreien Überlebens und des Gesamtüberlebens erreicht werden konnte. Durch die Therapie mit Durvalumab konnte für mehr Patienten und Patientinnen die Chance auf Kuration aufrechterhalten werden. Eine Herabstufung dieser Vorteile durch Subgruppenergebnisse in der Lebensqualität ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht.

Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard verbessert die Kombination aus Durvalumab und Chemotherapie das Behandlungsergebnis bei gleichzeitig vergleichbarer Lebensqualität und gut handhabbarer Verträglichkeit. Durvalumab deckt somit den medizinischen Bedarf und ist eine bedeutsame therapeutische Option für Patienten und Patientinnen mit MIBC. In der Gesamtschau der Ergebnisse zum ereignisfreien Überleben und Gesamtüberleben und unter Berücksichtigung der Sicherheitsdaten ergibt sich aus unserer Sicht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Herzlichen Dank an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit, und gerne stehen wir wieder für Fragen und die Diskussionen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. – Ich möchte mit dem ersten Punkt beginnen, den Sie adressiert haben. Das ist die Problematik der

Folgetherapien. Frage an die Kliniker: Sie weisen in Ihrer Stellungnahme darauf hin, dass für Sie unklar sei, auf welcher Basis das IQWiG Folgetherapien als adäquat bzw. inadäquat im Hinblick auf die hiesige Versorgungssituation bewertet habe. Sie schreiben, dass sich die Rezidivtherapie nach individuellen Risikomerkmale und dem allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten richte und die Studie daher aus Ihrer Sicht die Breite und reelle und reale Versorgungssituation in der Bundesrepublik abbilde. Vor diesem Hintergrund wären wir dankbar, wenn Sie uns vertieft erläutern könnten, welche Therapieoptionen im klinischen Alltag in der ersten Folgetherapie eine Rolle spielen und nach welchen Kriterien die Therapieentscheidung erfolgt, weil das ein wesentlicher Punkt für die Bewertung ist. Herr Professor Wörmann, Sie haben als erster die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beginne mit dem Allgemeinen, warum wir uns relativ kritisch geäußert haben. Enfortumab-Vedotin in der Kombination mit der Immuntherapie hat auf dem damaligen Vortrag beim ASCO Standing Ovations bekommen, weil alle so begeistert waren, dass sich die Prognose der Patienten mit metastasierter Erkrankung fast dramatisch verbessert hatte. Dann hat es über die nächsten sechs bis zwölf Monate Einzelvereinbarungen mit dem Medizinischen Dienst gegeben, wann und unter welchen Umständen mit standardisierten Anträgen diese Therapien den Patienten zur Verfügung gestellt werden.

Das im Rahmen einer solchen Nutzbewertung zu standardisieren, finden wir schwierig. Das ist selbst in Deutschland zu der Zeit und in dieser Zeit ein ganz heterogenes Bild gewesen, speziell unter formalem Gesichtspunkt, aber auch unter den Bedingungen der Zulassungen. Deshalb haben wir relativ sensibel reagiert, wenn das als neuer Standard für alle Präparate, die wir haben, eingeführt wird. Wenn wir eine sich sehr schnell entwickelnde Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie in der fortgeschrittenen Situation haben, haben wir Schwierigkeiten, das in irgendeiner Weise zu standardisieren. Wir halten das grundsätzlich für sinnvoll, aber ich glaube, das ginge nur Real World Evidence mit einer Verlaufszeit von mindestens fünf Jahren, um das wirklich beurteilen zu können. Deshalb haben wir ein wenig rigoros reagiert.

Frau von Amsberg und Herr Grimm dürfen jetzt in die Details gehen, aber das war die Grundüberlegung, die wir dabei hatten, auch weil wir in den letzten anderthalb Jahren durch diese Diskussion so geprägt waren, weil wir dachten, wir müssen das so machen. Wir waren auch sehr dankbar, dass uns das Kompetenzzentrum unterstützt hat, aber von einem Standard konnten wir nicht reden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGU): Ich kann Herrn Wörmann nur beipflichten. Ich glaube, dass, was am Anfang gesagt wurde, ist, dass wir mit unseren Patienten in einer kurativen Situation sind. Das heißt, wir wollen nicht wie in einer Palliativtherapie, was das Gesamtüberleben angeht, zwingend die Folgetherapien als Voraussetzung sehen. Das ist, denke ich, etwas, was in der Bewertung unter den Tisch fällt, weil das Hauptbestreben ist, unsere Patientinnen und Patienten zu heilen. Das spiegelt sich im ereignisfreien Überleben wider, weil wir da den Vorteil haben. Keiner möchte ein Rezidiv bekommen. Das ist das Wesen der Erkrankung. Es ist schade, dass dem hier für mein Empfinden so wenig Rechnung getragen worden ist, weil wir nicht bis in die Palliation, sondern das vorher irgendwie unter Kontrolle bringen wollen.

Man muss sagen, im nächsten Schritt sind die Palliativtherapien ein wichtiger Aspekt. Allerdings muss man sagen, auch da wissen wir im Moment noch nicht, wie das nach perioperativen Konzepten, wo bereits Immuntherapeutika verankert sind, dann in der Erstlinie zu werten ist, ob wir ohne Weiteres sagen können, dann darf eine erneute Checkpoint-Inhibitor-Kombination folgen oder nicht, sodass das insgesamt ein extrem heterogenes Feld ist, in dem es aus meiner Sicht keine Studien gibt, die das im Detail aktuell beantworten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau von Amsberg. – Herr Professor Grünwald, Herr Professor Grimm und Frau Nink vom IQWiG haben sich gemeldet. Herr Grünwald, bitte.

Herr Prof. Dr. Grünwald (DGHO): Ich wollte hier einhaken, weil ich denke, die Problematik in der Folgetherapie ist so, dass wir keine Standards haben. Die Folgetherapie ist patientenindividuell und reicht von einer vielleicht nochmaligen Operation über eine Strahlentherapie bis hin zu einer medikamentösen Therapie. Es gibt nicht den Standard, sondern es gibt verschiedene Möglichkeiten in der Behandlung, die man schlicht und ergreifend nicht standardisieren kann. Das ist, glaube ich, der Punkt, den ich sehe, der sehr problematisch ist, wenn man das einfordert, weil nicht jeder der Kandidaten oder derjenigen, die progredient sind und rezidivieren, eine weitere Systemtherapie benötigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grünwald. – Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): In Ergänzung dazu: Wir haben mit Herrn Niegisch aus Düsseldorf zusammen eine Analyse gemacht, was mit Patienten passiert, die im metastasierten Setting sind, und haben festgestellt, dass ein großer Teil keine Therapie mehr bekommt. Patienten nach neoadjuvanter Therapie oder Patienten, die eine relativ intensive Chemotherapie gehabt haben, die mit einem Urothelkarzinom in den Progress kommen, sind häufig nicht mehr therapiefähig. Das ändert nichts daran, dass grundsätzlich der Standard im metastasierten Setting Enfortumab-Vedotin in der Firstline ist. Das haben wir hier auch an anderer Stelle diskutiert. Davon wollen wir, glaube ich, auch nicht abrücken.

Trotzdem ist es hier eine besondere Situation nach einer kurativ intendierten Chemotherapie. Es kommt darauf an, ob die früh rezidivieren, spät rezidivieren. Letztlich ist es doch am Ende eine individuelle Entscheidung, um die es hier geht. Hinzu kommt: Wenn wir alle, die wir hier sind, EV/Pembro als Standard ansehen, dauert es in der Regel eine Zeit, bis es deutschlandweit – Sie fragen immer nach der Versorgungsrealität – adaptiert ist.

Ich habe vor Kurzem von einem der Vertreter eine Zahl gehört, die mit den Zahlen, die sie absetzen, immer unzufrieden sind. Es ist gesagt worden, dass etwa 40 Prozent der Patienten im Firstline-Setting EV/Pembro bekommen. Das lässt noch außen vor, dass wir hier Patienten haben, die vorher eine Chemotherapie hatten. Wenn die ein frühes Rezidiv haben und rasch in den Progress kommen, werden viele sicherlich nicht mehr therapiefähig sein; denn wir reden hier von überwiegend sehr alten, multimorbiden Patienten. Das ist nun einmal das Kollektiv der Urothelkarzinom-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Grimm. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich wollte auch etwas zu dem Thema Folgetherapien nachfragen bzw. das ein wenig einordnen, was unsere Bewertung betrifft. Vielleicht nur kurz zu der Anmerkung von Frau von Amsberg: Wir haben diesen Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes in der Bewertung herangezogen. Das ist auch der Endpunkt, auf den wir nachher maßgeblich unsere Zusatznutzenableitung gestützt haben.

Was die Folgetherapien betrifft: Warum beschäftigen wir uns so intensiv damit? Es ist so, dass die Folgetherapien unmittelbare Auswirkungen auf alle Endpunkte haben, die über das Behandlungsende hinaus beobachtet werden, insbesondere auf das Gesamtüberleben. Es geht nicht darum zu sagen, das hätte in der Studie anders gemacht werden müssen. Wie wir alle festgestellt haben, ist die Studie 2018 gestartet, Enfortumab-Vedotin in der Kombination mit Pembrolizumab war, ich habe es aus der Anhörung mitgenommen, seit Oktober 2023 oder erst 2024 verfügbar. Für diese Studiensituation stand das erst einmal so nicht zur Verfügung.

Aber es geht uns letztlich darum, dass wir jetzt Aussagen für die Versorgungssituation heute treffen müssen. Ich habe das so verstanden, dass im Prinzip Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab, wie es in verschiedenen Anhörungen schon diskutiert wurde, zu der

Bewertung selbst auch von Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab, dass das die Erstlinientherapie im metastasierten Stadium ist und die erste wäre hier die erste Folgetherapie, wenn eine systemische Therapie angezeigt ist. Wir würden auch nicht davon ausgehen, dass alle Patientinnen und Patienten eine systemische Folgetherapie benötigen.

Wir sehen, dass ungefähr 45 Prozent der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 58 Prozent der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm, bei denen der kurative Therapieansatz gescheitert war, eine Folgetherapie bekommen haben. Die Frage ist: Führt Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab dazu, dass heute mehr Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie in der Erstlinie des metastasierten Stadiums bekommen? Es ist angedeutet worden: Was bedeutet das für die Patienten im Interventionsarm? Wir haben die Situation, dass die Patientinnen und Patienten im Interventionsarm bereits einen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben, die im Vergleichsarm aber nicht. Es ist letztlich so, dass hier ungefähr nur ein Viertel der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm in der ersten Folgetherapie einen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen hat. – Das sind meine Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Wer möchte von den Klinikern etwas dazu sagen? – Herr Grünwald und Frau von Amsberg haben sich gemeldet. Herr Grünwald, bitte.

Herr Prof. Dr. Grünwald (DGHO): Ich kann Ihre Frage verstehen. Inwieweit übertragen sich die Ergebnisse der Studie in einen Alltag, der ein anderer ist? Aber ich glaube, der Punkt ist der, mit EVP können Sie Patienten nicht heilen. Das ist und bleibt eine Palliativtherapie. Auch wenn Sie diesen Zuwachs in dem medianen Gesamtüberleben, den wir gesehen haben, irgendwie hier einbudgetieren, ich glaube, am Ende ist es so, dass die Patienten trotzdem an der Erkrankung sterben. Hier in der Konstellation geht es darum, Kuration zu erreichen. Ich denke, in dem Moment, in dem der Tumor wieder auftritt, hat das Therapieprinzip, das danach folgt, versagt. Natürlich hat das irgendwo Einfluss, aber ich glaube nicht, dass das so stark verfälscht, dass man das Ganze infrage stellen muss. Wir haben klinischerseits ähnliche Fragen, die man nicht klar beantworten kann. Aber ich würde die Verzerrung nicht so stark gewichten, ehrlich gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grünwald. – Frau von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGU): Ich würde in dem Kontext, um Ihre Frage zu beantworten, ob das irgendetwas verändert hat, diese Studie von Günter Niegisch und Marc-Oliver Grimm aufgreifen wollen. Das war über die Krankenkassen abgefragt und hat gezeigt, dass die Hälfte der Patienten, sprich: jeder zweite Patient in Deutschland, der eine Systemtherapie in der Erstlinie braucht, diese nicht bekommt – aus welchen Gründen auch immer.

Das liegt sicher zum Teil daran, dass die Patienten älter sind, dass sie häufig frail und damit nur eingeschränkt Kombinationstherapie-geeignet sind. Patienten, die eine perioperative Behandlung bekommen, Neoadjuvant ist Standard in Deutschland, haben möglicherweise in einem höheren Maße eine gewisse Urbelastung durch die Therapie, sodass das schwer einschätzbar ist. Mir wären keine Daten bewusst, ob die Zahl der in der Erstlinie behandelten Patienten durch die Einführung von Enfortumab-Vedotin und Pembrolizumab signifikant nach oben gegangen ist.

Man muss sagen, für manche Versorger in der Peripherie bringt diese Kombination Herausforderungen mit sich, weil das Nebenwirkungsmanagement und die lange Therapiedauer für die nicht an Zentren in Behandlung befindlichen Patienten durchaus eine Herausforderung sein können. Meines Wissens gibt es immer noch etliche Patienten, die nicht mit EVP starten können. Aber das kann ich leider nicht mit Zahlen belegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor von Amsberg. – Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Es mangelt schlichtweg an Versorgungsdaten. Wir wissen nicht genau, wie die Verteilung ist. Das ist, glaube ich, das Problem. Man muss grundsätzlich

unterscheiden. Sie haben gesagt, das ist unsere Standard-Firstlinetherapie. Überwiegend reden wir von Patienten, die im metastasierten Stadium diagnostiziert werden. Wenn jemand eine neoadjuvante und adjuvante Chemotherapie bzw. mit oder ohne Durva bekommt und er hat ein frühes Rezidiv, ist er von der Systemtherapie her eigentlich in der Zweitlinie. Der würde zwar wahrscheinlich auch EV/Pembro bekommen, aber das ist aus meiner Sicht die Minderheit der Patienten. Ich glaube, die Diskussion macht deutlich: Wir wissen nicht, was momentan in der Breite gegeben wird, was die Versorgungsrealität ist. Umso mehr hat es uns als Fachgesellschaften verwundert, dass Sie diesen Endpunkt einfach so wegwischen und sagen, das ist nicht die Versorgungsrealität. Sie haben auch keine Daten dazu.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur kurz ergänzend zu dem, was Frau Professor von Amsberg sagte: Enfortumab-Vedotin ist keine einfache Therapie. Es braucht eine ophthalmologische Betreuung vor und während der Therapie. Die Rate sensorischer Neuropathien ist hoch. Deshalb sind wir so zurückhaltend zu sagen, das ist eine Therapie light, die jeder schnell bekommen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Grünwald, ich sehe, Sie haben die Hand noch oben. Das ist die alte, oder ist die neu?

Herr Prof. Dr. Grünwald (DGHO): Die habe ich neu dazu geschummelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Grünwald. Danach kommt Frau Nink zur Gesamtbetrachtung.

Herr Prof. Dr. Grünwald (DGHO): Ich wollte noch anmerken: Man kann sich darauf konzentrieren, was wäre, wenn in der ersten Linie dieses oder jenes eingesetzt würde? Wie wird sich das verändern? Aber de facto ist es so, wenn Sie perioperativ, also weiter nach vorne rücken, verändern Sie den Therapiealgorithmus, weil vielleicht einige Patienten und Patientinnen nicht noch einmal behandelt werden wollen oder können. In dem Moment, in dem Sie ein neues Therapieregime einführen, ist es sehr schwer auf einen strikten Ablauf in der Sequenztherapie von perioperativer in die Erstlinientherapie zu insistieren.

Ich glaube, das ist auch nicht das, was im Alltag passiert. Ich denke, das muss man wissen. Wenn man sich die Ereignisraten anschaut, trotz der kurativen Therapie haben Sie so viele Patientinnen und Patienten, die in den ersten drei Jahren ein Rezidiv erleiden. Das heißt, dass ich bei dieser hohen Ereignisrate bei dem Wiederaufkehren des Tumors die Rolle der Erstlinientherapie nicht sehe. In dem Moment, in dem es lokalisiert und ein hohes Risiko da ist, ist es wichtig, dass man eine adäquate Therapie auf die Straße bringt, um den Mehrwert wirklich zu erreichen, das Rezidiv zu verhindern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grünwald. – Frau Nink, ist Ihre Anmerkung hinreichend kommentiert und beantwortet, oder haben sie weitere Anmerkungen?

Frau Nink: Ja, vielen Dank. Ich glaube, viel weiter kommen wir an der Stelle nicht. Aber ich bin trotzdem dankbar für die Rückmeldung. Ich verstehe auch, dass Enfortumab-Vedotin plus Pembro hier schon die primäre Substanz wäre, aber dass unklar ist, wie viele Patientinnen und Patienten therapiefähig sind. Was den Unterschied ausmacht, ist, dass die Patienten im Vergleichsarm im Unterschied zur Interventionsgruppe noch keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben. Vielen Dank für Ihre Erläuterungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Frau Müller von der KBV und Frau Groß vom GKV-SV haben sich gemeldet. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte einen anderen Punkt als die Folgetherapie ansprechen. Ich denke, das ist sehr extensiv diskutiert worden. Ich weiß nicht, Frau Groß, wollten Sie etwas zu den Folgetherapien fragen? Dann lasse ich Sie vor.

Frau Groß: Vielen Dank. Ja, ich habe tatsächlich eine Frage, die mit der Folgetherapie zu tun hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Groß.

Frau Groß: Es geht darum, welchen Einfluss der Zeitraum bis zum Auftreten des Rezidivs im Hinblick auf die Folgetherapie hat. Die Einschlusskriterien für die Studie zu Enfortumab-Vedotin plus Pembrolizumab haben Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen das Rezidiv erst nach mehr als zwölf Monaten nach Abschluss der Primärtherapie aufgetreten ist. Ist das etwas, was in der Praxis auch so gehandhabt wird? Spielt das auch eine Rolle?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGU): Ja, in der Regel schon. In den ersten sechs Monaten ist es ganz strikt, würde ich sagen. Da sprechen wir immer von der Zweitlinie. Im Monat sechs bis zwölf bleibt es, je nachdem, wie die Vortherapie gelaufen ist und das Therapieansprechen war, gelegentlich eine individuellere Entscheidung. Aber in der Regel sagt man zwölf Monate entsprechend der Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor von Amsberg. – Frau Specht, Sie haben sich auch dazu gemeldet.

Frau Specht (AstraZeneca): Ja, wir würden gerne die Zahlen zu Folgetherapien einordnen, weil die Zahlen, die wir vorgelegt haben, nicht ganz mit dem übereinstimmen, was seitens des IQWiG kam. Wir möchten klarstellen, wie viele Patienten im Kontrollarm und wie viele Patienten im Interventionsarm mit Immunonkologika behandelt wurden. Dafür möchte ich an Frau Dr. Thilo übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Thilo (AstraZeneca): Wir haben bezogen auf die Patienten, die ein Rezidiv erlitten haben und für eine Folgetherapie geeignet waren, Zahlen vorliegen, dass die Patienten im Kontrollarm zu etwas über 40 Prozent mit einem Immunonkologika therapiert wurden, was unserer Meinung nach die Realversorgung widerspiegelt. Im Interventionsarm belief sich die Zahl lediglich auf 15 Prozent, was aber nachzuvollziehen ist, da die im Rahmen der Studie mit der Studienmedikation bereits ein Immunonkologikum erhalten haben und eine erneute Exposition von IO nach vorangegangener IO nicht dem Standard entspricht, sondern patientenindividuell zu entscheiden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Thilo. – Frau Nink hat sich direkt dazu gemeldet.

Frau Nink: Nur kurz, um die Zahlen einzusortieren: Ich habe mich auf die nachgereichten Daten zur ersten Folgetherapie bezogen. Ich glaube, die Daten, die vom pU zitiert wurden, waren alle Folgetherapien. Bei der ersten sind es nur 25 Prozent.

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

Frau Groß: Meine Frage ist beantwortet, vielen Dank.

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

Frau Dr. Müller: Ich nehme bei den Folgetherapien mit, dass es zum derzeitigen Stand bezüglich der Therapieregime, die es in der Studie gab, mehr Fragezeichen als Antworten gibt. Das, denke ich, kann man so sagen. – Ich habe noch eine kurze Frage zu den nachgereichten Daten zur Safety. Sie hat das IQWiG erfreulicherweise immerhin qualitativ herangezogen, aber es gab Probleme mit den Zensierungen. Könnten Sie noch einmal ausführen, was Sie da korrigiert haben, was genau geändert wurde? Im Vergleichsarm war das 90 Tage nach der letzten Dosis Studienbehandlung, die dort adjuvant erfolgt ist, chirurgischen Eingriff oder dem letzten adjuvanten Studienbesuch. Da wurde keine Medikation mehr im Vergleichsarm

gegeben. Ich wollte fragen: Könnten Sie genau erklären, was da schiefgelaufen ist? Wie sind jetzt die medianen Beobachtungsdauern nach der Korrektur in den beiden Armen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer kann vom pU etwas dazu sagen?

Frau Dr. Thilo (AstraZeneca): Ich übernehme das gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Thilo (AstraZeneca): Wie schon festgestellt wurde und das IQWiG gesehen hat, haben wir bei den Ereigniszeitanalysen, die im Nutzendossier eingereicht wurden, eine inkorrekte Zensierungsregel angewandt, die dazu geführt hat, dass die Patienten insbesondere im Kontrollarm frühzeitig aus der Analyse herausgenommen wurden, obwohl in der adjuvanten Studienphase sehr wohl noch Daten zu den unerwünschten Ereignissen vorgelegen haben.

Diesen Fehler, dass die Zensierungsregel inadäquat war, haben wir im Rahmen der Stellungnahme erkannt, haben das korrigiert und entsprechend neue Ereigniszeitanalysen vorgelegt, um eine Transparenz zu schaffen und die Sicherheit vollumfänglich interpretierbar zu machen. Wir sehen, dass die Beobachtungsdauern im Interventionsarm um die 14 Monate sind und im Kontrollarm sich nun auf 11 Monate belaufen und sehen die Daten als gut vergleichbar an. Dementsprechend berufen wir uns auf die Zahlen, die wir in der Stellungnahme vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Thilo. – Frau Müller, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Jetzt 14,3 versus 11,3, so war es, glaube ich, in der Stellungnahme. Vorher waren es 5,3 im Komparatorarm, also jetzt mehr als doppelt so lange. Ich habe eine Frage. Sie haben Responderanalysen nach wie vor vorgelegt, weil es immer noch unterschiedlich ist, oder wie ist das? Das geht vielleicht auch an das IQWiG. Inwieweit betrachtet man diesen Unterschied als groß genug, um noch Responder-Analysen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink hat sich dazu gemeldet.

Frau Nink: Ich weiß gerade nicht, Frau Müller, was Sie im Sinne von Responderanalysen meinen. Wir haben bei den UE Ereigniszeitanalysen. Da war schlichtweg das Problem, dass sie fehlerhaft waren. Es wurde angemerkt, dass wir die trotzdem herangezogen haben. Ich bin ehrlich, wenn wir keine geeigneten Daten zu UE haben, können wir normalerweise keine Abwägung machen. Wir haben das hier in der besonderen Situation trotzdem qualitativ eingeschätzt. Aber man muss sagen, der Fehler, der in dieser Analyse gemacht wurde und den man auch sehr klar erkennen kann – deshalb ist mir unklar, warum diese Analysen mit dem Dossier vorgelegt wurden – hat insgesamt dazu geführt, dass alle Effektschätzungen zugunsten von Durvalumab verschoben waren. Deshalb, weil eingangs gesagt wurde, wir haben jetzt Auswertungen nach der IQWiG-Methodik gemacht und wir haben aus Transparenzgründen noch etwas Neues dargestellt: Das waren fehlerhafte Analysen, und ich bin erstaunt gewesen, dass diese Analysen mit dem Dossier vorgelegt wurden und dass dieser Fehler offensichtlich beim pharmazeutischen Unternehmer nicht aufgefallen ist.

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

Frau Dr. Müller: Dazu kann ich nichts sagen. Mir ging es um Ereigniszeitanalysen, Entschuldigung, nicht Responderanalysen. Es ging bei meiner Frage um die Frage: Sind Ereigniszeitanalysen, die bei Safety bei unterschiedlich langen Beobachtungsdauern vom IQWiG gesehen wurden, hier noch geeignet bei dem Unterschied von exakt drei Monaten oder wären das eher relative Risiken, die bei gleich langen Beobachtungsdauern – – Gilt es für sie als unterschiedlich oder als gleich lang? So war vielleicht die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Jetzt habe ich es auch. Ja, das würden wir weiterhin als unterschiedlich sehen. Die Ereigniszeitanalysen sind hier die adäquate Analyse.

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

Frau Dr. Müller: Okay. Zu der anderen Frage kann ich nichts sagen, das muss der pU machen, die Frage, ob sie das vorher hätten merken können oder müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fehler kann man immer vorher merken, wenn man aufpasst. Wenn man nicht aufpasst, kann man es nicht merken. Das ist philosophisch. Frau Nink hat gesagt, man hätte es merken können, man hätte es merken müssen. Ich habe die Wortmeldung des pU, konkret von Frau Dr. Thilo, so verstanden: Ja, es ist passiert und man hat versucht, das zu korrigieren. Ich sehe Nicken beim pharmazeutischen Unternehmer. Dann haben wir das auch so protokolliert. Damit ist die Frage der Schuld wieder geklärt. Frau Specht, bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Noch einmal kurz dazu: Es sollte sich nicht so anhören, Frau Nink, dass wir das nur aus Transparenzgründen vorgelegt haben. Natürlich ist uns der Fehler bewusst. Noch einmal zur Einordnung oder zur Erklärung: Wir haben ein offenes Studiendesign und die Tatsache im Interventionsarm, dass lediglich Visiten stattgefunden haben und keine Gabe zum Beispiel von einem Placebo. Deshalb war uns an der Stelle ein Fehler unterlaufen, den wir mit der Stellungnahme behoben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Frau Specht, Sie haben zum dritten Mal zum Abschluss das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Herzlichen Dank, Herr Professor Hecken, und an alle, die hier sehr rege mitdiskutiert haben. Ich wiederhole noch einmal, dass aus unserer Sicht die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in diesem Therapiesetting als relevant zu betrachten sind. Wir haben sehr ausführlich zu Folgetherapien diskutiert.

Dieses Dilemma in der frühen Nutzenbewertung werden wir nicht auflösen können, dass wir die zukünftigen Therapiestandards in irgendeiner Weise in klinischen Studien adressieren können. Was wir aus unserer Sicht festhalten, ist, dass das, wie es in der Studie gemacht wurde, dem damaligen Therapiestandard entsprach und sogar teilweise dem jetzigen Therapiestandard weiterhin entspricht, vor dem Hintergrund der sehr komplexen Therapiesequenz, wenn man das so nennen mag. Dennoch sehen wir die Gesamtüberlebensergebnisse als adäquat und heranziehbar für die frühe Nutzenbewertung und nicht zu vergessen die Vorteile im ereignisfreien Überleben, die wir heute weniger diskutiert haben. Aber die tragen genauso zur Wirksamkeit dieser Therapie bei. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die Klinikerin und die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Damit kann ich diese Anhörung beenden. Für diejenigen, die wir in den folgenden Anhörungen nicht mehr sehen, an der Stelle eine schöne Adventszeit, frohe Weihnachten und einen guten Rutsch. Nächstes Jahr sieht man sich bei Anhörungen wieder. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:14 Uhr