



Mündliche Anhörung

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

hier: Durvalumab (D-920)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. August 2023
von 11:36 Uhr bis 12:06 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht

Frau Dr. Münz-Wollny

Frau Dr. Schlaphoff

Frau Dr. Schulz

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Bitzer

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Heitzig

Frau Riediger-Röhm

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

Frau Eberle

Frau Neugebauer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind jetzt in der Anhörung Durvalumab Mono, Erstlinie bei nicht resezierbaren oder metastasierten biliären Tumoren. Wir haben als Basis der Anhörung für diese Monotherapie, die Teil einer Bündelung ist, die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juni 2023. Wir haben Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in einer gemeinsamen Stellungnahme und vom vfa. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Stellungnahmen abgegeben MSD Sharp & Dohme, Servier und Taiho Oncology Europe.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Frau Dr. Münz-Wollny, Frau Dr. Schlaphoff und Frau Dr. Schulz, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Bitzer, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für Servier Deutschland Frau Heitzig und Frau Riediger-Röhm, für MSD Sharp & Dohme Frau Eberle und Frau Neugebauer und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Frau Specht, Sie haben zum dritten Mal für heute das Wort. Bitte schön.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Auch an dieser Stelle von mir guten Tag, sehr geehrte Damen und Herren! Guten Tag, sehr geehrtes Gremium! Wir sprechen jetzt über die dritte Indikationserweiterung von Durvalumab. Deshalb ist ein drittes Team an meiner Seite, das ich gerne vorstellen möchte: Das sind zum einen die Kollegen aus dem Bereich Medizin, Frau Münz-Wollny und Frau Schlapphoff, und Frau Schulz und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung von AstraZeneca.

Wie von Herrn Professor Hecken bereits erwähnt, sprechen wir in dieser Anhörung über Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin in der Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumoren. Da die biliären Tumoren bisher nur selten im Unterausschuss diskutiert wurden, möchte ich gerne als Erstes das Indikationsgebiet näher beschreiben. Als Zweites möchte ich gerne auf die Studie TOPAZ-1 eingehen, die sowohl für die Zulassung als auch für die Nutzenbewertung die Grundlage darstellt. Als Drittes möchte ich gerne auf einige Aspekte aus dem Nutzenbewertungsbericht des IQWiG eingehen. Zunächst aber zur Indikation:

Unter dem Begriff „biliäre Tumoren“ – wir sprechen hier in Kurzform von BTC oder Biliary Tract Cancer – versteht man heterogene Tumorerkrankungen. Es handelt sich hierbei um drei verschiedene Tumorentitäten. Dies sind intra- und extrahepatische Tumoren der Gallenwege und die Gallenblasenkarzinome. Biliäre Tumoren sind selten auftretende Tumorerkrankungen. Sie machen lediglich einen Anteil von weniger als 1 Prozent an den malignen Tumoren aus. Die Prognose der biliären Tumoren ist insgesamt ungünstig. Die Fünfjahresüberlebensrate beträgt über alle Stadien hinweg lediglich 10 bis 20 Prozent. Da die frühen Stadien der Erkrankung lange asymptomatisch verlaufen und auftretende Krankheitssymptome häufig unspezifisch sind, werden 60 Prozent aller biliären Tumoren erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Lediglich 40 Prozent sind bei der Diagnose mit kurativer Intentionen resezierbar. Insgesamt besteht also ein sehr hoher medizinischer Bedarf an neuen Therapieoptionen bei der Behandlung von biliären Tumoren.

Gemcitabin und Cisplatin waren jahrelang die alleinige Therapieoption für Patienten und Patientinnen mit biliären Tumoren. Seit 2010 gilt dieses Regime sogar als Standard, obwohl

dafür keine Zulassung vorliegt. Die TOPAZ-1-Studie ist somit die erste Studie seit zehn Jahren, die einen Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber dem bisherigen Therapiestandard Gemcitabin/Cisplatin zeigen konnte. Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin ist somit die erste zugelassene Immunchemotherapie zur Behandlung der biliären Tumoren. Dieses Therapieregime ist bereits in internationalen Leitlinien empfohlen, und in der Konsultationsfassung zu der aktualisierten deutschen S3-Linie zu hepatobiliären Tumoren ist das Regime bereits berücksichtigt. Die finale Fassung der deutschen Leitlinie erwarten wir in Kürze.

Ich möchte nun gerne näher auf die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie TOPAZ-1 eingehen, die die Grundlage für die heutige Diskussion darstellt. TOPAZ-1 ist eine randomisierte doppelblinde Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin gegenüber der zVT – Gemcitabin/Cisplatin alleine – verglichen wurde. Datenbasis für das Dossier war die gepoolte Auswertung der globalen Kohorte und der China-Erweiterungskohorte aus dieser Studie. In der Studie TOPAZ-1 wurde eine bisher noch nie erreichte signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens unter Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin gegenüber der zVT gezeigt. Die Risikoreduktion zu versterben betrug dabei 23 Prozent und ist somit von beträchtlichem Ausmaß. Besonders bemerkenswert ist aber, dass nach zwei Jahren etwa 25 Prozent aller Patientinnen und Patienten im Interventionsarm noch am Leben sind. Demgegenüber beträgt dieser Anteil im Kontrollarm lediglich 10 Prozent.

Dieses Ergebnis ist ein bedeutsamer Meilenstein in der Therapie der biliären Tumoren. Basierend auf diesen Ergebnissen und unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils sehen wir für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin im Vergleich zur zVT einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen, was wir entsprechend im Dossier dargelegt haben.

Ich möchte nun kurz auf die Aspekte der Nutzenbewertung eingehen: Das IQWiG kommt in seiner Nutzenbewertung sowohl in der Einschätzung zur Wirksamkeit als auch beim Sicherheitsprofil zum gleichen Fazit und leitet ebenfalls einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Durvalumab ab. Lediglich bei der Betrachtung der unerwünschten Ereignisse gibt es kleine Unterschiede. Obwohl wir hier zum gleichen Fazit kommen, sind die Nebenwirkungen ernst zu nehmen, und deshalb möchte ich diese an dieser Stelle kurz einordnen.

Für die Überkategorien der unerwünschten Ereignisse in der Studie TOPAZ-1 sind insgesamt keine statistisch signifikanten Unterschiede festzustellen. Basierend auf den Auswertungen der Risikoreduktion, die das IQWiG heranzieht, sind folgende unerwünschte Ereignisse häufiger unter der Kombination von Durvalumab mit Gemcitabin/Cisplatin als unter der zVT aufgetreten. Das sind Anämie, Fieber, Cholangitis und Nebenwirkungen der Systemorganklasse Haut und Unterhautgewebe. Insgesamt waren diese unerwünschten Ereignisse – wie durch die zusätzlichen Analysen in unserer schriftlichen Stellungnahme nachgewiesen – von kurzer Dauer und in der Regel reversibel.

Bei der Betrachtung der Sicherheitsergebnisse muss berücksichtigt werden, dass wir hier Durvalumab in Kombination zu dem bisherigen Therapiestandard Gemcitabin/Cisplatin geben und in der Nutzenbewertung mit Gemcitabin/Cisplatin alleine vergleichen. Vor diesem Hintergrund ist es bemerkenswert, dass lediglich sehr wenige zusätzliche unerwünschte Ereignisse hinzugekommen und in den Überkategorien der unerwünschten Ereignisse keine Unterschiede festgestellt worden sind. Insgesamt handelt es sich somit bei der Kombination aus Durvalumab mit Gemcitabin/Cisplatin um ein gut verträgliches Therapieregime, dessen Nebenwirkungen im klinischen Alltag gut behandelbar sind und das mit einer Verbesserung des Gesamtüberlebens einhergeht.

Zum Schluss möchte ich gerne zusammenfassen: Bei den eben beschriebenen Ergebnissen der Studie TOPAZ-1 und insbesondere bei dem Vorteil im Gesamtüberleben handelt es sich um den ersten therapeutischen Fortschritt in der Behandlung der biliären Tumoren in den letzten

zehn Jahren. Basierend auf den dargestellten Ergebnissen für Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin im Vergleich zur zVT liegt aus unserer Sicht und im Einklang mit der Einschätzung des IQWiG ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor. – An dieser Stelle bedanke ich mich für die Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. Ich knüpfe direkt an und frage Herrn Wörmann und Herrn Bitzer. Wir sehen beim OS einen Vorteil von 1,7 Monaten. Das heißt, wir sprechen über 12,6 Monate versus 10,9 Monate im Kontrollarm. Wie schätzen Sie diesen Unterschied bezogen auf die Gesamtherapiesituation, die von Frau Specht völlig zu Recht als sehr schwierige Therapiesituation mit einer sehr schlechten Prognose beschrieben worden ist, ein? Sind aus Ihrer Sicht hier Einschränkungen mit Blick auf die zwei, drei Kleinigkeiten, die das IQWiG hinsichtlich der Nebenwirkungen angemerkt hatte, zu machen, oder gibt es aus Ihrer Sicht eine positive Beurteilung, die in die Richtung geht, wie sie das IQWiG vorgenommen hat? – Herr Bitzer, bitte.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Ich möchte betonen, dass wir seit vielen Jahren nach einem Therapieregime gesucht haben, das Gemcitabin und Cisplatin verbessert, das wir über viele Jahre in der Erstlinie eingesetzt haben. Die Zahlen sind beim medianen Gesamtüberleben nicht besonders beeindruckend, aber ich denke, die wichtigen Zahlen haben wir gesehen, dass wir nach zwei Jahren doch einen deutlichen Unterschied von knapp 25 gegen ungefähr 10 Prozent haben. Eine interessante Zahl ist, dass die Patienten mit einem anhaltenden Ansprechen von mehr als einem Jahr mit 26 gegenüber ungefähr 15 Prozent vorhanden sind, sodass wir bei einer relativ guten Verträglichkeit und nur geringen Unterschieden in dem Nebenwirkungsprofil eine Gruppe von Patienten haben, die von der Therapie deutlich profitiert. Somit hat das Einzug in den klinischen Alltag gehalten, und wie erwähnt haben wir das in der Leitlinie als Erstlinientherapie empfohlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Bitzer. – Herr Professor Wörmann, dann Frau Groß vom GKV-SV.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur ergänzend dazu, vielleicht zur Einleitung: Es ist nicht der erste Fortschritt, den wir sehen. Es gab Fortschritte in der metastasiert refraktären Situation, wo die unterschiedliche Biologie der heterogenen biliären Tumoren mit hineingegangen ist. Das sind die gezielten Präparate, die zu diskutieren sind. Dann kommt noch etwas Neues mit IDH1-Inhibitoren, aber hier geht es um die Gesamtgruppe aller Erkrankungen. Da haben wir frustrierende Ergebnisse. Ich bin eben kurz zusammengesackt, als ich „gut verträglich“ gehört habe. Das kann man so nicht sagen, wenn zwei Drittel schwere Nebenwirkungen auftreten. Aber es ist nicht die Immuntherapie, die die schlechte Verträglichkeit ausmacht, sondern die Chemotherapie, und die wird explizit nicht deutlich gesteigert.

Wir schauen uns immer die Daten der Abbrüche in der Immuntherapie aufgrund von Nebenwirkungen an, und die ist explizit nicht gesteigert. Sie ist genauso hoch und weitestgehend auf die Chemotherapie zurückzuführen. Das heißt, ich glaube, es ist genauso, wie Herr Bitzer es gesagt hat. Das ist ein Fortschritt. Es ist kein dramatischer Durchbruch, aber es passt ein wenig in die Richtung, die wir bei anderen soliden Tumoren gesehen haben. Wir laufen im Moment komplett parallel. Wir haben einmal die gezielten Therapien, die im Moment bei diesem Erkrankungsbild auf die rezidiert refraktäre Situation gehen, und dann haben wir glücklicherweise durch die Immuntherapie einen Vorteil für alle Patienten in dieser Gruppe, und da ist das Wichtigste in meiner Einschätzung, dass die Überlebensrate nach zwei Jahren deutlich und stabil höher liegt als im Kontrollarm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Groß, GKV-SV, bitte.

Frau Groß: Ich habe eine Frage, die sich auf eine unterschiedliche Effektivität in Bezug auf die Ethnie bezieht. Von der EMA gab es Veranlassung, danach zu fragen, inwieweit mögliche

Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen der Ethnie asiatisch und nicht asiatisch auf Trematodeninfektionen zurückzuführen wären. Deshalb gab es dazu noch einmal eine Analyse. Meine Frage ist jetzt: Gibt es Unterschiede, die abgesehen von diesen Trematodeninfektionen erklären könnten, dass bei der nicht asiatischen Population die Wirksamkeit tatsächlich deutlich geringer ist – also von der Risikoreduktion – und auch für sich gesehen nicht statistisch signifikant? Aber das ist eigentlich nicht so sehr die Frage. Sie ist geringer, und gibt es dafür eine Erklärung? Die Frage richtet sich sowohl an den pU als auch an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer möchte dazu etwas sagen? – Ich sehe niemanden. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe die Zwischenzeit genutzt, um nach Metaanalysen bei Immuncheckpoint-Inhibitoren bezüglich asiatischen, vor allem ostasiatischen und nicht ostasiatischen Patienten zu schauen. Da gibt es eine Studie von 2020 beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, die keinen signifikanten Unterschied gezeigt hat. Das NCI hat diese ethnischen Untersuchungen, die Unterschiede im letzten Jahr auf dem ASCO-Meeting vorgetragen, aber bisher nicht publiziert. Das war das, worauf wir uns gestützt haben. Das heißt, wenn ich hier einen Evidenz-Transfer machen dürfte, dann haben wir bisher keine Daten, dass Ethnie bei uns zu berücksichtigen wäre. Ich nehme jetzt der Form halber das Argument von vorhin mit herein, auch in den Leitlinien machen wir bisher in Deutschland keinen Unterschied für unterschiedliche Empfehlungen nach Ethnie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bitzer, Sie waren eben nicht dabei. Wir haben es im anderen Anwendungsgebiet schon diskutiert. PU, haben Sie noch Ergänzungen?

Frau Dr. Münz-Wollny (AstraZeneca): Ich würde gerne ergänzen, dass wir das in dieser globalen Studie untersucht haben, in der asiatische und nicht asiatische Patienten eingeschlossen sind. Für das Gesamtüberleben zeigte sich bezüglich der Ethnie und bezüglich der Region keine fazitrelevante Effektmodifikation. Wir haben keinen Unterschied gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Münz-Wollny. – Herr Professor Bitzer.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Vielleicht noch eine kleine Ergänzung: Es gibt eine zweite Studie, die in der Erstlinie mit Gemcitabin und Cisplatin zusammen Immuntherapie bei dieser Indikation untersucht hat. Das ist die Studie, die vor Kurzem im *Lancet* mit Pembrolizumab und Gemcitabin und Cisplatin veröffentlicht worden ist. Da ist es interessanterweise so, dass es genau umgekehrt ist, dass die asiatische Gruppe etwas schlechter läuft als die nicht asiatische Gruppe, sodass ich denke, dass diese Daten das unterstützen, was Professor Wörmann eben gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Bitzer. – Frau Groß, ist Ihre Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Groß: Ja, vielen Dank. Ich wollte nur sagen, dass es keine entsprechende Effektmodifikation gab. Das haben wir gesehen, sonst wäre das in der Nutzenbewertung dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, bitte. – Frau Nink und dann Frau Müller. Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich habe eine Frage zu den Auswertungen zu den patientenberichteten Endpunkten. Für die Nutzenbewertung hatten Sie für die patientenberichtenden Endpunkte die Zeit bis zur ersten Verschlechterung als Auswertung vorgelegt. Es war aber so, dass in der Studie TOPAZ-1 eigentlich eine andere Auswertung präspezifiziert war, nämlich die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung. Wir haben hier eine Situation, wo wir vergleichbare Beobachtungszeiten haben, die nach erster Anschauung hinreichend lang genug wären, dass man so eine bestätigte Verschlechterung anschauen könnte. Es wäre auch inhaltlich sinnvoll, das zu tun. Die Frage ist jetzt: Warum haben Sie diese Analysen nicht vorgelegt? Wir hatten

das in der Bewertung adressiert. Sie sind jetzt in Ihrer schriftlichen Stellungnahme nicht darauf eingegangen. Deshalb noch einmal die Nachfrage, warum Sie diese Analysen nicht vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Schlaphoff (AstraZeneca): Ich übernehme diese Frage gerne. Wir haben in unserer Nutzenbewertung das standardmäßige Vorgehen angewandt, nämlich die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, die in solchen Indikationen üblich ist, da häufig bereits Diskussionen und Kritik aufkam, dass die Zeit bis zur zweiten Verschlechterung eine starke Verzerrung aufweisen kann, auch aufgrund unterschiedlicher Beobachtungsdauern. Also haben wir uns hier an das standardisierte Vorgehen gehalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schlaphoff. – Frau Nink, Nachfrage, Ergänzung, Anmerkung?

Frau Nink: Vielleicht noch eine kurze Anmerkung dazu, Sie haben es gerade beschrieben: Wenn die Beobachtungsdauern sehr unterschiedlich sind, ist das genau der methodische Kompromiss, den man dann eingehen muss. Aber hier sind sie nicht unterschiedlich. Deshalb kann ich das Argument gerade nicht ganz nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schlaphoff, können Sie das vielleicht konkretisieren?

Frau Dr. Schlaphoff (AstraZeneca): Wir betrachten die in dieser Indikation vorliegenden Beobachtungsdauern als hinreichend unterschiedlich und betrachten auch die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Armen, aber auch zwischen den Patienten, als so divergierend, dass wir hier die Ereigniszeitanalyse für die Sicherheit und kongruent auch die Zeit bis zur ersten Verschlechterung als adäquat angesehen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, das nehmen wir zur Kenntnis.

Frau Nink: Das müssen wir so zur Kenntnis nehmen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte eigentlich etwas anderes zum OS fragen, aber jetzt kurz dazu, da es gerade angesprochen wurde: Ich habe mitgenommen, dass angekommen ist, dass wir als G-BA, wenn die Beobachtungszeiten wie auch immer unterschiedlich sind, die Zeit bis zur ersten Verschlechterung präferieren, weil das nicht anfällig ist. Frau Nink hat eben ausgeführt – es steht auch immer drin –, dass sich das auf die unterschiedlichen Beobachtungsdauern bezieht. Was Ihnen fehlt, ist eine klare Definition, wann die unterschiedlich sind und wann nicht. Sie haben gesagt, Sie schätzen die als unterschiedlich ein, Frau Nink nicht. Das Gleiche betrifft die Nebenwirkungen, die Frage, wann ich Time-to-event-Analysen nehme und wann ich zumindest relatives Risiko anschauen kann. Das IQWiG hat hier das relative Risiko aus dem gleichen Grund für geeigneter gehalten. Ich habe Ihrer Stellungnahme entnommen, dass Ihnen diese klare Grenze fehlt. Ich denke, darüber müssen wir intern wahrscheinlich noch einmal diskutieren, damit Sie eine Orientierung haben, ab wann was zu machen ist.

Aber was ich ansprechen wollte, ist das OS. Herr Hecken, Sie hatten das am Anfang angesprochen. Wie ist der Stellenwert von Durvalumab beim biliären Karzinom vor dem Hintergrund der absoluten Differenz vom medianen Gesamtüberleben von 1,7 Monaten, was eher moderat ist. Gut, wir schauen uns die Hazard Ratios an, also die Time-to-event-Analysen, und da ist es ein sehr deutlicher Vorteil, der mit der Hazard Ratio von 0,77 beim IQWiG zum beträchtlichen Vorteil führt. Ich wollte das bei den Fachgesellschaften noch einmal ansprechen. Wir haben hier, wie wir es schon einige Male diskutiert haben, eine Immuntherapie add-on, die erst relativ spät in ihrer Wirksamkeit sichtbar wird. Das heißt, wir haben hier genau das, dass man, wenn man diese Kaplan-Meier-Kurven vom Gesamtüberleben ansieht, eigentlich nach zwölf Monaten – und ungefähr da befindet sich das

mediane Gesamtüberleben in dieser Indikation – noch nicht so viel sieht, sondern erst sehr viel später.

Der pU hat die Überlebenszeiten nach einem Jahr, zwei Jahren und so weiter vorgelegt. Wenn man jetzt eine Differenz berechnen würde, die nicht im medianen Gesamtüberleben wäre, zum Beispiel bei der 75-Prozent-Quartile hier – – Wenn in jedem Arm 75 Prozent verstorben sind, hätte man eine Verlängerung zu diesem Zeitpunkt von einer absoluten Differenz von sechs Monaten. Wenn man etwas weitergeht und 80 Prozent verstorben sind, hätte man schon eine Differenz von fast einem Jahr, aber das ist nicht mehr seriös, da sind nicht mehr viele entwischt; aber das nur als Diskussionspunkt. Wenn so ein Effekt sehr spät eintritt, wie hoch ist für Sie die Aussagekraft des Parameters absolute Differenz beim medianen Überleben, was die Hälfte der Todesfälle abstellt?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Müller, wenn Sie so weiterrechnen, bekommen Sie bald einen Job bei AstraZeneca angeboten. Ich glaube, der Punkt ist das, was wir vorhin gesagt haben. Wir haben hier exakt den Effekt, den wir mit anderen Tumoren eben diskutiert haben. Am Anfang laufen die Kurven komplett parallel. Das ist hier sicher durch den Effekt der Chemotherapie zu begründen. Wir verlieren am Anfang keine Patienten. Ich hätte erwartet, wenn nur Immuntherapie gegen Chemo gelaufen wäre, dann hätten wir am Anfang ein Malus gehabt, was bei den ersten Durvalumab-NSCLC-Studien dazu geführt hat, dass im Gesamtergebnis überhaupt kein signifikanter Unterschied herauskommt, obwohl die Unterschiede am Ende in den Kurven nach zwölf und 18 Monaten signifikant waren. In der MYSTIC-Studie lief die Immuntherapie besser als die Chemotherapie, aber am Anfang gab es überhaupt keinen Unterschied.

Das heißt, hier haben wir das Phänomen, dass es in den ersten sechs Monaten komplett parallel verläuft und dann immer weiter auseinandergeht. Wir haben schon vor Jahren geschrieben, für uns und gerade im klinischen Bereich ist der fast wichtigste Punkt, dass es inzwischen eine Gruppe von Patienten gibt, die nach zwei und drei Jahren stabil sind, mit guter Lebensqualität und dann keine Chemotherapie mehr bekommen, sondern Immuntherapie. Das ist genau das, was Sie, glaube ich, eben mit den Unterschieden in den verschiedenen Zeitabständen aufgezeigt haben. In meiner klinischen Sicht ist die Überlebensrate vielleicht sogar der höher nutzenbewertungsberechtigte Parameter als die mediane Überlebenszeit in diesen Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Bitzer, sehen Sie das ähnlich? Sie hatten es eben in Ihren Bemerkungen schon in diese Richtung ausgeführt.

Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS): Ich sehe das genauso wie Professor Wörmann vielleicht noch ein Punkt: Wir würden in dem Therapieregime nach sechs Monaten die Chemotherapie beenden und Durvalumab-Erhaltungstherapie durchführen. Das war der Punkt, den Professor Wörmann gerade angesprochen hat. Das ist für die Lebensqualität für die Patienten wichtig. Für die Subgruppe von Patienten, die ein sehr langes Ansprechen zeigt, ist das wirklich eine gute Therapie. Die Betrachtung nur des medianen Overall Survivals wird dem nicht gerecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ganz herzlichen Dank. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das ist etwas unterschiedlich in den Indikationen, aber ich weiß, Sie haben das schon häufiger angeführt, dass Sie die Raten sehen wollen, mindestens zusätzlich und nicht nur die Hazard Ratios und noch weniger die absoluten Indikationen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Weitere Fragen, Anmerkungen, Kritik, bitte. – Ich sehe niemanden mehr, der noch Fragebedarf hat. Dann gebe ich Ihnen die Möglichkeit, zum dritten Mal für heute zusammenzufassen, Frau Specht. Dann hätten wir diese Bündelung der Anhörungen durch. Bitte schön, Frau Specht.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich würde tatsächlich gerne kurz die Kernaspekte zusammenfassen. Wir haben bei dem heute diskutierten Therapieregime Durvalumab in Kombination mit Gemcitabin/Cisplatin einen bedeutsamen Therapiefortschritt für die breite Population. Wenn wir uns auf die Ebene der Nutzenbewertung begeben, was wichtig ist, und Frau Müller hat das gesagt, es gibt keinen prädefinierten Schwellenwert, wann die Beobachtungszeiten unterschiedlich sind. Sind sie in dieser Studie vergleichbar oder eben nicht? Im Fazit ist wichtig, ob man bei den unerwünschten Ereignissen die Ereigniszeitanalysen oder die Risikoreduktion betrachtet. Im Fazit kommen wir zum gleichen Ergebnis. Bei den patientenberichteten Endpunkten ist es so, dass sowohl die Zeit bis zur ersten Verschlechterung als auch die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung – so kennen wir das aus den vorangegangenen Verfahren – absolut patientenrelevant ist. Somit liegen hier auf jeden Fall patientenrelevante Ergebnisse aus der TOPAZ-1-Studie vor. Die Gesamtheit dieser Ergebnisse, im Vordergrund der Vorteil im Gesamtüberleben, das Sicherheitsprofil, die eingereichten PROs, führt uns insgesamt zu der Ableitung des beträchtlichen Zusatznutzens für die Therapie in diesem Anwendungsgebiet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Specht. Herzlichen Dank an Herrn Wörmann und Herrn Bitzer, dass Sie uns auch hier wieder als Experten zur Verfügung gestanden haben. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Fragen beantwortet haben. Dann können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Ich unterbreche die Sitzung bis 13 Uhr. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:06 Uhr