

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Durvalumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. Februar 2019
von 11:00 Uhr bis 12:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Dr. Bergner
Frau Dr. Büchner
Frau Dr. Buschmann
Herr Dr. Ebsen

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

Frau Dr. Dauber
Herr Ebner

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)** und der **AIO in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.**:

Herr Prof. Dr. Huber
Frau Prof. Dr. Lüftner
Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Dr. Eberhardt

Angemeldeter Teilnehmer der für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Grohé

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann
Frau Reim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH**:

Herr Dr. Horn
Herr Dr. Kiessling

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma GmbH**:

Frau Dr. Hieke-Schulz
Herr Dr. Köhler

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses zur Anhörung im Nutzenbewertungsverfahren Durvalumab. Heute ist es ein bisschen weniger stressig als beim letzten Mal, vor zwei Wochen, als wir innerhalb von zwei Tagen 14 Anhörungen zu absolvieren hatten. Heute haben wir nur drei; da können wir uns den einzelnen Diskussionen auch mit ein bisschen mehr Muße hingeben.

Wir haben es hier mit Durvalumab zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen, inoperablen NSCLC nach einer Platin-basierten Radiochemotherapie zu tun. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Januar 2019, zu der zum einen AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat, weiter die DGHO, die AIO und die DGP, dann Bristol-Myers Squibb, MSD SHARP & DOHME, Roche Pharma, Medac, die Gesellschaft für klinische Spezialpräparate und der Verband forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir wie üblich wieder Wortprotokoll führen, muss ich uns gemeinsam den Tort antun, zunächst die Anwesenheit zu kontrollieren, damit das auch protokolliert ist. Ich weise ausdrücklich darauf hin, dass wir wegen des Wortprotokolls darum bitten, dass Sie jeweils das Mikrofon benutzen und Ihren Namen nennen, wenn Sie das Wort ergreifen.

Heute müssten für AstraZeneca Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Bergner, Frau Dr. Buschmann und Herr Dr. Ebsen da sein – jawohl. Weiter sind für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Huber und Frau Professor Dr. Lüftner anwesend, dann Herr Dr. Eberhardt für die AIO – jawohl – sowie Herr Professor Grohé für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin – ja. Weiter müssten Frau Dr. Daubner und Herr Ebner für Bristol-Myers Squibb anwesend sein – jawohl –, dann Herr Dr. Erdmann und Frau Reim für Medac, ferner Herr Dr. Horn sowie Herr Dr. Kiessling für MSD – ja –, Frau Dr. Hieke-Schulz und Herr Dr. Köhler für Roche – ja –, und schließlich sind die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den vfa da. – Ist noch jemand der, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend zur Dossierbewertung und zu den aus seiner Sicht wichtigen Punkten Stellung zu nehmen. Wir sollten uns auf alle Fälle mit der Fragestellung beschäftigen, ob sich hinreichend sicher ausschließen lässt, dass Patienten im Stadium IV in der Zulassungsstudie eingeschlossen worden sind. Dann sollten wir die Frage erörtern, ob und inwieweit durch die bei einigen Patienten zu niedrig dosierte Strahlentherapie in der Vorbehandlung Unsicherheiten verbleiben. Ferner steht die Frage im Raum, ob und inwieweit anzunehmen ist, dass sich die unerwünschten Ereignisse unter den Folgetherapien zwischen den Studienarmen unterscheiden. Hier stellt sich die Frage: Wie sicher können die Ergebnisse zu den Nebenwirkungen in Anbetracht der limitierten Nachbeobachtungsdauer beurteilt werden? Das ist aber selbstverständlich nicht abschließend für das, was diskutiert werden soll und muss. – Ich nehme an, Frau Büchner, Sie fangen an? – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Büchner (Astra): Vielen Dank. – Herr Professor Hecken, liebe Mitglieder des Gremiums! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, hier heute zu der Bewertung von Durvalumab Stellung zu nehmen. Wir sind heute da mit Frau Dr. Buschmann und Herrn Dr. Bergner aus der Medizin; Herr Dr. Ebsen und ich selbst kommen aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

Ich möchte im Wesentlichen zwei Punkte ansprechen. Zum Ersten möchte ich einmal kurz auf Durvalumab und den Stellenwert in der Versorgung eingehen, und zum Zweiten möchte ich auf die IQWiG-Bewertung und auf die aus unserer Sicht hierbei relevanten Punkte eingehen, die auch Sie, Herr Professor Hecken, schon angesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, Frau Büchner: Können Sie das Mikrofon ein wenig herüberziehen? Dann ist das für die Stenografin einfacher, weil wir es besser auf dem Band haben. – Danke.

Frau Dr. Büchner (Astra): So? – Dann höre ich mich auch besser.

(Heiterkeit)

Durvalumab ist zugelassen zur Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, dem sogenannten NSCLC, im Stadium III. Insgesamt – das wissen Sie auch – ist NSCLC ein recht umfassend erforschtes Krankheitsbild, wobei diverse therapeutische Fortschritte auch aufgrund innovativer Arzneimittel in den vergangenen Jahren zu verzeichnen sind, wobei wir hier aber sehen, dass Überlebensvorteile bisher überwiegend im fortgeschrittenen Krankheitsstadium gezeigt werden konnten. Im Stadium III, für das ja Durvalumab zugelassen ist, liegen noch keine Metastasen vor. Man spricht in diesem Zusammenhang von einem potenziell kurativen Krankheitsstadium.

Trotz Erfolgen in der Radiochemotherapie wird nach wie vor der Großteil der Patienten im Anschluss an diese Radiochemotherapie progredient und geht dann häufig relativ schnell in ein metastasiertes Stadium über. In diesem befinden sich die Patienten dann meist vornehmlich in einem palliativen Therapiesetting; hier beträgt die Fünfjahresüberlebensrate nur noch 4,5 Prozent.

Bisher, vor der Zulassung von Durvalumab, stand Therapeuten und Patienten im lokal fortgeschrittenen Krankheitsstadium, dem Stadium III, im Anschluss an eine Radiochemotherapie keine gezielte Arzneimitteltherapie zur Verfügung. Es gab lediglich eine symptomspezifische Begleitbehandlung. Entsprechend hat ja auch der G-BA Best Supportive Care als zVT für Durvalumab definiert. In dieser Situation blieb also den Patienten und dem Arzt nicht viel mehr, als weiter abzuwarten, bis sich ein Progress und/oder Metastasen entwickelten, womit der Patient in das mit deutlich schlechteren Prognosen assoziierte Krankheitsstadium IV überzugehen drohte. Der Progress trat in dieser Therapiesituation auch häufig relativ zügig auf. Das heißt, wir haben hier einen medianen Progress bereits nach sechs Monaten, der auch, wie gesagt, häufig mit der Entwicklung von Metastasen verbunden ist.

Das war im Grunde genommen die Therapiesituation für die letzten rund 20 Jahre, in der eben keine alternative zielgerichtete Therapie zur Verfügung stand. Mit der Zulassung von Durvalumab wurde genau diese therapeutische Lücke geschlossen: Mit Durvalumab findet dieser Progress nach der Radiochemotherapie im Mittel nicht mehr nach sechs Monaten statt, sondern nach zwei Jahren. Uns ist natürlich immer die hier im G-BA geführte Diskussion hinsichtlich PFS und Patientenrelevanz bewusst. Aber natürlich ist es für den Patienten von großer Bedeutung, ob seine Krankheit nach sechs Monaten oder nach zwei Jahren voranschreitet, gerade auch in dieser Situation, da natürlich ein Progress auch immer mit einer Folgetherapie verbunden ist. Ein gleichwohl auch hier in diesem Gremium unbestrittener Endpunkt ist das Gesamtüberleben. Mit Durvalumab kann eben auch die Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten deutlich erhöht werden, und so konnte unter Durvalumab das Risiko, zu versterben, um 46 Prozent reduziert werden. Sehr anschaulich zeigt sich das auch in den 24-Monats-Daten in der PACIFIC-Studie, bei der im Placebo-Arm lediglich 54 Prozent der Patienten nach 24 Monaten noch am Leben waren, im Durvalumab-Arm hingegen 73 Prozent der Patienten.

Kommen wir jetzt zur IQWiG-Bewertung im Einzelnen. Das IQWiG hat einen erheblichen Zusatznutzen vergeben, basierend auf dem Vorteil im Gesamtüberleben und reduziert durch die negativen Effekte in den Nebenwirkungen. In vielen Einschätzungen stimmen wir mit dem IQWiG überein; einige Themen bewerten wir jedoch etwas anders. Auf diese möchte ich jetzt explizit zu sprechen kommen, so zum Ersten auf das Ausmaß des Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen. Zum Zweiten möchte ich einige der methodischen Anmerkungen des IQWiG zur Diagnosestellung des Stadiums III aufgreifen, wie auch von Ihnen, Herr Professor Hecken, eingangs erwähnt, sowie zur Gesamtstrahlendosis der Vortherapie, wozu wir ja auch in der Stellungnahme einige weitere Analysen und Daten nachgereicht haben.

Bezug nehmend auf das Ausmaß des Zusatznutzens möchte ich einmal etwas zur Pneumonitis sagen. Pneumonitis ist natürlich eine sehr relevante Nebenwirkung, besonders in diesem Therapiekontext. Hierbei bemängelte das IQWiG, dass wir die Ergebnisse für Pneumonitis sowie strahlenbedingte Pneumonitis separat vorgelegt hatten. Es fragte hierzu eine zusammengefasste Auswertung für die schweren UEs und SUEs an, weil die PTs zwischen diesen beiden Gruppen nur schwer zu unterscheiden seien. Diese Auswertung haben wir in der Stellungnahme für jegliche und schwere UEs, SUEs und UEs, die zum Tod führen, nachgeliefert. Hier zeigt sich, dass in der zusammengefassten Analyse von Pneumonitis und strahlenbedingter Pneumonitis in keiner der Kategorien ein statistisch signifikanter Unterschied zu Best Supportive Care besteht. Damit haben wir aus unserer Sicht diesen Punkt vom IQWiG entsprechend adressiert und die geäußerte Kritik ausgeräumt.

Ein weiterer Punkt vom IQWiG waren die schwerwiegenden UEs, hinsichtlich derer das IQWiG die Frage aufgeworfen hat, inwieweit die berücksichtigten Endpunkte schwer oder schwerwiegend seien. Das galt für Abbruch wegen UEs, Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen, Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes sowie Schwindelgefühl. Auch hierzu haben wir Daten und Unterlagen nachgereicht, die zeigen, dass mindestens 80 Prozent aller Ereignisse Grad 1 und 2 sind und damit nicht schwer oder schwerwiegend waren. Das galt im Übrigen auch für Pneumonitis und strahlenbedingte Pneumonitis. – Damit sollten auch die Unsicherheiten in Bezug auf die Annahmen des IQWiG zur Schwere ausgeräumt sein.

An dieser Stelle merke ich noch einmal an, dass die Lebensqualität und die spezifische Symptombelastung über den relevanten Therapiezeitraum rundweg zu BSC vergleichbar waren. Aus unserer Sicht ist damit eine Herabstufung des Zusatznutzens, auf diese Aspekte bezogen, nicht nachvollziehbar.

Zu den methodischen Punkten zum Krankheitsstadium der PACIFIC-Patienten: Hierzu hatte das IQWiG angemerkt, dass unklar wäre, ob Patienten in der PACIFIC-Studie sich tatsächlich nach erfolgter Einteilung per IASLC Staging Manual im Stadium III befinden. Hier wurde aus unserer Sicht irrtümlich angenommen, dass der Passus, der sich im Studienprotokoll findet, „histologisch oder zytologisch bestätigt“, und die Nichterwähnung von bildgebenden Verfahren im Einschlusskriterium sich auf die Methode zur Bestimmung des Stadiums beziehen würde. Tatsächlich geht es aber bei diesen Punkten um die Unterscheidung von nichtkleinzelligem und kleinzelligem Lungenkarzinom. Die Stadieneinteilung in Stadium II, III, IV erfolgte mittels TNM-Klassifizierung über mehrere Methoden, und dazu gehörte selbstverständlich auch die Bildgebung. Die Daten, die wir dazu ebenfalls in der Stellungnahme nachgereicht haben, zeigen, dass für 99,3 Prozent der Patienten ein sogenannter M0-Status der TNM-Klassifizierung bei Diagnosestellung und damit eben keine Metastasierung vorlag, sodass hier klar sichergestellt war, dass die Patienten im Stadium III waren.

Ein weiterer Punkt, den Sie, Herr Professor Hecken, auch angesprochen hatten, war die Gesamtstrahlendosis. Hierzu hatte das IQWiG die Frage aufgeworfen, inwieweit die Patienten gemäß der S3-

Leitlinie behandelt worden seien. Die S3-Leitlinie sieht eine Dosis von 60 bis 66 Gray vor. Die PACIFIC-Studie erlaubte eine Strahlendosis von 54 bis 66 Gray. Auch hierzu haben wir noch einmal eine Auflistung nachgereicht. Sie zeigt, dass 85 Prozent der Patienten in der PACIFIC-Studie eine Gesamtstrahlendosis von 60 bis 66 Gray erhalten haben, also gemäß der Leitlinien therapiert worden sind. Auch hieraus sollten sich damit bezüglich der vorgelegten Ergebnisse keine Unsicherheiten mehr auftun.

Aus unserer Sicht sind damit die Studienergebnisse vollumfänglich und valide zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen, sodass wir in der Gesamteinordnung folgendes Bild sehen: Durvalumab ist zugelassen in einer Therapiesituation, in der es bisher für diese Patienten nach einer Radiochemotherapie keine spezifische weitere Option gab, als den Progress in eine palliative Krankheitssituation abzuwarten. Durvalumab zeigt für diese Patienten im Stadium III eine erhebliche und nie zuvor gezeigte Reduzierung des Sterberisikos um 46 Prozent. Zudem wird unter Durvalumab die Zeit bis zum medianen Krankheitsprogress von sechs auf 24 Monate verlängert.

Unter Anerkennung der Nebenwirkungen, aber eben auch unter Berücksichtigung der hier angesprochenen Aspekte zur Einordnung der Nebenwirkungen, die zumal keine Nachteile in der Symptomatik und Lebensqualität gegenüber Placebo mit sich bringen, ergibt sich aus unserer Sicht nach wie vor ein Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. Die Abstufung, die durch das IQWiG vorgeschlagen wurde, ist aus unserer Sicht, nicht zuletzt auch basierend auf den nachgereichten Daten, nicht gerechtfertigt. – Damit möchte ich gerne, Herr Professor Hecken, an Sie zurückgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Büchner, für diese Einführung. – Herr Vervölgyi, bitte schön; und dann Herr Lenzen.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. Ich möchte zunächst etwas zu den Punkten sagen, die Sie zu der Unsicherheit der Studie aufgemacht hatten, und tatsächlich noch einen Punkt ergänzen.

Zum Punkt des Krankheitsstadiums, was ja auch im Anschluss an die Publikation der Studie diskutiert wurde: Wenn ich es richtig verstanden habe, erfolgte die Stadieneinteilung zum Zeitpunkt der Diagnose, also vor der Radiochemotherapie, die ja nicht Teil des Protokolls ist, sondern quasi vor Studienbeginn erfolgte. Wurde denn zum Einschluss in die Studie eine erneute Stadieneinteilung inklusive Bildgebung vorgenommen, und kann man aus der Stadieneinteilung zur Diagnosestellung sichergehen, dass da bildgebende Verfahren eingesetzt worden sind? Das ist die erste Frage dazu.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Folgetherapien; das geht eher an die Kliniker. Sie haben ja auch Daten nachgereicht, welche Therapien als erste Folgetherapie eingesetzt worden ist. Wir hatten in der Bewertung geschrieben, dass nur knapp die Hälfte der Patienten, die eine Folgetherapie erhielten, eine Immuntherapie bekamen. Tatsächlich nur 13 Prozent haben die erste bekommen, knapp 7 Prozent haben im BSC-Arm eine zielgerichtete Therapie bekommen, und knapp ein Drittel hat eine zytotoxische Chemotherapie bekommen. Dazu ist meine Frage: Würde das dem heutigen Therapiestandard in dieser Population entsprechen, da man weiß, dass nach Progress – nach Progress ist Stadium III, also vornehmlich Metastasierung; das hatten Sie ja eben auch gesagt, Frau Büchner – wieder viele Therapieoptionen zur Verfügung stehen, oder würde man da nicht eher ein anderes Bild erwarten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir fangen zunächst mit dem pU an. – Herr Bergner, bitte.

Herr Dr. Bergner (Astra): Zu Ihrer Frage, ob nach Abschluss der Radiochemotherapie ein Re-Staging gemacht wurde: Generell gab es ja Einschlusskriterien für den Start der Studie mit Durvalumab gegen Best Supportive Care, und hierbei war ein entsprechendes Einschlusskriterium, dass mindestens ein „Stable Disease“ vorliegen musste, um die Patienten dann zu randomisieren. Mit dieser Einteilung war natürlich auch definiert, dass per RECIST-Kriterien das Ansprechen auf die vorherige Radiochemotherapie klar definiert sein musste. Damit gab es eine Bildgebung, und damit gab es auch den Nachweis einer Nichtprogression und somit eigentlich auch den eindeutigen Nachweis eines nicht vorliegenden anderen Stadiums.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu habe ich eine kurze Nachfrage. Das heißt aber, dass die ursprüngliche Stadieneinteilung außerhalb des Protokolls erfolgt ist? Die Frage ist eben: Können Sie sicherstellen, dass tatsächlich auch die Stadieneinteilung gemäß bildgebender Verfahren durchgeführt worden ist, wenn es nicht Teil des Protokolls war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (Astra): Wie schon im Eingangsstatement erwähnt, haben wir für alle Patienten das Listing auch für den Metastasenstatus und da, wie erwähnt, für 99,3 Prozent der Patienten den Status M0. M0 ist nur definiert, wenn auch entsprechend eine Bildgebung vorgelegt wurde. Damit ist auch das Stadium vor Beginn der Radiochemotherapie eindeutig definiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt zweiter Teil: Kliniker, BSC. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben eine ganze Reihe von kleinen Punkten an der Studie kritisiert; das ist wohl aus der Stellungnahme deutlich geworden. Insgesamt ist es schon extrem beeindruckend, hier ein Hazard Ratio für Überleben von 0,54 zu haben. Das sehen wir selten; und ganz grundsätzlich ist es das, wohin wir wollen. Das ist die Gruppe der Patienten, die mit einem solchen Hazard Ratio wirklich sehr viel länger lebt, als wenn wir das am Ende in der Drittlinientherapie noch einsetzen.

Die Postprogressionstherapie in der Publikation war ursprünglich sogar nur mit 22 Prozent angegeben worden; jetzt ist es etwas höher. Grundsätzlich würden wir erwarten, dass heute deutlich mehr Postprogressionstherapien, also im Stadium IV, erfolgen. Wir wissen, dass wir durchaus Patienten verlieren, die in schlechtem Allgemeinzustand kommen, auch im Nichtkleinzeller im Stadium IV; trotzdem wird die Mehrzahl behandelbar sein.

Insofern, Herr Vervölgyi, Ihren Kommentar, dass wir heute mehr behandeln wollen, würden wir ausdrücklich so sehen. Wir würden uns auch ausdrücklich wünschen, dass das dokumentiert wird; denn die kritische Frage ist: Ist ein Immuncheckpointinhibitor nach Durvalumab wirksam oder nicht? Das heißt, die Frage ist auch: Wonach geht man hinterher? Wir haben ja auch in unserer Stellungnahme festgestellt, es ist sicher insofern ein Ungleichgewicht da, dass mehr Patienten in der Kontrollgruppe einen Immuncheckpointinhibitor bekommen haben als in der Verum-Gruppe; zumindest ist es möglich, dass es so ist. Es kann einen anderen Einfluss haben. Aber die Dokumentation zur Postprogressionstherapie wäre hier von höchster Bedeutung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? – Ja, bitte schön, Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Eine ganz kurze Bemerkung noch zu dem Kritikpunkt des IQWiG bezüglich der Strahlentherapiedosis: Ich bin kein Strahlentherapeut; ich glaube, wir haben auch leider keinen Strahlentherapeuten hier. Ich arbeite seit 30 Jahren mit meinem Strahlentherapeuten in Essen wirklich sehr vertrauensvoll zusammen und habe einiges gelernt. Eines, was ich gelernt habe, ist der Fakt, dass es Tumoren gibt, die man nur mit 54, 56 Gray, manchmal sogar mit 50 Gray bestrahlen kann, wenn das Mediastinum zu stark befallen ist oder wenn die Tumoren sehr zentral am Mediastinum liegen. Das heißt, die vorliegende Leitlinie kann ja nicht bedeuten, dass wir jetzt jeden Patienten mit über 60 Gray bestrahlen müssen, wenn wir ihn dadurch einem hohen Risiko aussetzen. Es gibt also immer eine kleine Gruppe von Patienten im Stadium III, die automatisch etwas weniger Strahlendosis bekommen müssen, weil es bei der Planung aufgrund der Schonung der Risikoorgane Lunge und Herz dann notwendig ist – ich gebe das zu bedenken –, sodass eigentlich die Situation in der Studie relativ gut die Realität abbildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Grohé vielleicht dazu?

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Ich schließe mich dem an. Also, die Strahlentherapiedosis variiert in Abhängigkeit von der mediastinalen Befallsituation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner, auch okay? – Gut. – Dann habe ich Herrn Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Könnten Sie einmal darstellen, welche bildgebenden Verfahren für das Staging genau eingesetzt wurden, vor dem Hintergrund, dass die Fachgesellschaften in ihren Stellungnahmen auch kritisiert hatten, dass kein kraniales MRT, keine Skelett-Szinti und kein PET-CT eingesetzt worden sei?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner, bitte.

Herr Dr. Bergner (Astra): Wie wir es eben schon besprochen haben, war das ja ein Vorgang vor der Studie. Per Protokoll war eben definiert, das entsprechende Staging Manual in der 7. Edition mit all den Vorgaben zu befolgen, die dort von MRI-CT bis PET-CT reichen. Wir können aber nicht klar definieren, was konkret bei jedem einzelnen Patienten getan wurde. Aber ich sage es noch einmal: Für alle Patienten ist dokumentiert, welchen Metastasenstatus sie hatten, und damit ist auch sicher davon auszugehen, dass sie im Stadium III waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lenzen.

Herr Dr. Lenzen: Dies hier war eine multizentrische internationale klinische Studie. Standen denn diese Verfahren überhaupt an allen Standorten gleichermaßen zur Verfügung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (Astra): Da sind wir in der positiven Situation, dass wir hier zum einen internationale Studienzentren haben, die unter dem Aspekt sehr hoher Qualität für solche Studien selektioniert werden, und dass zum anderen dieses Staging Manual international gültig ist. Von daher ist davon auszugehen, dass mit einer hohen Sicherheit auch die entsprechenden Verfahren in den Studienzentren vorrätig waren. Zu 100 Prozent sicher kann man auch in dieser Situation aber nicht sein.

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

Herr Dr. Nell: Ich habe auch noch eine Frage zu den Stadien. Da ist ja anfangs gesagt worden, zugelassen im Stadium III; so habe ich es zumindest verstanden. Im Anwendungsgebiet steht das allerdings nicht; da wird kein Erkrankungsstadium genannt. Das heißt, es wäre ja eigentlich auch denkbar, dass es für Patienten im Stadium I und II zugelassen ist, die inoperabel sind. Könnten die Kliniker vielleicht dazu eine Auskunft geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt, bitte.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Das, so muss man sagen, war aber nicht das Ziel der Studie. Da würde ich die Patientenpopulation durchaus so einschätzen, dass hier wirklich nur Stadium III drin gewesen ist. Wir können jetzt hier nicht eine Aussage für Patienten treffen, die im Stadium II andere Kriterien, andere Komorbiditätskriterien, erfüllen und deshalb vielleicht nicht kurativ behandelbar sind. Ich glaube, da muss man wirklich unterscheiden.

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

Herr Prof. Dr. Huber (DGHO): Ich würde das noch weiter ausführen wollen. Wir wissen zum Beispiel von der adjuvanten Therapie, dass die Effektivität und auch Toxizität in der Balance in Stadium I und II anders ist. Das heißt, wir können nicht vom Stadium III auf die Stadien II und I rückschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay, Herr Nell? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen, an den pU und an die Kliniker. Zum einen betrifft es noch mal die Strahlentherapiedosis. Sie, Herr Dr. Eberhardt, und Sie, Herr Professor Grohé, wiesen darauf hin, dass ein Teil der Patienten wegen der bewegten Organe, die ins Bestrahlungsfeld hineinkommen, die kumulative Gesamtdosis von mindestens 60 Gray eben nicht erreichen kann. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer lautet: Waren sie von vornherein mit einer Maximaldosis von unter 60 Gray geplant, oder ist es sozusagen etwas, was unter der Strahlentherapie dann abgebrochen wurde?

Die zweite Frage, die ich darüber hinaus habe, betrifft die Pneumonitis. Sie hatten jetzt Daten nachgereicht für Pneumonitis, und das ist auch eine typische Folge der Strahlentherapie. Eine Pneumonitis tritt ja zu einem bestimmten Zeitpunkt auf. Meine folgende Frage richte ich auch noch mal an die Kliniker: Wie sind Ihre Erfahrungen, ist die Unterscheidung zwischen einer strahlenbedingten Pneumonitis und einer anderen wirklich nicht möglich, oder ist sie aus klinischer Sicht möglich?

Die zweite Frage bezieht sich auf Folgendes: Das Zusammenwirken von Strahlentherapie und Immuntherapien bezüglich des Pneumonitisrisikos wird ja diskutiert; dazu gibt es auch ein Papier von der DEGRO. Wie schätzen Sie das aus klinischer Sicht ein, auch vielleicht ein bisschen im Vergleich zu anderen Immuntherapien? Es wird ja das Risiko diskutiert, dass es da einen überadditiven Effekt bezüglich der Pneumonitis gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau. – Erste Frage an den pU, dann an Herrn Professor Huber.

Herr Dr. Bergner (Astra): Zur Frage der Strahlentherapiedosis: Es war per Protokoll vordefiniert, dass die Range, so wie genannt, zwischen 54 und 66 Gray liegen konnte. Wir haben keine Information dazu vorliegen, ob es im Verlaufe bei dem einzelnen Patienten eine Adjustierung aufgrund seines körperlichen Status oder des Tumorstatus gab, ob es eine Anpassung daran gab.

Ich würde noch einmal kurz zur Indikation für Durvalumab ergänzen: Im Indikationstext ist eindeutig vorgeschrieben „lokal fortgeschritten“, und das ist nach der damaligen TNM-Klassifikation IIIa und IIIb als Stadium. Also, wir haben eindeutig die Indikationsstellung für das lokal fortgeschrittene Stadium.

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

Herr Prof. Dr. Huber (DGHO): Zum Thema Strahlenpneumonitis: Es ist leider relativ schwierig. Normalerweise tritt die Strahlenpneumonitis im Bestrahlungsfeld auf – aber sie kann auch außerhalb auftreten –, und sie tritt in einem Zeitraum von kurz nach der Bestrahlung bis sechs Monate nach der Bestrahlung auf. Von der Theorie her kann es natürlich eine Verstärkung der Strahlenreaktion durch die Immuntherapie geben. Also, insofern ist es schwierig, es sauber auseinanderzuhalten. Wenn natürlich eine Pneumonitis auf der anderen, nicht bestrahlten Seite, auftritt, ist dies eher durch die Immun- und nicht durch die Strahlentherapie bewirkt. Aber wie gesagt: eher, nicht eindeutig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich noch Herrn Eberhardt und dann Herrn Vervölgyi.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte nur noch mal kurz auf die Strahlendosis eingehen. Um es noch mal klar auszudrücken – vielleicht habe ich mich nicht ganz deutlich ausgedrückt –: Selbstverständlich werden die Patienten primär auf eine simultane Chemostrahlentherapie mit einer Dosis geplant, wobei die Zieldosis 60 Gray sein sollte. Das sagt der Strahlentherapeut. Er ist aber auch abhängig von seinem Strahlenphysiker, der ihm die Planung ausrechnet, und wenn er berechnet, dass die Strahlendosis für die Normalgewebe, für das gesunde Normalgewebe Lunge, zu hoch wird, dann wird das zurückgefahren. Das heißt, die primäre Planung ist auch eine simultane Chemostrahlentherapie über 60 Gray. Aber das kann beim individuellen Patienten bedeuten, dass es weniger ist. Das ist die Realität.

Wir selbst haben auch noch viel nach simultaner Chemostrahlentherapie operiert. Selbst wenn Sie 45 Gray nehmen oder 50 Gray, haben Sie in der Kombination mit Chemotherapie schon 25 bis 30 Prozent pathologisch komplette Remission. Der kurative Effekt bleibt also erhalten.

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

Herr Prof. Dr. Grohé (DGP): Vielleicht noch mal, Frau Müller, zu dem Thema, was dann wichtig ist. Im Standard in Deutschland ist es durchaus so, dass der Strahlentherapeut mittlerweile während der laufenden Strahlentherapie readjustiert, abhängig davon, ob die Tumormasse kleiner geworden ist. Er readjustiert dann auch die komplette Strahlendosis in Abhängigkeit, um Toxizitäten zu vermeiden. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt: Wir müssen zwischen einer Systempneumonitis, vielleicht induziert durch immunonkologische Medikamente, und einer postradiogenen lokalen Pneumopathie unterscheiden, die natürlich durch ältere Verfahren häufiger aufgetreten ist. Aber durch moderne Verfahren, beispielsweise IMRT, versucht man das zu vermeiden, also die Lokalreaktion, die durch die Strahlentherapie induziert wird, zu reduzieren. Das sind also zwei verschiedene Entitäten, die sinnvollerweise auch irgendwie unterschiedlich auftreten können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Nachfrage zu den Folgetherapien. Herr Wörmann, Sie sprachen eben eher von der Häufigkeit der Folgetherapien. Das heißt, man würde erwarten, dass eigentlich mehr Patienten eine Folgetherapie bekommen. Meine Frage bezog sich eben auch noch auf die Verteilung der Folgetherapien, also auf die Art der Folgetherapien für verschiedene Möglichkeiten dann auch im fortgeschrittenen Stadium, Stadium IV: Immuntherapien, zielgerichtete Therapien, je nachdem, oder auch noch Chemotherapien. In dem Fall ist es so, dass viele Patienten eine Chemotherapie und nur wenige Immuntherapie oder zielgerichtete Therapien bekommen haben. Wie sehen Sie das damit?

Außerdem habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar ebenfalls zur Pneumonitis. Sie haben die Daten nachgereicht, zusammengefasst zu den Pneumonitiden und der strahlenbedingten Pneumonitis. Dazu habe ich eine Rückfrage, denn aus unserer Sicht können die Ergebnisse so nicht ganz plausibel sein, weil allein bei den unerwünschten Ereignissen gesamt unter der strahlenbedingten Pneumonitis im Durvalumab-Arm 47 Patienten ein Ereignis haben, während es in der Zusammenfassung aber nur 35 sind. Das passt aus unserer Sicht irgendwie nicht ganz zusammen. Vielleicht können Sie das noch mal erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beginnen wir mit Herrn Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Antwort ist differenzierter. Die Studie wurde von 2014 bis 2016 durchgeführt. Zu diesem Zeitpunkt waren Immun-Checkpoint-Inhibitoren gerade erst eingeführt und gehörten nicht zum Standard. Sie waren zu diesem Zeitpunkt erst für die Zweitlinientherapie im Stadium IV zugelassen. Insofern wird es schon passen, dass es deutlich weniger waren, als wir heute hier sehen.

Der zweite Punkt: Wenn Sie nach gezielten Therapien fragen, so beträfe dies eGFR (?), wenn Sie es ganz gezielt nehmen. Das wäre sowieso eine kleine Gruppe. Dann könnten wir unter der gezielten Therapie von den zugelassenen nur noch Ramucirumab und Nintedanib mit hineinnehmen. Das ist nicht so wahnsinnig populär geworden; das haben wir hier ebenfalls öfter diskutiert. Die Unterschiede sind zwar signifikant, aber auch nicht so, dass dies für jeden Patienten geeignet wäre. Ich glaube, es ist schon korrekt zu sehen, dass die Chemotherapie der Standard war, und dann gab es ein Add-on. Ich glaube, wenn wir es heute machten, dann sähen wir die Immuncheckpointinhibitoren mit 80 bis 90 Prozent an erster Stelle. Aber 2014? – Nein.

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

Herr Dr. Bergner (Astra): Zu Ihrer Frage zu den Pneumonitiden und der zusammengefassten Analyse, die wir mit der Stellungnahme noch mal eingereicht haben: Ja, tatsächlich gibt es da eine Diskrepanz. Sie bezieht sich darauf, dass in der Analyse, die wir jetzt erneut eingereicht haben, explizit nochmals die nachadjustierten Events eingegangen sind, die als „immun mediated adverse events“ der Pneumonitiden berechnet wurden, und zwar in diesen drei Kategorien, wie besprochen. Wir sehen dort keine signifikanten Unterschiede.

Generell auch noch mal zur Einordnung für die Pneumonitiden insgesamt: Die Patienten kommen ja aus einem sehr harten Therapieregime, einer Radiochemotherapie. Wir sehen die Effekte, dass auch lang anhaltend noch Pneumonitiden oder per se Strahlenpneumonitis auftreten können. In diesem Kontext zu sehen, welches Nebenwirkungsspektrum Durvalumab als immunonkologische Substanz bringt, ist eigentlich sehr beeindruckend. Wenn man die Gesamtinzidenz von Grad-3-

Nebenwirkungen nur mit 6 Prozent mehr gegenüber Best Supportive Care sieht, dann muss man das tatsächlich auch noch einmal in den Kontext stellen. Wir sehen also die Effekte; sie ergeben sich aus dem Wirkmechanismus von Durvalumab, aber sie sind in dem betreffenden Kontext eigentlich noch äußerst mild und moderat, besonders wenn man sieht, dass ungefähr 80 Prozent der Nebenwirkungen wirklich Grad 1 und 2 betreffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Nachfrage dazu. Sie haben gerade gesagt, dass Sie sie auf die immun mediated UEs eingegrenzt haben. Nun ist es ja so, dass wir an dieser Stelle verschiedene Arten von Pneumonitiden zusammengefasst haben, also nicht unbedingt nur immunvermittelte, sondern auch die durch die Radiochemotherapie bedingten, und es hier natürlich darum geht, ein ganz gezieltes UE herauszugreifen, nicht ein auf seine Ätiologie bezogenes UE. Wäre es nicht sinnvoller, in dieser Situation tatsächlich alle Ereignisse zu betrachten und nicht die, die erst einer gewissen Selektion unterliegen, nämlich der Unterscheidung, ob die betreffenden Patienten mit Corticosteroiden etc. behandelt worden sind? Eigentlich geht es ja doch darum, dass man tatsächlich die Pneumonitis betrachten möchte und dann auch wirklich alle braucht. Gerade bei den strahlenbedingten Pneumonitiden würde ich es gar nicht erwarten, und genau da war ja auch der Effekt zuungunsten von Durvalumab zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner, dann Frau Lüftner und anschließend Herr Eberhardt.

Herr Dr. Bergner (Astra): Generell: Für die Pneumonitiden haben wir jetzt verschiedenste Analysen in unterschiedlichstem Kontext vorgelegt, auf SOC- und PT-Ebene Grad 3, Abbruch etc. pp. Es bildet sich insgesamt das Bild, das ich eben beschrieben habe. Für die Bewertung können wir auch noch mal gucken, inwieweit wir die Analysen – so, wie Sie sie jetzt gerade genannt haben – gegebenenfalls auch noch mal aufheben können, um quasi alle Pneumonitiden nach den Kategorien zu analysieren und zu schauen, was da die Effekte sind. Man kann das natürlich nicht abschätzen, aber wir sehen ja häufig, in jeder Analyse, die wir gemacht haben, in den schweren Nebenwirkungen der Pneumonitiden bisher keine signifikanten Effekte. Deswegen können wir gegeben gerne auch diese Analyse nochmals versuchen nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt zu der Frage noch Wortmeldungen von Frau Lüftner und Herrn Eberhardt, und dann ist Herr Köhler wieder an der Reihe.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Diese Pneumonitis-Fokussierung ist schwierig zu lösen, denn es ist bildgebend nicht wirklich voneinander zu trennen, auch therapeutisch nicht, da beide – ich sehe jetzt immun related oder strahlentherapiebedingt – sozusagen durch Steroide zu behandeln sind. Man bräuchte dann wirklich langfristige Verläufe von Lungenfunktionen, um dem vielleicht etwas näherzukommen. Das ist aber klinisch nicht realisierbar. Das heißt, es bleibt wahrscheinlich ein gewisser okkult Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Eberhardt.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Zur Pneumonitis will ich nicht mehr viel sagen, nur soviel: Die Perzeption der Fachexperten war eher, dass wir mit mehr Pneumonitis oder schwerwiegender Pneumonitis in der Studie gerechnet haben. Also, wir sind von den Endergebnissen der Studie eher positiv überrascht.

Ich will aber noch auf eines eingehen. Die Perzeption des IQWiG, dass diese Patienten nach einer Chemostrahlentherapie genauso zu behandeln wären wie sonst Stadium-IV-Patienten, ist falsch. Sie müssen von Folgendem ausgehen: Darunter sind ja auch viele Patienten, die innerhalb der ersten sechs bis acht Monate einen Progress bekommen. Diese Patienten sind dann formal im Stadium IV. Aber da sind viele dabei, die auch Hirnmetastasen bekommen, es sind viele dabei, die noch sehr stark durch die Toxizität der Chemostrahlentherapie beeinflusst sind, und außerdem ist die konventionelle Chemotherapie, die als simultane Chemo- und Strahlentherapie gegeben wurde, noch gar nicht so lange her.

Diejenigen Patienten, die so früh rezidivieren, haben eine unglaublich schlechte Prognose, und das sind auch viele von denen, die wir manchmal bei einem so schlechten Allgemeinzustand gar nicht mehr mit einer konventionellen Chemotherapie behandeln können. Sie können also eher ein bisschen mit Patienten im Stadium II vergleichen, die Sie operieren, bei denen Sie dann auch nicht 100 Prozent als Stadium IV ansehen können, wenn sie rezidivieren, sondern Sie behandeln, wenn Sie Glück haben, dann auch nur ungefähr 60 Prozent oder 70 Prozent. Also, diese Perzeption ist falsch.

Herr Dr. Vervölgyi: Das habe ich ja eben gefragt. Es ging ja darum, ob man heutzutage in dieser Situation mehr Patienten eine Folgetherapie geben würde. Jetzt entnehme ich Ihren Ausführungen, dass das eher nicht so sein sollte. Besteht da nicht ein gewisser Widerspruch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sind zwischen 20 und 70 Prozent: 22 Prozent in dem publizierten Paper, Herr Eberhardt sagt, 60 bis 70 Prozent. Das wird der Realität ziemlich nahekommen, also deutlich höher, als in der Studie dokumentiert. Aber mit der Zahl, die wir gesagt haben, liegen wir meines Erachtens gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler: Nach einer neueren oder ganz neuen Übersichtsarbeit zu den Checkpointinhibitoren verursachen sie ja nahezu 100 Prozent Autoimmunnebenwirkungen. Wie ist das bitte bei vorher bestehenden Autoimmunerkrankungen? Gibt es dazu Patienteneinschlüsse bzw. Aussagen, oder hat man sie per se gleich ausgeschlossen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zum einen ist diese Formulierung genau korrekt: Das, was wir sehen, sind Autoimmunphänomene; das ist ganz weitestgehend Labordiagnostik und sind keine Autoimmunkrankheiten. Wir haben in der initialen Phase – das haben wir sogar in unsere Leitlinien hineingeschrieben – Patienten mit Autoimmunphänomenen aus dieser Gruppe herausgenommen. Inzwischen würden wir Patienten, die zwar mal Autoantikörper hatten, aber keine Autoimmunerkrankung haben, heutzutage nicht mehr von der Immuncheckpointtherapie ausschließen, sie aber entsprechend engmaschig monitoren. Es ist zum Beispiel Standard bei uns, dass ein Patient immer hinsichtlich TSH gemonitort wird, weil Schilddrüse ein großes Thema ist. Wir sind also etwas großzügiger geworden, weil wir sonst sehr viele Patienten nicht in diese Therapien hineinbringen könnten, und richten uns im Moment sehr dominierend nach der Klinik.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay? – Dann habe ich jetzt Frau Müller und dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Müller: Ich will noch eine Frage zu dem Procedere beim Staging stellen. Ich habe das jetzt so verstanden, dass das ursprüngliche Staging vor Beginn der Radiochemotherapie und nach den üblichen Vorgaben erhoben wurde, nicht nach Studienprotokoll. Da ist meine Frage an die Kliniker: Was ist in der Klinik Standard? Oder vielleicht noch eine andere Frage: Gibt es Situationen, in denen keine Bildgebung zumindest vom Schädel, von den Knochen und der Leber in irgendeiner Art und Weise gemacht wird?

Eine weitere Frage: Wenn ich es richtig verstanden habe, erfolgte nach der Radiochemotherapie ein Re-Staging nach RECIST. Könnten Sie noch mal bestätigen, ob ich das so richtig verstanden habe, und vielleicht auch nochmals ganz kurz darauf eingehen, wie das dann genau erfolgte, welche Bildgebung da involviert ist usw.?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Wörmann und dann Herr Eberhardt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir hatten auch in unserer Stellungnahme angemerkt, dass das Staging bei uns etwas umfangreicher sein würde. Trotzdem glaube ich, dass die Differenz zwischen dem, was herauskäme, nicht sehr hoch ist, ganz konkret aus zwei Gründen: Jeder Patient mit einer neurologischen Symptomatik würde auch in der Studie sicherlich schon wahrgenommen worden sein und hätte eine bildgebende Diagnostik des Schädels bekommen. Bei uns gehört es aber zum Standard, nachzugucken, ob das so ist.

Zu den Knochenmetastasen: Die große Mehrzahl der Patienten ist symptomatisch; dann würde man es sowieso wissen. Zudem ist ein wesentlicher Teil der Wirbelsäule natürlich als Knochen mit zentraler ossärer Manifestation in den CT- und MRT-Aufnahmen von Thorax und Abdomen enthalten. Das heißt, offen sind entweder Patienten, die in neurologischer Hinsicht asymptomatisch sind und doch eine okkulte Hirnmetastase hätten, oder Patienten, die außerhalb des von der bildgebenden Schnittbilddiagnostik erfassten Bereiches trotzdem Knochenmetastasen haben. Da bleiben dann nicht mehr so viele. Trotzdem kann es sein, dass in Deutschland eine kleine Gruppe von Patienten, die in der Studie eingeschlossen werden, vorher ausgeschlossen worden wären, weil sie ein Stadium IV hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Zum zweiten Teil, zum Re-Staging, habe ich noch eine Frage. Das muss der pharmazeutische Unternehmer beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (Astra): Wie vorhin bereits erwähnt: Es fand kein Re-Staging statt. Man hat nur via RECIST-Kriterien definiert, ob es ein Ansprechen auf die vorherige Radiochemotherapie gab und damit die Einschlusskriterien für die Studie erfüllt worden sind.

Frau Dr. Müller: Wenn das bei allen Patienten erfolgt ist – habe ich das richtig verstanden? –, was genau wurde nach RECIST gemacht? Ich weiß ja nicht, welche RECIST-Version Sie verwendet haben. Vielleicht können Sie kurz sagen, was Sie gemacht haben. Das wäre ja wichtig.

Frau Dr. Buschmann (Astra): Für alle Patienten wurden Daten zum besten Ansprechen bzw. Complete Response, Partial Response und Stable Disease erfasst. Für 99 Prozent der Patienten ergaben die Daten, dass kein Progress vor Einschluss in die Studie stattgefunden hat.

Frau Dr. Müller: Welche Bildgebung war zur Bestimmung eben dieser Parameter involviert, die Sie gerade genannt haben? Können Sie das noch mal ganz kurz darstellen?

Herr Dr. Bergner (Astra): Also, quasi nach RECIST-Kriterien in den gegebenen Situationen ist als Best Case PET-CT vorgegeben, aber auf jeden Fall CT und MRI.

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ganzkörper oder nur Thorax?)

– Generell ist es so, dass wir in den RECIST-Kriterien hauptsächlich den Thorax untersuchen. Wir haben aber quasi in der Studie, wie Sie gesehen haben, ebenfalls den Endpunkt „Time to distant metastasis“, bei dem explizit auch Hirnmetastasen mit erfasst worden sind. Beim Auftreten neuer Läsionen gibt es auch den Anteil, bei dem wir sehen, dass auch unter Best Supportive Care doppelt so viele neue Läsionen im Hirn auftreten, sodass wir quasi davon ausgehen, dass wir definitiv Hirnmetastasen über den Verlauf der Studie erfassen und dass der Anteil, selbst wenn er als Baseline-Charakteristik gegeben wäre, für die Patienten der Gesamtstudie deutlich unter 10 Prozent liegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Mir ist jetzt immer noch nicht ganz klar, ob zu Beginn der Studie, also mit Einschluss in die Studie, sozusagen mit Beginn der Studientherapie, bei Feststellung der Einschlusskriterien standardmäßig ein MRT oder CT des Schädels gemacht wurde oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (Astra): Hirnschädel-CT ist nicht per se 100 Prozent definiert für jeden Patienten.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ich wollte nur mal kurz aufgrund unserer Erfahrung aus der Praxis ergänzen. Wenn Sie eine simultane Chemostrahlentherapie im Stadium III machen, dann haben Sie wirklich weniger als 10 Prozent, die nach drei Monaten – wir reden ja hier von diesem Zeitpunkt zwischen drei und dreieinhalb Monaten, zu dem dann die Entscheidung für die Studienteilnahme gefällt wird –, gerade zu diesem Zeitpunkt, eine zerebrale Metastasierung haben. Zu diesem Zeitpunkt ist das noch relativ klein. Das wäre etwas anderes, wenn wir bis zwei Jahre gingen; denn in diesem Zeitraum – sagen wir mal, von vier Monaten bis zwei Jahre – kommen dann kumulativ viel mehr Hirnmetastasen. Das heißt, zu diesem primären frühen Zeitpunkt ist das unkritisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner, wollten Sie ergänzen? – Nein, das war keine Wortmeldung. – Okay. – Frau Müller, ja, bitte.

Frau Dr. Müller: Darf ich mal zusammenfassen, weil es ja relativ komplex ist? Wir hätten jetzt praktisch eine gewisse Unsicherheit insbesondere durch Patienten, die bei dem primären Staging neurologisch unauffällig waren, aber schon ZNS-Metastasierung haben – das sind wahrscheinlich nicht viele, habe ich gehört, aber sie gibt es –, und eine weitere Unsicherheit durch Patienten, die möglicherweise unter der primären Radiochemotherapie, die nicht Teil der Studie war, schon eine neue ZNS-Metastasierung entwickelt haben, aber eben nicht standardmäßig mit Einschluss in die Studie daraufhin noch einmal untersucht wurden, eine Gruppe, die auch laut Ihrer Aussage, Herr Dr. Eberhardt, ei-

ne relativ kleine Gruppe ist. – Habe ich das richtig zusammengefasst, oder habe ich etwas vergessen?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das würde ich genauso sagen. Wir haben die Daten für uns so interpretiert, dass es potenziell aus der Studie ein paar Patienten gibt, die in Deutschland nicht mit Durvalumab behandelt worden wären, weil sie schon im Stadium IV identifiziert worden wären.

Wenn wir uns die Daten anschauen, dann erkennen wir, dass die Datenlage hier für Stadium IV, was die Gesamtüberlebenszeit angeht, deutlich besser ist, als wir das von den Nivolumab- und Pembrolizumab-Studien in Kombination mit Chemotherapie kennen. Das heißt, potenziell kann in der Studie eine Gruppe von Patienten drin sein, von der wir aber dann denken würden, dass sie zwar auf Immuncheckpointinhibitoren ansprechen, aber deutlich weniger als die Gesamtgruppe hier in Stadium III, sodass wir tendenziell eher den Eindruck haben, dass die Stadium-III-Patienten eine deutlich stärker verlängerte Überlebenszeit haben, als wir das im Stadium IV kennen. Da sehen wir auch ein Hazard Ratio, das gut ist, aber nicht so deutlich, wie es hier ist. Zudem bekämen es die meisten in Kombination mit Chemotherapie, während nur die Gruppe mit über 50 Prozent eine Monotherapie erhielt. Das heißt, wir hätten jetzt für uns gesagt: Vielleicht wird der Effekt von Durvalumab unterschätzt, wenn die Stadium-IV-Patienten mit drin sind und darunter dann vielleicht solche mit einer extrem hohen Expression von PD-L1 waren, die besonders gut hätten ansprechen können. Ich glaube aber, dass das eine kleine Gruppe wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel und dann noch mal Herr Köhler.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte auch noch auf eine verbliebene Unklarheit eingehen. Es geht noch mal um die Pneumonitis, also zusammengefasst. Ist es denkbar, dass es da ein erhöhtes Risiko aufgrund einer Interaktion zwischen PD-L1 und Bestrahlung gibt? Die Zahlen, so wie Sie sie jetzt zusammenfassend präsentiert haben – es ist ja diagnostisch schwierig voneinander zu trennen –, zeigen eigentlich keinen Nachteil. Wie erklärt man sich dann aber die erhöhten Studienabbrüche aufgrund von Pneumonitis? Das ist ja ein ganz deutlicher Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich mache das allgemein; auf die Zahlen kann ich jetzt im Einzelnen nicht eingehen. Mit insgesamt wohl 30,6 Prozent Grad 3/Grad 4-Pneumonitis ist die Rate nicht hoch. Zum einen nehmen wir Pneumonitis sehr ernst, aber wegen der Immuncheckpointinhibitoren, nicht alleine wegen der Strahlentherapie. Es gibt eine hohe Sensibilität, weil das so eine kritische, die Lebensqualität beeinträchtigende Nebenwirkung der Immuncheckpointinhibitoren war. Erinnern Sie sich: Bei dem Melanom haben das sogar die Dermatologen hier diskutiert. Also, wir sind sehr glücklich, dass es sich über unser Fachgebiet hinaus herumgesprochen hat, dass das kritisch ist.

Grundsätzlich ist auch denkbar, dass das Pneumonitisrisiko durch die Kombination von Radiotherapie erhöht ist. Wir haben ja auch schon diskutiert, dass Strahlentherapie PD-L1-Expression hoch exprimieren kann, und das würde dann nicht nur den Tumor betreffen. Grundsätzlich glaube ich, dass das Risiko höher sein kann – dazu habe ich jetzt allerdings im Stadium III keine eigenen Zahlen –, aber wahrzunehmen auf jeden Fall. Es gehört für uns zum empfindlichen Monitoring dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung? – Keine. Dann Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ganz klar ist mir trotzdem nicht, warum es dann in dem Durvalumab-Arm zu einer ziemlich erhöhten Rate von Studienabbrüchen aufgrund von Pneumonitis gekommen ist – ich glaube, es waren 15 von 36; ich habe jetzt die Zahlen nicht im Kopf –, während es im Vergleichsarm nur 1 bis 2 waren, die abgebrochen haben; beide sind ja bestrahlt worden. Vielleicht kann der pU das auch noch mal darlegen, wie Sie sich das erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Herr Dr. Bergner (Astra): Generell vergleichen wir, wie schon im Eingangsstatement und auch jetzt erwähnt, quasi Durvalumab gegen Best Supportive Care, also eine aktive Substanz, eine immunonkologische Substanz, gegenüber einer symptomorientierten Therapie. Wir sehen mehr Nebenwirkungen; das stellen wir gar nicht infrage. Wir sehen besonders ein vermehrtes Auftreten immunvermittelter Nebenwirkungen; sie sind in ungefähr 80 Prozent der Fälle moderat. Sobald es in Nebenwirkungen Grad 3 bis 4 geht, sehen wir klar definierte Kriterien auch in der Fachinformation, was zu tun ist. Speziell bei der Pneumonitis Grad 3 steht in der Fachinformation, dass dann die Therapie zu unterbrechen sei. Generell zeigt sich in diesem Setting eine Abbruchrate von 16 Prozent gegenüber 5 Prozent bei Best Supportive Care: Ich glaube, das ist immer noch ein in Relation zu dem Therapie-setting der Vortherapie der Patienten sehr, sehr niedriger Wert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung, Herr Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (DGHO): Es ist wohl unbestritten, dass mehr Nebenwirkungen auftreten. Der Punkt ist, dass wir weniger Nebenwirkungen haben, als wir eigentlich erwartet hatten. Natürlich gibt es eine Interaktion zwischen der auch immunologisch bedingten Strahlenpneumonitis und einer PD-L1-Inhibition; aber ich denke, in der Summe ist es weniger, als wir erwartet haben.

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

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Ganz kurz eine Ergänzung: Im Rahmen einer Studie würden wir das natürlich immer sehr sensibel betrachten, so wie es hier gemacht worden ist. Wir würden heute aufgrund unserer Erfahrungen – wir sind jetzt auch schon wieder drei, vier Jahre weiter – zum Beispiel bei einer ganz milden Pneumonitis einfach Corticoid geben und die Immuntherapie weiterführen. Im Rahmen einer solchen Studie ist man jedoch hoch sensibel. Aber wir haben heute die Erfahrung, auch aufgrund unserer Patienten im Stadium IV, dass man durchaus Corticoide geben kann und die Immuntherapie dennoch wirkt. Das war zu dem Zeitpunkt auch so, dass wir eh dachten: Wenn wir Kortison unter der Immuntherapie geben müssen, dann wirkt die Immuntherapie nicht. Daher hat man da auch schneller mal gesagt: Dann setzen wir lieber ab. Aber heute würden wir das in der Klinik eher unkritischer sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen dazu gibt es nicht. – Herr Köhler, dann sind Sie wieder dran.

Herr Dr. Köhler: Ich weiß nicht, ob ich das richtig verstanden habe. Wäre die Detektion von Hirnmetastasen ein Kriterium zum Ausschluss der Therapie, oder würden Sie dann weitermachen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das Auftreten von Hirnmetastasen unter einer Therapie ist jetzt grundsätzlich – – Wenn es unter Durvalumab passieren würde, wäre das ein Abbruchkriterium, weil es Progress unter Therapie wäre, falls das die Frage ist. Oder zum Zweck der Studie hier, das war ja die ganze Zeit die Frage mit der Metastasierung, mit dem Staging: Wenn es vorher detektiert worden

wäre, dann wäre ein Patient von vornherein in den Standard des Stadium IV gekommen, also potenziell Strahlentherapie plus systemische Therapie. Aber dann gelten andere Algorithmen; dann gilt die Unterteilung nach PD-L1-Expression über oder unter 50 Prozent, also die Frage, ob Mono- oder Kombinationstherapie Standard wäre, wenn das so ist. Aber grundsätzlich ist es eine völlig andere Behandlungssituation, sobald wir Hirnmetastasen detektieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Ich schaue mal: Weitere Fragen? – Keine. – Frau Büchner, möchten Sie zusammenfassen?

Frau Dr. Büchner (Astra): Vielleicht noch einmal ganz kurz. Wir haben jetzt viel über Pneumonitis gesprochen. Ich glaube, es ist ganz wichtig, dass wir uns immer wieder ins Gedächtnis rufen, dass wir Durvalumab hier gegen Best Supportive Care vergleichen. Wir stellen auch gar nicht infrage, dass natürlich unter Durvalumab Nebenwirkungen auftreten. Dafür gibt es aber auf der anderen Seite der Effektivität eben auch deutliche Vorteile für den Patienten.

Zu der Stadieneinteilung vielleicht nur noch einmal auch da einen Schritt zurück: Es war ein Einschlusskriterium der Studie gemäß Studienprotokoll, dass bei den Patienten keine Metastasen vorlagen. Das war eine Voraussetzung, und der Studienarzt hatte das entsprechend zu berücksichtigen.

Mit den nachgereichten Unterlagen erachten wir eine Herabstufung des Zusatznutzens nach wie vor als nicht gerechtfertigt. Als Ergebnis dieser Diskussion hat man, so glaube ich, auch gemerkt, dass sich viele klinische Fragestellungen in der Studie eben nicht so zeigen, wie es das IQWiG hier vielleicht gerne gesehen hätte. Daher möchten wir nach wie vor einen erheblichen Zusatznutzen hierfür in Anspruch nehmen; denn wir sehen aufgrund dieses tatsächlich sehr deutlichen OS-Vorteils, den man gar nicht häufig genug betonen kann, wirklich eine Reduktion des Sterberisikos um 46 Prozent für diese Patienten und damit einen deutlichen Vorteil; genauso bei PFS, aber auch im Hinblick auf die Verzögerung der Folgetherapien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Büchner, für diese Zusammenfassung. – Ganz herzlichen Dank allen, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich in unserer Abwägungen mit einzubeziehen haben, was heute Morgen hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:02 Uhr