

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Durvalumab

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. Februar 2021
von 11:00 Uhr bis 12:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner
Herr Dr. Ebsen
Herr Dr. Schmid-Bindert
Frau Dr. Buschmann

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

Frau Lux
Frau Stürmlinger

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

Frau Dr. Mark
Herr Dr. Wittig

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

Herr Pieper
Frau Friedrich

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Dr. Reinmuth

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr Dr. Eberhardt
Herr Prof. Dr. Huber

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

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

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Bei dem Wetter heute ist es ein großer Vorteil, dass wir digital tagen können, sonst wären wahrscheinlich einige nicht in Berlin angekommen. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren Durvalumab, neues Anwendungsgebiet, Erstlinie des kleinzelligen Lungenkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember des vergangenen Jahres. Stellung genommen haben AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer, die DGP, die DGHO, noch mal DGP und AIO in einer gemeinsamen Stellungnahme, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, MSD Sharp & Dohme GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, da wir ein Wortprotokoll führen. Zugleich der Hinweis: Wenn Sie sich nachher zu Wort melden, bitte im Chat jeweils ein X oder ein W schicken, damit wir niemanden übersehen; denn Winken bei den vielen Kacheln könnte schon mal in die Irre führen.

Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Ebsen, Herr Dr. Schmid-Bindert und Frau Dr. Buschmann, für die DGP Herr Dr. Reinmuth, für die AIO Herr Dr. Eberhardt – der fehlt noch –; Herr Professor Dr. Huber für die AIO, für die DGHO Herr Professor Dr. Griesinger – ist noch mit Fragezeichen – und Herr Professor Dr. Wörmann, für Boehringer Frau Lux und Frau Stürmlinger, für MSD Frau Dr. Mark und Herr Dr. Wittig, für Bristol-Myers Squibb Herr Pieper und Frau Friedrich und für den vfa wieder Herr Dr. Rasch; der war eben schon da und ist immer noch da. Guten Morgen, Herr Dr. Rasch, zum zweiten Mal. – Danke.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das? – Frau Dr. Büchner, ich vermute Sie.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich habe eine Frage. Wir hatten bisher noch keine digitale Anhörung. Melden wir uns auch mit Namen und Firma zu Wort, wenn es Wortmeldungen gibt, oder braucht man das hier nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, ich sage dann immer, wer dran ist.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Wunderbar, dann sparen wir uns das. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken für die Möglichkeit. – Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, dass wir zu Durvalumab Stellung nehmen können. Ich hoffe, das funktioniert. Ich habe allen Kindern und Menschen gesagt hat, dass sie aus dem Internet herausgehen müssen, damit die Verbindung stabil ist. Sehen Sie uns das nach; sollte irgendetwas technisch nicht so funktioniert, wie wir uns das wünschen.

Ich bin heute mit Frau Dr. Buschmann und Herrn Dr. Ebsen hier, die beide maßgeblich das Dossier verantwortet haben und bei uns, bei AstraZeneca, Experten für das Thema Lungenkrebs sind. Außerdem ist Herr Dr. Schmid-Bindert dabei, der bei AstraZeneca den Bereich Medizin für Lungenkrebs verantwortet und selbst über 20 Jahre klinische Erfahrung hinter sich hat, davon acht Jahre mit dem Schwerpunkt Lungenkrebs. Er ist zudem Privatdozent der Uni Mannheim.

Ich werde im Folgenden kurz etwas zu Durvalumab und der heute zu diskutierenden Indikation sagen, dann möchte ich im Wesentlichen auf vier Punkte zu sprechen kommen, die das IQWiG in seiner Bewertung hervorgehoben hat, und zwar ist das erstens die Unterteilung des Zusatznutzens auf Basis Geschlecht, zweitens die Anzahl der eingesetzten Zyklen Chemotherapie im Vergleichsarm. Dann möchte ich zur Thoraxbestrahlung und zur prophylaktischen Schädelbestrahlung, kurz PCI, etwas sagen.

Durvalumab ist ein PD-L1-Antikörper und gehört damit zur Gruppe der sogenannten Immunchekpoint-Inhibitoren. Durvalumab wurde bereits 2018 erstmals zugelassen; damals im inoperablen Stadium III des NS-CLC, also des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms, wo es sich mittlerweile als essenzielle Therapie für diese Patientinnen und Patienten etabliert hat. Der G-BA hat damals einen beträchtlichen Zusatznutzen für diese Indikation festgestellt. Heute sprechen wir zur Erstlinienbehandlung in Kombination mit Etoposid und entweder Carboplatin oder Cisplatin bei Patientinnen und Patienten mit kleinzelligem Lungenkarzinom im fortgeschrittenem Stadium, dem sogenannten ES-SCLC. Diese Indikation ist seit Ende August 2020 zugelassen.

Mittlerweile sind ungefähr – das kann man nie so ganz genau sagen – knapp 100 Patienten mit dieser Indikation schon mit Durvalumab therapiert worden. Das SCLC ist die aggressivste Form des Lungenkarzinoms mit leider häufig sehr früher Metastasierung und einer sehr hohen Rezidivrate und daraus resultierend einer entsprechend schlechten Prognose. Die Erstdiagnose erfolgt in der Regel bereits im metastasierten Stadium, also im ES-SCLC, Extensive Stage, und das betrifft ungefähr zwei Drittel aller Patientinnen und Patienten. Das durchschnittliche Alter bei Erstdiagnose ist etwa 75 Jahre. Die Überlebenseaussichten insgesamt beim SCLC sind sehr schlecht, nur etwas mehr als ein Drittel überlebt das erste Jahr nach Diagnosestellung. Also das mediane OS liegt bei ungefähr zehn Monaten. Nach fünf Jahren sind weniger als 10 Prozent der Patientinnen und Patienten noch am Leben.

Der bisherige Therapiestandard war eine medikamentöse Therapie mit palliativer Intention. Gemäß der S3-Leitlinie ist das eine Chemotherapie mit Cis- oder Carboplatin, kombiniert mit Etoposid. Das hat der G-BA als zVT definiert, und das haben wir so im Dossier abgebildet. Die Patienten, die keine Platinchemo tolerieren, werden alternativ mit Etoposid-Monotherapie behandelt oder auch symptomorientierter palliativer Therapie in Best Supportive Care. Das erfolgt jeweils nach Maßgabe des Arztes. Obwohl wir sehen, dass 50 bis 60 Prozent der Patientinnen und Patienten initial auf die Chemotherapie ansprechen, erleiden doch mehr als 50 Prozent innerhalb der ersten sechs Monate einen Progress, und das unterstreicht den deutlichen Bedarf einer weiteren Therapieoption, die das Risiko, zum einen, einen Progress zu erleiden, verringert, aber eben auch das Gesamtüberleben verlängert. Hier bietet Durvalumab eine neue relevante Therapieoption für diese Patientinnen und Patienten.

Für die Nutzenbewertung wurde die Zulassungsstudie von Durvalumab herangezogen, die sogenannte CASPIAN-Studie. Wir haben hier eine Metaanalyse der globalen Kohorten, der eigentlichen ITT, zusammen mit der chinesischen Kohorte vorgelegt. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studie sind zum einen eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,6 Monaten auf 13,4 Monate; das ist eine Risikoreduktion von 26 Prozent. Um das vielleicht einmal in den Kontext zu stellen: Seit 20 Jahren sind damit die Immunchekpoint-Inhibitoren die erste neue Therapieoption für die Behandlung des ES-SCLC, bei der wir ein medianes OS von über 13 Monaten in einer Phase-III-Studie sehen. Wir sehen außerdem in der CASPIAN-Studie ein Hinauszögern der Krankheitsprogression mit einer Risikoreduktion um 17 Prozent, die Verlängerung der Zeit bis zur ersten Folgetherapie mit einer Risikoreduktion von rund 28 Prozent. Wir sehen eine längere Erhaltung der emotionalen Funktion, also ein positiver Effekt auf die Lebensqualität bei einer Risikoreduktion von 29 Prozent, und wir sehen insgesamt keine neuen Sicherheitsaspekte über die bekannten immunvermittelten Nebenwirkungen hinaus.

Wir sehen keine Unterschiede in den SUE, und auch die Rate der Therapieabbrüche ist in beiden Armen gleich niedrig

Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung für diese neue Indikation von Durvalumab einen Zusatznutzen festgestellt. Das IQWiG sieht einen beträchtlichen OS-Vorteil für alle Patientinnen und Patienten. Allerdings sieht das IQWiG aufgrund eines fehlenden Effektschätzers Unsicherheiten für die Safety-Ergebnisse bei den Frauen. Dies bezieht sich auf eine Unterkategorie der immunvermittelten Nebenwirkungen mit einem CTCAE-Grad von > 3. Basierend darauf kommt das IQWiG zu unterschiedlichen Bewertungen im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens, nämlich auf beträchtlich bei Männern und nicht quantifizierbar, maximal beträchtlich bei Frauen. Diese Differenzierung sehen wir als nicht sachgemäß an; das haben wir in der Stellungnahme noch einmal deutlich hervorgehoben. Das bestätigt auch die EMA, die in ihrer Bewertung ebenfalls zu dem Ergebnis kommt, dass das Safety-Profil keine relevanten Unterschiede in Bezug auf das Geschlecht zeigt.

Wir sehen auch keine weiteren Effektmodifikationen bei der Überkategorie der immunvermittelten Nebenwirkungen, und wir sehen auch nicht in weiteren Subkategorien, wie zum Beispiel schwerwiegende oder nicht schwerwiegende immunvermittelte Nebenwirkungen, positive Interaktionen. Wenn wir uns die einzelnen Ereignisse im Detail anschauen, sehen wir sechs Ereignisse im Durvalumab-Arm bei den Frauen. Das war dreimal Diarrhö, das war eine Reaktion an der Einstichstelle, einmal Pneumonitis und einmal Typ-I-Diabetes. Es ist mir sehr wichtig, hervorzuheben, dass bei vier der sechs Patientinnen zum Zeitpunkt des Datenschnittes diese Ereignisse bereits nicht mehr vorlagen. Lediglich eine Diarrhö hat zum Abbruch der Studienmedikation geführt. Entsprechend möchten wir hier noch einmal bekräftigen, dass eine Aufspaltung des Zusatznutzens nach Geschlecht aus unserer Sicht nicht angezeigt ist.

Die Anzahl der Chemozyklen im Vergleichsarm: Hier ist die Situation so, dass das Studiendesign im Komparatorarm vier bis sechs Zyklen EP, also Etoposid plus Platinchemo, nach Maßgabe des Arztes vorsieht. Das entspricht der S3-Leitlinie, der Leitlinie der DGHO, aber auch anderen internationalen Leitlinien. All diese Leitlinien sehen eine Therapiefortführung über vier Zyklen hinaus vor, wenn der Patient davon profitiert. Die Entscheidung, wie viele Zyklen ein Patient bekommt, wurde in der CASPIAN-Studie patientenindividuell vom Prüfarzt anhand von Ansprechen und Verträglichkeit getroffen. Wenn wir uns einmal die deutsche Versorgungssituation anschauen – wir haben uns dazu die Zahlen der Thoraxklinik Heidelberg angeschaut –, dann sehen wir, dass auch dort mehr als die Hälfte der Patientinnen und Patienten mehr als vier Zyklen bekommen hat. Von denen, die mehr als vier Zyklen bekommen haben, haben 90 Prozent der Patientinnen und Patienten sechs Zyklen bekommen, sodass aus unserer Sicht das Studiendesign die Versorgungsrealität hier sehr gut abbildet.

Ein weiterer Punkt, den das IQWiG aufgegriffen hat, war die konsolidierende Thoraxbestrahlung. In CASPIAN war die konsolidierende Thoraxbestrahlung nicht vorgesehen; es gibt zurzeit in den Empfehlungen der Leitlinien hier auch keinen vollständigen Konsens. Die Leitlinien beziehen sich auf Studien aus 1999; also die S3-Leitlinie, bzw. 2015, das ist die DGHO, wo kein eindeutiger OS-Vorteil für das Gesamtkollektiv für die konsolidierende Thoraxbestrahlung gezeigt werden konnte, sodass diese Behandlungsoption keinen Therapiestandard darstellt, in den Empfehlungen als Kann-Empfehlung nur für ausgewählte Patienten vorgesehen ist und auch in der Praxis tatsächlich sehr uneinheitlich angewandt wird.

Eine Anmerkung: Diese konsolidierende Bestrahlung ist unbedingt von der palliativen Bestrahlung zu unterscheiden. Die palliative systemorientierte Bestrahlung, deren Einsatz wiederum in den Leitlinien unter bestimmten Bedingungen geprüft werden kann, dient eben nicht der Überlebenszeitverlängerung, sondern lediglich der Schmerzlinderung und Vermeidung von Komplikationen, und außer bei Zielläsio-

nen war diese lokale palliative Bestrahlung in der CASPIAN-Studie erlaubt. Im Nachgang eines Progresses war die palliative Thoraxbestrahlung grundsätzlich möglich, sodass wir hier eine Einschränkung bei den nichtmedikamentösen Behandlungsoptionen der CASPIAN-Studie nicht sehen und nicht nachvollziehen können, weil auch hier die Versorgungsrealität hinreichend abgebildet ist.

Als letzten Punkt möchte ich die prophylaktische Schädelbestrahlung, kurz PCI, ansprechen. Die Empfehlung zur Durchführung der PCI wird derzeit sehr kritisch diskutiert. Die Ergebnisse der Slotman-Studie aus dem Jahr 2007, auf der die Leitlinien beruhen, wurden durch eine neuere Studie, die Takahashi-Studie von 2017, nicht bestätigt. Wir sehen in der Praxis, dass die PCI zunehmend weniger eingesetzt wird, was sich auch in der CASPIAN-Studie widerspiegelt. Wenn wir uns hier Daten aus der Thoraxklinik Heidelberg anschauen, sehen wir, dass der Anteil von Patienten mit PCI in den Jahren 2010 bis 2017 von rund 16 Prozent in den letzten zwei Jahren auf 10,4 Prozent gesunken ist, was durchaus mit den 8 Prozent PCI-Patienten vergleichbar ist, die sich nach Ermessen des Prüfarztes im Vergleichsarm der CASPIAN-Studie wiederfinden.

Damit bin ich auch schon am Ende, sodass man zusammenfassend feststellen kann, dass die CASPIAN-Studie die Versorgungsrealität zum einen gut abbildet und zum anderen, dass wir mit Durvalumab einen Wirkstoff mit einem beträchtlichen OS-Vorteil zur Verfügung haben, was aus unserer Sicht eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens und damit einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation der Patientinnen und Patienten bedeutet. – Damit, Herr Professor Hecken, übergebe ich das Wort gerne wieder an Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, für diese Einführung. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass Herr Dr. Eberhardt seit 10:04 Uhr zugeschaltet ist. – Ich hätte die erste Frage an die Kliniker, und die betrifft die beiden Punkte, die sowohl das IQWiG als auch Frau Dr. Büchner gerade adressiert haben. Wir haben in der Dossierbewertung des IQWiG die Effektmodifikation für das Merkmal Geschlecht, die dort problematisiert wird. Mich würde aus Sicht der Kliniker interessieren, wie Sie diese Effektmodifikation einschätzen. Sie haben in Ihren Stellungnahmen ausgeführt, dass es sich hierbei möglicherweise um einen Zufallseffekt handeln könnte. Der zweite Punkt, auch das hat Frau Büchner als vorletzten Punkt angesprochen, ist die Frage, welchen Stellenwert Sie der prophylaktischen Schädelbestrahlung sowie der konsolidierenden und der palliativen Thoraxbestrahlung im vorliegenden Anwendungsgebiet beimessen. Das war auch ein relevanter Punkt aus der IQWiG-Dossierbewertung. Hierzu hat sich Herr Professor Wörmann gemeldet. – Herr Wörmann, dann beginnen wir mit Ihnen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde gern mit der ersten Frage anfangen, da geht es um die Relevanz der geschlechtsbezogenen Differenzierung, und dann vielleicht an die Kollegen bezüglich der praktischen Durchführung der Bestrahlung von Schädel oder Thorax überführen. Der vielleicht wichtigere Punkt für uns ist, dass wir mit relativ breitem Rücken hier sitzen, weil wir inzwischen vier Studien zum Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren beim kleinzelligen Lungenkarzinom in fast derselben Indikation haben. Davon sind die Daten zu Atezolizumab – die kennen Sie – publiziert und hier diskutiert worden. Pembrolizumab ist im *Lancet* gut publiziert, die Daten von Nivolumab sind nicht gut publiziert, deshalb haben wir uns da etwas zurückgehalten. Der Punkt, warum ich das hier ausführe, ist, dass die Daten insgesamt relativ gleich sind und alle drei gerade zitierten randomisierten Studien einen Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio zwischen 0,7 und 0,8 zeigen. Das ist übereinstimmend in den drei Studien der Fall. Also, hier war es eine Reduktion der Sterblichkeit zwischen 20 und 30 Prozent. Bei Pembrolizumab gibt es keine Zulassung, soweit ich weiß auch keinen Antrag. Atezolizumab haben Sie schon bewertet und einen geringen Zusatznutzen festgelegt.

Der vielleicht wichtige Punkt ist, wenn man sich die Überlebenskurven anschaut, dass zum einen diese Hazard Ratio verbessert wird. Ich glaube, aus der klinischen Sicht ist besonders wichtig, dass es nach etwa 24 bis 36 Monaten einen Unterschied in der Überlebensrate von jeweils fast einer doppelt so hohen Überlebensrate bei den Patienten in dem jeweiligen Immuncheckpoint-Inhibitorarm gibt. Da sehen die Kurven bei den drei Präparaten ziemlich gleich aus. Konkret: Während es vielleicht nur etwa 10 bis 15 Prozent Überlebensrate in dem Kontrollarm gibt, wie es gerade zitiert wurde, liegt das bei über 20 Prozent in dem jeweiligen Immuncheckpoint-Inhibitorarm. Das heißt, es gibt eine kleine Gruppe; die quantifizieren wir bei 10 bis 15 Prozent, die offensichtlich langfristig von dem Immuncheckpoint-Inhibitor profitiert.

In diesen anderen Studien gibt es keine Geschlechtsunterschiede; weder bei Pembrolizumab noch bei Atezolizumab. Auch bei Nivolumab gibt es die Unterschiede nicht, und da auch Durvalumab in der bisher zugelassenen Indikation diesen Geschlechtsunterschied nicht zeigt, haben wir uns mutig hingewagt und gesagt, das ist möglicherweise eher ein statistisches Problem. Wir haben bisher keine Hinweise, dass die Immuncheckpoint-Inhibitoren beim Kleinzeller und spezifisch auch nicht Durvalumab geschlechtsspezifisch bei Frauen anders wirken als bei Männern. Das kann vielleicht auch dadurch bedingt sein, dass insgesamt in diesen Studien bei den Kleinzellen immer die Frauen die kleinere Gruppe sind. Insofern ist das Risiko für eine Fehlerbreite relativ höher. Die kleinzelligen Studien hier waren zwischen 28 und 30 Prozent, sonst ist es vielleicht eher eine kleinere Gruppe. Zusammenfassung: Wir glauben, dass es nach allen Daten, die wir sonst haben, keinen geschlechtsspezifischen Unterschied gibt, und deshalb vielleicht eher ein statistisch methodisches Problem dahintersteht. – Das war mein Beitrag zur Geschlechtsfrage. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Dann habe ich jetzt Herrn Dr. Reinmuth und Herrn Dr. Eberhardt, dann eine Frage von Herrn Vervölgyi. – Herr Dr. Reinmuth, bitte schön.

Herr Dr. Reinmuth (DGP): Vielen Dank. – Ich kann diesen Ausführungen grundsätzlich erst einmal zustimmen. Es ist immer so, wenn man solche Subsubgruppen analysiert, gerade wenn es geringe Zahlen sind, dann sieht man durchaus manchmal Signale, die man erst mal versuchen muss, einzuordnen. Man möchte natürlich kein Signal übersehen, deshalb denke ich, ist das schon etwas, was man diskutieren sollte. Aber es deckt sich in anderen Studien nicht; das hat Herr Wörmann gerade sehr gut, denke ich, ausgeführt. In der Praxis sehen wir in der Regel eigentlich eine sehr gute Verträglichkeit, die Substanz ist zugelassen und wird auch eingesetzt. Zudem sehen wir keine großen geschlechtsspezifischen Unterschiede. Natürlich ist es so, dass es immer wieder Patienten gibt, die Nebenwirkungen entwickeln, die auch sehr überraschend sein können und deshalb in der Ausprägung größer sein können. Man muss dann entsprechend schnell reagieren. Das ist aber sehr einzelfallabhängig und letztendlich nicht wirklich vorhersehbar. Daraus einen Trend abzuleiten, ist mir bisher jedenfalls nicht gelungen.

Zu den Fragen der Bestrahlung kann man sagen: Das sind zwei wichtige Fragen, die auch, denke ich, anhaltend diskutiert werden. Die prophylaktische Hirnbestrahlung ist aufgrund der doch durchaus vorhandenen Spättoxizität immer etwas gewesen, das wir angezweifelt haben. In der letzten Studie mit einem anderen Studiendesign zeigte sich kein Überlebensvorteil mehr und bestätigte allerdings auch diese Langzeittoxizität, sodass wir in der Praxis diese eigentlich nur noch selten durchführen. Die thorakale Bestrahlung ist in der Tat ein interessantes Thema, das letztlich nicht abschließend diskutiert ist. In der Slotman-Studie zeigte sich zwar ein progressionsfreies Überleben, was für die thorakale Be-

strahlung vorteilhaft war, aber nicht im Gesamtüberleben. Jetzt ist Durvalumab nicht in dieser Fragestellung explizit untersucht worden. Deshalb, denke ich, kann man hierzu keine wirklich umfassende Bewertung abgeben. Es ist unklar. Ich glaube, dieses Thema muss in einer separaten Studie adressiert werden. Aufgrund von Sicherheitsbedenken, denke ich, war es gut ... (akustisch unverständlich) in den Vordergrund zu rücken. Das ist etwas, das wir hier nur im Einzelfall diskutieren. In den aktuellen Leitlinien, zum Beispiel aus Europa und auch Amerika, ist übrigens formuliert, dass das mehr oder weniger eine Kann-Entscheidung ist, und die Therapie mit Durvalumab ist eigentlich separat davon zu sehen.

Vielleicht zum Schluss die Frage nach vier oder sechs Zyklen der Begleittherapie: Auch das ist eine offene Frage. Es gab bisher nie einen wirklichen gezeigten Unterschied, weil die Datenlage dafür einfach zu schlecht ist. In der Klinik haben wir es immer so gehandhabt: Wenn vier Zyklen Chemotherapie Platin/Etoposid vom Patienten gut vertragen wurden und auch gut gewirkt haben, haben wir in der Regel immer versucht, sechs Zyklen, zu applizieren, sodass dann doch, wenn nicht über 50 Prozent der Patienten letztendlich mehr als vier Zyklen Platin/Etoposid bekommen haben, einfach aus der Maßgabe, dass man weiß, die Erstlinie hat in der Regel eine sehr gute Wirksamkeit, ab der Zweitlinie deutlich schlechter, sodass man versucht, den Nutzen der Erstlinie so gut wie möglich mitzunehmen. Diese Frage ist letztlich ungeklärt, aber da wir jetzt einen neuen Standard haben, denke ich, ist diese Diskussion etwas in den Hintergrund geraten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Reinmuth, für die DGP. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Eberhardt für die AIO und Herrn Professor Dr. Huber für die AIO, dann Herr Vervölygi mit der nächsten Frage. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Danke, Herr Professor Hecken. – Ich will mich eigentlich dem, was Herr Wörmann und Herr Reinmuth gesagt haben, klinisch komplett anschließen. Ich möchte auch nichts doppelt sagen. Ich möchte nur eine Ergänzung machen, warum uns gerade die CASPIAN-Studie so wichtig geworden ist. Wenn wir hier über die Toxizitäten reden, dann ist es so, dass viele von den Klinikern immer sagen, die Cisplatintherapien sind toxischer als die Carboplatintherapien. Aber wir haben mit der CASPIAN-Studie die erste Studie, mit der wir die Möglichkeit haben, Cisplatin und Etoposid einzusetzen, und es gibt junge Patienten, die das sehr gut vertragen, und die Knochenmarktoxizität von Carboplatin/Etoposid ist toxischer als die Knochenmarktoxizität von Cisplatin/Etoposid. Das ist schon sehr lange bekannt, seit den 20 Jahren, in denen wir die Erfahrung mit der platinhaltigen Chemotherapie beim kleinzelligen Lungenkarzinom gemacht haben. Das ist ein Zusatzpunkt, der für uns ganz wichtig ist. Nach der CASPIAN-Studie und der Zulassung von Durvalumab hier in der Kombination haben wir auch die Möglichkeit, zum Beispiel bei jungen Patienten Cisplatin/Etoposid und Checkpoint-Inhibitor zu geben. Das war uns bisher verwehrt, wir mussten praktisch das Carboplatin in der Kombination einsetzen, was von vielen Klinikern eher als etwas suboptimal angesehen wird und, wie gesagt, manchmal auch durchaus etwas toxischer. – Das sollte mein Punkt sein. Danke.

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

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Ich halte die Möglichkeit der Cisplatingabe bezüglich der Frage PCI, thorakale Bestrahlung auch für sehr relevant. Bezüglich der Anzahl der Zyklen müsste man sehr ins klinische Detail gehen, um eine abgewogene Stellungnahme dazu abzugeben. Das übersteigt, glaube ich, hier den Rahmen. Aber ich möchte betonen, dass die Bedingungen für beide Arme gleich waren, und mir ist keine wirkliche Imbalance bekannt, sodass ich denke, dass das Endergebnis der Zugabe von Durvalumab klar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Jetzt habe ich Herrn Vervölgyi vom IQWiG. Herr Vervölgyi, bitte schön.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank für die Ausführungen. Ich würde gern auf mehrere Punkte eingehen. Das erste wäre die Effektmodifikation beim Geschlecht bei den schweren immunvermittelten UE. Natürlich muss man das Ergebnis am Ende diskutieren, was das für die Bewertung bedeutet und welchen Stellenwert es hat. Dafür müsste man aber erst einmal alle Ergebnisse haben. Der Hauptgrund, warum wir den Zusatznutzen unterteilt haben, war, dass uns nicht alle Informationen für die Beurteilung dieser Effektmodifikation vorlagen. Bis jetzt – auch mit der Stellungnahme, hat der Hersteller das nicht nachgereicht – liegt uns zum Beispiel für die Frauen kein p-Wert vor. Das wäre möglich gewesen, man hätte einen Logrank-Test rechnen können. Dann hätten wir das Ergebnis gewusst und wüssten, ob das ein signifikanter Unterschied ist oder nicht, um das besser beurteilen zu können. Auch eine Kaplan-Meier-Kurve dazu, getrennt nach Geschlecht, wäre hilfreich gewesen; auch die liegt bisher nicht vor.

Zu den Punkten Bestrahlung und Chemotherapiezyklen: Unseres Erachtens ging es bei der Thoraxbestrahlung maßgeblich um die palliative Bestrahlung. Es geht nicht nur darum, ob es ein Überlebensvorteil ist, sondern ob den Patienten gegebenenfalls eine wichtige symptomatische Therapie vorenthalten wird. Das kann auch Auswirkungen auf Endpunkte haben, auch wenn das in beiden Gruppen gegebenenfalls gleich gehandhabt wird. Herr Huber hat gerade gesagt, dass es grundsätzlich für beide Studienarme gilt. Das gilt tatsächlich nur für die Thoraxbestrahlung, bei der PCI und den Chemotherapiezyklen ist das anders. Bei der PCI ist es so, dass es im Interventionsarm grundsätzlich verboten war. Ich hätte gern eine Stellungnahme vom Hersteller, warum das so war, weil das eigentlich in der Atezolizumab-Studie zum Beispiel nicht der Fall war. Ganz klar war uns das nicht.

Was die Chemotherapiezyklen angeht: Im Durvalumab-Arm gab es entsprechend der Zulassung vier Chemotherapiezyklen, danach war Schluss. Im Vergleichsarm waren es vier bis sechs. Da möchte ich gerne an die Kliniker zurückfragen. In der Anhörung zu Atezolizumab, die wir vor ungefähr einem Jahr hatten, gab es eine andere Situation, nämlich dass tatsächlich nur vier Chemotherapiezyklen möglich waren, und wir diskutiert haben, dass es im deutschen Versorgungskontext normalerweise vier bis fünf Zyklen gibt. Jetzt sind es hier vier bis sechs mit einem relativ hohen Anteil von sechs Zyklen bei den Patienten. Deshalb wollte ich nachfragen, wie das im Zusammenhang mit den Ausführungen vor einem Jahr zu sehen ist, und zweitens, ob man Patienten gegebenenfalls charakterisieren kann, bei denen man mehr Chemotherapiezyklen gibt als eben diese vier bis fünf, die im letzten Jahr diskutiert worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Dann zunächst die Frage an den pU, die zu beantworten wäre, wieso hier Ausschluss oder Nichtermöglichung. Wer kann dazu etwas sagen?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Das wird Herr Dr. Schmid-Bindert übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Schmid-Bindert.

Herr Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Es ist so, dass die palliative Bestrahlung in der CASPIAN-Studie erlaubt war. Ich möchte nur noch mal kurz die Begriffe erklären, die schon angeschnitten waren, aber ich glaube, das ist wichtig für das Verständnis. Die thorakale Radiotherapie konsolidierend macht man praktisch, wenn die Chemotherapie erfolgt ist und gut angesprochen hat, um den Residualtumor zu kontrollieren, in der Hoffnung, dass das den Verlauf bessert. Hier haben die Slotman-Daten gezeigt, dass dieser Effekt, wie schon ausgeführt wurde, marginal ist. Deshalb ist es kein Versorgungsstandard

und wurde weggelassen, in beiden Zulassungsstudien übrigens, um hier ein sauberes Studiendesign zu haben.

Die palliative Bestrahlung war erlaubt, außer für Zielläsionen. Palliative Bestrahlung heißt, dass irgendwo zum Beispiel im Thorax Metastasen waren und Schmerz im interkostalen Nerv verursachten, und man bestrahlt diesen, um die Schmerzen zu lindern. Das war in der CASPIAN-Studie erlaubt, so dass wir der Meinung sind, dass sie eigentlich von der Supportivtherapie her adäquat ausreichend behandelt waren. PCI ist per se, wie schon ausgeführt wurde, im Moment umstritten und wird zunehmend weniger angewandt. Das Ziel der CASPIAN-Studie war, einen neuen Therapiestandard mit Immuntherapie plus Chemotherapie zu etablieren. Die PCI war dabei keine Fragestellung. Erstens gab es zum Zeitpunkt der Studienplanung noch keine Sicherheitsdaten zur gleichzeitigen Gabe von Durvalumab und Bestrahlung. Das ist ein Grund. Ein anderer Grund ist, dass der Stellenwert der PCI im Rahmen der neuen Immuntherapieära auch neu bewertet werden muss, und die Ergebnisse zeigen, dass in beiden Armen das Neuauftreten von Hirnmetastasen gleich groß war. Wie vorhin ausgeführt, hat der Versorgungskontext im Beispiel der Uniklinik Heidelberg auch gezeigt, dass diese Therapie sehr wenig angewandt wird. Deshalb, denke ich, war das Studiendesign gerechtfertigt. – Ich glaube, die Fragen sind beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schmid-Bindert. – Nachfrage dazu von Herrn Vervölgyi, dann zum zweiten Teil Herr Professor Huber, Herr Professor Wörmann, dann Frage von Frau Groß, GKV-SV. Aber zunächst Nachfrage Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich hätte eine Rückfrage zu der Thoraxbestrahlung. Sie haben recht, natürlich ist es so, dass nur die Zielläsionen nicht bestrahlt werden durften, aber auch diese könnten symptomatisch sein. Also theoretisch könnte es doch sein, dass die Patienten eine symptomatische Therapie gebraucht hätten, aber nicht bekommen haben, weil genau diese Zielläsionen für die Patienten belastend, schmerzhaft, wie auch immer waren. Eine andere Frage habe ich eben vergessen, zu stellen. Deshalb stelle ich die jetzt direkt, weil sie auch an den Hersteller geht: Haben sie den p-Wert für die Frauen für die schweren immunvermittelten UE und Kaplan-Meier-Kurven? Können Sie die nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wieder Herr Schmidt-Bindert.

Herr Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich antworte zunächst auf die Frage mit den Zielläsionen. Also, die Bestrahlung der Zielläsionen war übrigens auch in der Atezolizumab-Studie nicht erlaubt, denn die RECIST-Läsionen – – Man definiert bei Therapiebeginn bis zu maximal fünf Läsionen, damit man den Therapieerfolg messen kann. Wenn diese Zielläsionen Probleme machen, bedeutet es meist, dass der Patient einen Progress hat, und zum Zeitpunkt des Progresses war es dann erlaubt, auch diese anderen Läsionen zu bestrahlen. Das galt nur während der Begleittherapie, also parallel zur medikamentösen Therapie, sodass die supportive Therapie der Patienten gewährleistet war.

Ich kann jetzt nicht auf die Statistik antworten, das kann gleich die Frau Kollegin machen. Ich möchte nur sagen, dass wir diese immune-related adverse events ernst nehmen und uns auch genau angeschaut haben. Ich glaube nicht, dass man diese Frage mit der Statistik beantworten kann. Wir sehen, wenn man sich die Gesamtheit anschaut, dass nur sechs Frauen diese Grad III oder IV immune-related adverse events hatten, und bei Männern waren es acht; also in der gleichen Größenordnung. Die einzelnen Events wurden bereits genannt und waren vorübergehend. Wir haben Daten von über 3.000 Patienten Durvalumab in der Monotherapie und verschiedenen Tumorarten. Wir haben auch mittlerweile Daten von über 18.000 Patienten in AstraZeneca-Studien, Durvalumab im Stadium III, und nirgendwo

sieht man Sicherheitsbedenken im Geschlechtsspezifischen. Es gibt keine medizinische Evidenz, die darauf hindeutet, dass es hier Unterschiede geben würde. Deshalb glauben wir, dass es keine Sicherheitsbedenken speziell bei Frauen gibt. – Ich weiß nicht, ob Frau Büchner noch etwas zur Statistik ergänzen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich frage einmal. Frau Büchner, haben Sie die Daten, die Herr Vervölgyi adressiert hat?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Wir haben diese Tests nicht gemacht und auch nicht in der Stellungnahme eingereicht, wie Sie eben sagten, weil wir aus unserer Sicht umfangreiche Daten dazu eingereicht und das Thema hinreichend adressiert haben, sodass wir uns davon keinen zusätzlichen Erkenntnisgewinn versprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Büchner. – Jetzt Herr Professor Huber, dann Herr Professor Wörmann, dann Frau Groß und Herr Jantschak. – Bitte schön, Herr Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (AIO): Bezüglich der Frage von Herrn Vervölgyi: Die Datenlage hat sich gegenüber der Anhörung zu Atezolizumab nicht geändert. Aber die Argumentation, wenn ich mich recht erinnere, ist diesbezüglich unterschiedlich, dass wir jetzt bei Durvalumab die längere Gabe von Chemotherapien im Kontrollarm und die höhere Bestrahlungsrate diskutieren. Beides würde nach meinem Verständnis bezüglich Effektivität hier die Effektivität der Kontrolltherapie verstärken, sodass ich denke, dass wir das nicht überbetonen sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Wörmann, dann hat sich Herr Dr. Reinmuth noch zu der Frage von Herrn Vervölgyi gemeldet und dann kämen Frau Groß und Herr Jantschak. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben in unseren Leitlinien verschiedene Versionen. Wir haben immer geschrieben, vier bis sechs Zyklen Chemotherapie sind Standard. Wir haben gleichzeitig darauf hingewiesen, dass bei den meisten dieser sehr rasch progredienten Erkrankungen nach etwa zwei Zyklen abgeschätzt werden kann, ob die Patienten ansprechen. Ob vier bis fünf und sechs einen großen Unterschied machen, würde ich eher mit Nein beantworten. Wenn ich mir die Vergleichsarme der eben erwähnten Studien anschau, sowohl zu Pembrolizumab, Atezolizumab, jetzt Durvalumab oder auch zu Nivolumab plus Ipilimumab sehen die Kontrollarme alle ungefähr gleich aus. Auch da scheint sich die Anzahl der Zyklen nicht wesentlich auf den Gesamterfolg ausgewirkt zu haben. Die Frage, ob man doch sechs Zyklen gibt, ist, glaube ich, eher eine individuelle Entscheidung, und da kommt genau das hinein, was die Kollegen vorhin gesagt haben. Es geht bei dieser Gruppe von Patienten ganz wesentlich um die Lebensqualität und darum, wie sie mit den jeweiligen Nebenwirkungen und der Therapie zurechtkommen und ob man ihnen dann sechs Zyklen empfiehlt oder weniger. Ich glaube, das, was wir beim letzten Mal mit vier bis fünf oder jetzt in der Studie sechs Zyklen, gesagt haben, würden wir nicht besser in Daten fassen können. Ich glaube nicht, dass es einen wirklichen Einfluss auf das Gesamtergebnis hat.

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

Herr Dr. Reinmuth (DGP): Ich will das nur kurz unterstreichen. Ich glaube, die Frage, ob man vier machen darf oder sechs machen muss, ist jetzt nicht Thema gewesen, und ich glaube, was uns am Design der CASPIAN gefallen hat, ist die mögliche Flexibilität. Man darf nicht vergessen, diese Erkrankung hat eine so schlechte Prognose, dass wir jeden Therapiearm so gut wie möglich nutzen müssen,

weil danach die Prognose wirklich sehr schlecht wird. Dementsprechend war das Ausschöpfen der Möglichkeiten immer das oberste Ziel. Das ist eben individuell und wird unterschiedlich interpretiert. Es ist aber nicht in ein klares Paradigma zu fassen, ob man nur vier machen darf oder sechs machen muss. Vier ist nicht falsch, sechs ist kein Zwang; das war die bisherige Lesart und das immer in Abwägung zwischen Nutzen und Toxizität, die in den letzten beiden Zyklen höher geworden ist. Wie Herr Eberhardt schon ausgeführt hat, die Flexibilität, dass man vier oder sechs oder auch Platin frei wählen kann, halte ich eher für eine Stärke dieser Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Reinmuth. – Jetzt habe ich Frau Groß, GKV-SV. Bitte schön, Frau Groß.

Frau Groß: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage explizit zur PCI. Es wurde von Herrn Professor Huber auf die Imbalancen abgehoben bzw. dass es keine Imbalancen gebe, aber es geht mir speziell um den Vergleichsarm. Da ist die Frage: Bilden die 8 Prozent die PCI in der Versorgungsrealität tatsächlich adäquat ab? Es gibt immer noch die starke und eindeutige Empfehlung in der S3-Leitlinie, dass die PCI bei Ansprechen auf die Chemotherapie durchgeführt werden soll. Im Vergleichsarm ist die Frage der Verträglichkeit von PCI und PD-L1-Inhibitor nicht die Frage gewesen. Daher noch mal die explizite Nachfrage: Ist das wirklich die Größenordnung, die die Versorgungsrealität abbildet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß, für diese Frage. – Herr Dr. Reinmuth hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Reinmuth.

Herr Dr. Reinmuth (DGP): Das kann ich recht kurz beantworten. Ja, für mich, denke ich, bildet das die derzeitige Versorgungsrealität ziemlich gut ab. Zur Leitlinie darf man nicht vergessen: Diese Leitlinie wurde formuliert, bevor die japanische Studie mit dem deutlich besseren Studiendesign veröffentlicht wurde, die dann eben keinen Überlebensvorteil gezeigt hat, die durchaus eine Veränderung des klinischen Standards gebracht hat. Da es zwei verschiedene Studien mit unterschiedlicher Aussagekraft und unterschiedlichem Studiendesign gibt, denke ich, wird diese Frage neu bewertet werden müssen. Wir sind gerade dabei, die Leitlinie neu zu überarbeiten, und zwar diesmal komplett zu überarbeiten, nicht nur in einzelnen Bereichen zu aktualisieren, wie das bisher erfolgt ist. Dementsprechend wird die neue Leitlinie diesbezüglich wahrscheinlich eine andere Formulierung finden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Möchte jemand von den Klinikern ergänzen oder ist das so okay? – Nein, ich sehe keine Ergänzungswünsche. Frau Groß, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar bezogen auf die Auswertungen der Patient Reported Outcomes, der EORTC QLQ-C30, den LC13 und die EQ-5D VAS. So, wie ich es aus der IQWiG-Dossierbewertung verstanden habe, wurde die Nutzenbewertung vorgelegt, eine Auswertung hinsichtlich der Zeit bis zur ersten Verschlechterung um 10 Punkte, allerdings nur bis Zyklus sechs und nicht für den gesamten Beobachtungszeitraum. Es lag dann noch eine Publikation vor, in der die 10 Punkte berücksichtigt wurden, allerdings nicht für den hier relevanten Datenschnitt und nicht für die Gesamtkohorte, also die gesamte Studienpopulation inklusive der chinesischen Kohorte. Deshalb hat man seitens des IQWiG die MMRM-Analysen herangezogen. Da ist

meine Frage, warum mit der Stellungnahme die Time-to-Event-Analysen hinsichtlich der 10 Punkte oder – das wird auch diskutiert – der 15 Punkte nicht nachgereicht wurden. Aus vergangenen Verfahren ist bekannt, dass wir die Time-to-Event-Analysen in der Bewertung immer besonders hoch gewichten, auch hinsichtlich der höheren Schwelle, die notwendig ist, um bei der MMRM-Analyse möglicherweise die Relevanzschwelle zu reißen. Meine Frage ist, weshalb mit der Stellungnahme nicht auf diese Kritik eingegangen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Jantschak. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Dr. Ebsen, bitte.

Herr Dr. Ebsen (AstraZeneca): Darauf kann ich gern kurz eingehen. Wir haben im Dossier sehr umfangreiche Daten eingereicht. Wir haben nicht nur die ITT vorgesehen gehabt, sondern proaktiv die Metaanalyse zusammen mit der Chinakohorte gerechnet; da sind auch die einzelnen Kohorten häufig mit abgebildet. Wir hatten mit dieser Zeit bis zur Verschlechterung über die MID-10 einen Zeitraum abgebildet, bei dem noch 70 Prozent der Responder vorhanden sind, die Rückläufer zusammenpassen. Das sind immerhin mehrere Monate, die hier abgebildet sind. Das ist für Patienten in diesem Setting sicherlich auch kein kurzer Zeitraum. Deshalb sind diese umfangreichen Analysen, die wir eingebracht haben, nach unserem Ermessen immer noch valide, und wir würden die Bewertung auch immer noch auf dieser Basis darstellen. Zum Zeitpunkt der Einreichung – im September 2020 war das – war die MID-10 in der Spruchpraxis des G-BA durchaus ein anerkanntes Responsekriterium. Das Methodenpapier 6 ist erst am 5. November veröffentlicht worden. Das kann nach unserer Meinung nicht die Grundlage für die Nutzenbewertung darstellen. Wir hatten zusätzlich noch das MMRM-Modell abgelegt, das einen größeren Zeitraum berücksichtigt, und dann, weil das offensichtlich herangezogen worden ist, auch entsprechend die Subgruppen an dieser Stelle nachgereicht.

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

Herr Dr. Jantschak: Beantwortet, aber irgendwie nicht so richtig zufriedenstellend. Es ist sicherlich eine Spruchpraxis im Moment vorhanden oder retrospektiv vorhanden gewesen, was die 10 Punkte angeht, aber es ist genauso Spruchpraxis, dass wir uns immer den gesamten Beobachtungszeitraum hinsichtlich der Analysen ansehen wollen. Da ist tatsächlich die Frage, die im Raum steht, warum nicht Analysen nachgereicht wurden, zumindest für die 10 Punkte für den gesamten Beobachtungszeitraum. Man könnte hier sicherlich unterstellen, dass sich möglicherweise bei den Analysen negative Ergebnisse gezeigt haben und wenn man die MMRM-Analyse mit den höheren Schwellenwerten verwendet, dass Sie sich hierdurch möglicherweise Vorteile erwartet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ebsen, möchten Sie darauf replizieren? – Ja, bitte.

Herr Dr. Ebsen (AstraZeneca): Vielen Dank. – Vielleicht noch einmal: Wir haben ein sehr umfangreiches Set mit den Analysen eingereicht. Ich möchte nicht sagen, dass das das Hautkriterium ist, dass es ein wahnsinniger Aufwand ist, diese Analysen zu machen, aber es wurde bereits an dieser Stelle die MMRM herangezogen, die keinen Vor- oder Nachteil gezeigt haben. Insofern wissen wir, dass dieser Zeitraum in der Response, also die Rückläufer, wenn die unter 70 fallen, dass das in der Regel auch ein K.o.-Kriterium gewesen ist. Insofern hatten wir uns hier sicherlich wenig Hoffnung gemacht, dass das in dieser Bewertung noch irgendeine Relevanz hatte. Unabhängig davon sehen wir, dass der große Treiber in dieser Bewertung der OS-Vorteil für alle Patienten ist. Insofern ist das MMRM-Modell offensichtlich die Wahl, die hier getroffen worden ist und auch hinreichend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch Herr Vervölgyi dazu, dann Frau Müller. – Herr Vervölgyi, IQWiG, dann Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich muss noch einmal nachhaken, diese Frage hatte ich tatsächlich auch. Aus unserer Sicht gibt es keinen Grund, diese nicht nachzureichen oder zumindest Zyklus 6 abzuschneiden. Ob 70 Prozent in einem Zyklus noch unter Beobachtung sind oder nicht, hat für die Überlebensanalyse erst mal keine Bewandnis. Deshalb kann ich das Argument nicht nachvollziehen, das Sie da anbringen. Es geht doch darum, alle Informationen in die Auswertung einzubringen, die es gibt. Wenn die Patienten ein Jahr lang beobachtet werden, warum soll ich dann nach Zyklus 6 abrechnen oder zumindest die Analyse abschneiden? Das macht überhaupt keinen Sinn, zumindest nicht für die Überlebensanalyse. Bei dieser 70-Prozent-Regel geht es eigentlich darum, dass unter 70 Prozent überhaupt in die Auswertung eingehen. Aber das tun Sie ja. Nur zu einem bestimmten Zeitpunkt sind nur noch wenige Patienten unter Risiko. Deshalb: Das kann ich nicht nachvollziehen, wie Sie das argumentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eberhardt, wollen Sie sich dazu äußern?

Herr Dr. Eberhardt (AIO): Nur eine kurze Bemerkung: Normalerweise diskutieren wir immer in Situationen, in denen wir keinen OS-Benefit haben – – Dann haben wir einen PFS-Benefit und wollen natürlich ganz genau die Lebensqualitätsanalysen haben. Das kann ich absolut nachvollziehen, ist auch normalerweise absolut korrekt, um die Effektivitätsabschätzung adäquat zu machen. Aber hier haben wir nun mal für unsere Situation beim kleinzelligen Lungenkarzinom, fortgeschrittene Erkrankung, einen wirklich sehr guten OS-Benefit, und da denke ich, dann muss dieser auch eine gewisse Führung übernehmen. Es ist richtig, dass man sich zusätzlich die Lebensqualitätsanalysen anschaut. Ich will das auch nicht in Abrede stellen, aber man muss hier tatsächlich die Kirche im Dorf lassen und den OS-Benefit als solchen erst einmal akzeptieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, auch dazu. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe auch eine Nachfrage an den pU zu diesem einen oder den zwei etwas für uns schwierig nachzuvollziehenden Punkten. Das eine hat Herr Vervölgyi eben angesprochen. Sie haben angedeutet, es würden für den längeren Zeitraum, den gesamten Erhebungszeitraum, unter Umständen insgesamt unter 70 Prozent vorliegen. Stimmt das, oder stimmt das nur für die späteren Zeitpunkte? – Das ist meine Frage.

Dann bezüglich des Aufwandes dieser Analyse: Sie haben bereits eine Publikation vorgelegt für den gesamten Erhebungszeitraum, diese Verschlechterung um 10 Punkte oder es gibt eine – ich weiß nicht, ob Sie sie vorgelegt haben –, wo genau die angesehen wurden, allerdings auf Basis eines höheren Datenschnitts. Eigentlich dürfte es so unglaublich aufwendig nicht sein, ein bereits geschriebenes Programm noch einmal über einen anderen Datenschnitt laufen zu lassen. Also, wenn Sie dazu noch was sagen könnten?

Meine letzte Frage ist die Effektmodifikation nach Geschlecht. Wir haben inzwischen, eigentlich sehr überzeugend, von den Fachgesellschaften gehört, dass sich das bei anderen PD-L1-Inhibitoren nicht zeigt. Sie haben gesagt, sie haben keine Effektschätzer geliefert, und Sie sagen, Sie halten das aufgrund der geringen Fallzahl nicht für relevant. Das IQWiG hat angemerkt, dass sie es gerne gesehen hätten. Ich denke, über eine Relevanz kann man dann diskutieren, wenn man wirklich die ganzen Daten vorliegen hat. Es ist eine schwierige Sache, wenn im Vorfeld darüber entschieden wird, was relevant

ist und was nicht und diejenigen, die sich damit beschäftigen, nicht in die Lage versetzt werden, die Entscheidung überhaupt zu treffen. Könnten Sie dazu bitte noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte vom pharmazeutischen Unternehmer dazu ausführen? – Frau Dr. Büchner, bitte schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich kann zu den Fragen zur Lebensqualität, zu dem, was Herr Ebsen gesagt hat, nichts ergänzen. Bei dem angesprochenen Logrank-Test ist es so, dass wir hier die Statistik – – Das ist eine Frage, die man aus unserer Sicht schwer statistisch beantworten kann, sondern sich vielmehr diese Anzahl der Ereignisse anschauen muss, die im Wesentlichen transient sind. Wir haben sechs Frauen und acht Männer in der Studie, die diese immunvermittelten Nebenwirkungen haben, sodass wir in dieser zusätzlichen Statistik keinen Erkenntnisgewinn sehen; das ist der Hintergrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Büchner. – Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Das ist zwar nicht das, was Sie vorhin gesagt haben. Ich hatte eigentlich angeregt, dass die Entscheidung dem G-BA überlassen werden sollte. Aber darauf sind Sie jetzt nicht eingegangen. Noch einmal kurz zum zweiten Punkt: Die Frage, welche Relevanz die Morbiditätsdaten bei diesem OS-Vorteil haben, beziehen wir sehr wohl mit ein. Wir fordern auch immer die PROS, und es wäre schön, wenn hier verwertbare Responderanalysen, gerne auch mit den alten, bisher akzeptierten Responsekriterien vorliegen würden, weil wir durchaus bei einem deutlichen Überlebensvorteil mit einbeziehen, ob sich bei der Morbidität kein Unterschied zeigt, vielleicht ein weiterer Vorteil oder eventuell ein Nachteil. Also, das ist für die Gesamtbewertung absolut relevant. Herr Jantschak hat es schon gesagt, wenn möglicherweise ein Nachteil im Raum steht – wir haben hier eine Ad-on-Analyse, wir wissen es nicht, vielleicht ist es auch ein Vorteil gegenüber der Morbidität, man weiß es nicht –, dann ist das eine relevante Auswertung, und dann ist es problematisch, wenn man sozusagen über die MMRM-Analysen auf die Hedges' g-Schwellen zurückfällt, wo man nur sehr große Unterschiede sieht. Wenn das möglich ist und schon in einer Publikation entsprechend ausgewertet wurde, dann ist es nicht so günstig für unsere Bewertung, wenn diese Sachen nicht nachgereicht werden.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielleicht darf ich dazu direkt etwas sagen: Ich hatte bisher den Wunsch von Ihnen nicht so verstanden, dass Sie das gerne noch nachgereicht haben wollen. Wenn Sie sagen, das ist für Ihre Bewertung unabdingbar, können wir gerne versuchen, die von Ihnen angesprochenen Auswertungen noch einmal durchlaufen zu lassen; ich kann das jetzt gerade nicht sagen. Ich sehe außer Herrn Ebsen gerade niemanden von meinem Team, inwieweit das in der Kürze der Zeit überhaupt möglich ist. Aber wir können gerne versuchen, diese Daten nachzuliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Büchner. Es wäre jedenfalls nicht schlecht, wenn da noch etwas möglich wäre. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich ziehe zurück, das ist jetzt von Frau Müller sehr ausführlich angesprochen und kritisiert worden. Das war auch mein Punkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. Weitere Wortmeldungen? – Sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, noch einmal die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer macht das? Frau Dr. Büchner? – Bitte schön, Frau Dr. Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Genau. Das würde ich übernehmen. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Vielen Dank für die Diskussion. Ich glaube, ich muss jetzt nicht noch einmal alles reproduzieren. Wir sehen mit Durvalumab ganz maßgeblich einen OS-Vorteil, den dieser Wirkstoff gegenüber der Standardtherapie zeigt. Wir möchten gerne prüfen, ob wir weitere Daten zur Lebensqualität nachreichen können. Wir haben verstanden, dass das für Sie wichtig ist und würden uns dazu kurzfristig noch einmal bei der Geschäftsstelle zurückmelden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, ganz herzlichen Dank an alle, die an dieser Anhörung teilgenommen und uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen. Es hat technisch gut geklappt. Es war gut, Frau Büchner, dass bei Ihnen alles abgeschaltet wurde, was abzuschalten war. Die Qualität war sehr gut. Wir haben mittlerweile eine hohe Professionalität entwickelt, wir machen das jetzt schon seit einem Jahr in diesem Format, und die Kinderkrankheiten sind mittlerweile weg. – Damit können wir diese Anhörung beenden. Herzlichen Dank noch mal, und wir fahren mit der nächsten Anhörung fort. Die Unterausschussmitglieder müssen sich ausloggen und zur nächsten Anhörung wieder hereinkommen. Für diejenigen, die bei der Anhörung nicht mehr dabei sind, noch einen schönen Resttag. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:02 Uhr