



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Durvalumab (D-922) + Tremelimumab (924)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. August 2023  
von 09:58 Uhr bis 10:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Specht

Frau Dr. Ahmetlic

Frau Donner

Frau Dr. Wißbrock

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Bitzer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Schöning

Herr Pütz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr König

Herr Dr. Buhck

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

Herr Winter

Frau Neugebauer

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

Herr Bussilliat



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir beginnen mit dem Anhörungsmarathon. Wir haben heute und morgen 15 Anhörungen. Vor diesem Hintergrund müssen wir sportlich versuchen, das alles hinter uns zu bringen. Wir beginnen mit 4.1.1. Das ist ein Doppeldossier, einmal die 922 und einmal die 924, Durvalumab und Tremelimumab, in der ersten Anhörung Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms. Wir haben als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Juni dieses Jahres.

Stellungnahmen haben wir vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, von AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG für das Dossier 924, von MSD Sharp & Dohme für das Dossier 922 und von Roche Pharma, von den Fachgesellschaften haben wir eine Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten sowie eine Stellungnahme des vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Frau Dr. Ahmetlic, Frau Donner und Frau Dr. Wißbrock, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Bitzer, für AbbVie Deutschland Herr Schönig und Herr Pütz, für Roche Pharma Herr König und Herr Dr. Buhck, für MSD Sharp & Dohme Herr Winter und Frau Neugebauer sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die Dossierbewertung zu reagieren und einführende Bemerkungen zum Dossier, zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung zu machen. Wer macht das für AstraZeneca?

**Frau Specht (AstraZeneca):** Das würde ich gern machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Specht, Sie haben das Wort.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. Guten Morgen, sehr geehrte Damen und Herren! Guten Morgen, sehr geehrtes Gremium! Bevor ich beginne, möchte ich gern das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist. Das sind zum einen Frau Ahmetlic und Frau Donner aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca, und Frau Wißbrock und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung von AstraZeneca.

Wir werden heute insgesamt über drei Indikationserweiterungen von Durvalumab sprechen. In dieser Anhörung geht es, wie bereits erwähnt, um die Indikationserweiterung im Bereich der hepatozellulären Karzinome. Da die Datengrundlage für die Nutzenbewertung für die beiden Wirkstoffe Durvalumab und Tremelimumab absolut identisch ist, werden sich meine weiteren Ausführungen gleichermaßen auf beide Wirkstoffe beziehen.

Es geht in dieser Anhörung konkret um die Kombination von Durvalumab und Tremelimumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen oder nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms. Während es sich bei Durvalumab um einen seit mehreren Jahren bekannten und bei der Behandlung des kleinzelligen und nichtkleinzelligen Lungenkarzinoms etablierten Wirkstoff handelt, ist Tremelimumab ein neuer Wirkstoff, der erstmalig dieses Jahr zugelassen wurde.

Ich möchte gern kurz auf den Wirkmechanismus eingehen: Tremelimumab ist ein neuer Anti-CTLA-4-Antikörper. Die Kombination der beiden Wirkstoffe zielt auf eine duale

Immuncheckpoint-Blockade des PD-1- und des CTLA-4-Signalweges ab. Damit wird in unterschiedlichen Phasen der Immunaktivierung und an verschiedenen Stellen angesetzt, sodass die Antitumorwirkung hier verstärkt werden kann. Beim hepatozellulären Karzinom wird Tremelimumab nur ein einziges Mal gegeben. Dieses besondere Therapieregime wird als STRIDE-Regime bezeichnet. Das steht für Single Tremelimumab Regular Interval Durvalumab. So werde ich dieses Regime im Laufe der Anhörung immer bezeichnen. Das bedeutet, dass die einmalige Priminggabe von Tremelimumab in Kombination mit Durvalumab von einer Monotherapie mit Durvalumab alle vier Wochen gefolgt wird. Damit ist STRIDE ein einfach umzusetzendes Therapieregime mit einem geringen Therapieaufwand.

Im Folgenden möchte ich gern auf drei zentrale Punkte eingehen, einmal auf die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet und den ungedeckten medizinischen Bedarf, als Zweites auf die wesentlichen Ergebnisse der pivotalen Studie HIMALAYA und als Drittes auf die aus unserer Sicht wichtigen Aspekte der Nutzenbewertung. Zunächst zu den Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet:

Das hepatozelluläre Karzinom, kurz als HCC bezeichnet, gehört aufgrund der schlechten Prognose noch immer zu den häufigsten krebisbedingten Todesursachen in Deutschland. Der therapeutische Bedarf ist hier entsprechend hoch. Ein HCC entsteht überwiegend infolge einer Leberzirrhose. Zu den wesentlichen Risikofaktoren zählen dabei neben viralen Infektionen – hier seien vor allem die Hepatitisinfektionen genannt – auch die nichtviralen Ursachen wie zum Beispiel Alkoholkonsum oder die metabolischen Erkrankungen, zum Beispiel die nicht alkoholische Steatohepatitis, als NASH bezeichnet. Insgesamt sind in Deutschland ebenso wie in anderen europäischen Ländern die meisten HCC-Erkrankungen auf nichtvirale Ursachen zurückzuführen.

Die Zielpopulation von STRIDE umfasst Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenem und nicht resezierbaren HCC. Das heißt, wir sprechen heute von einer palliativen Behandlungssituation. Neben der Verlängerung der Lebenszeit ist in dieser Therapiesituation von großer Bedeutung, Behandlungsoptionen zu haben, die die Leberfunktion nicht zusätzlich zu der bestehenden Grunderkrankung beeinträchtigen. Mit dem STRIDE-Regime steht erstmalig eine immunonkologische Kombinationstherapie zur Verfügung, die die Behandlung einer breiten Patientenpopulation im Anwendungsgebiet erlaubt.

Ich komme nun auf die Studie zu sprechen, die die Grundlage für die Zulassung, aber auch für die heutige Diskussion ist. Es handelt sich um die Studie HIMALAYA, die größte randomisierte Phase-III-Studie, die im vorliegenden Anwendungsgebiet bisher durchgeführt wurde. In der Studie wurde STRIDE mit Sorafenib verglichen, das bisher über lange Zeit hinweg als Therapiestandard beim HCC galt. Basierend auf den Ergebnissen der Studie HIMALAYA wurden eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens und eine vierfach höhere Ansprechrate für STRIDE gegenüber Sorafenib festgestellt. Wir sehen hier insgesamt eine statistisch signifikante und klinisch relevante Reduktion des Mortalitätsrisikos um 22 Prozent im Vergleich zu Sorafenib.

Darüber hinaus wurden in der Studie eine Erhaltung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, eine Verzögerung der Verschlechterung aller klinisch relevanten patientenberichteten Symptome und insgesamt ein gut handhabbares Sicherheitsprofil beobachtet. Die ESMO hat die klinischen Vorteile von STRIDE mit der höchsten Punktzahl, das heißt mit der 5, bewertet, was im nicht kurativen Therapiesetting einer substanziellen Verbesserung des Überlebens und/oder der Lebensqualität entspricht.

Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme die Vierjahresüberlebensdaten der HIMALAYA-Studie ergänzend vorgelegt. Dabei handelt es sich um eine explorative Datenanalyse. Die Daten zeigen nachdrücklich den anhaltenden Überlebensvorteil von STRIDE gegenüber Sorafenib. Auch in diesem Vierjahresdatenschnitt war das Risiko, zu versterben, weiterhin um 22 Prozent reduziert. Das Bemerkenswerte, das wir in den

Langzeitdaten sehen, ist, dass nach vier Jahren 25 Prozent der Patientinnen und Patienten unter dem STRIDE-Regime noch am Leben sind.

Ich komme zum Dossier und zur Nutzenbewertung: Basierend auf der vom G-BA definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie wird das Anwendungsgebiet hier in Abhängigkeit von der Schwere der Lebererkrankung in zwei Teilpopulationen aufgeteilt. Die Teilpopulation 1 sind die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A. Das sind Patientinnen und Patienten mit einer guten Leberfunktion oder keiner Leberzirrhose. Hier wurde die zVT auf die Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab festgelegt. Die Teilpopulation 2 sind die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B, das heißt diejenigen mit mäßiger Leberfunktion. Bei denen wurde die zVT auf Best-Supportive-Care festgelegt. Da für die zweite Population, also die Child-Pugh B-Population, keine geeignete Evidenz für die Nutzenbewertung vorliegt, möchte ich mich im Folgenden ausschließlich auf die Teilpopulation 1, also die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh A, oder keiner Leberzirrhose fokussieren.

Die pivotale Studie HIMALAYA deckt diese Teilpopulation 1 ab. Aufgrund der dynamischen Entwicklung im Anwendungsgebiet hat sich der Therapiestandard wie bereits ausgeführt verändert. Zum Zeitpunkt der Studienplanung war der Therapiestandard Sorafenib, die jetzige zVT lautet Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab. Daher wurde im Dossier ein adjustierter indirekter Vergleich nach Bucher dargestellt. Grundlage dafür sind die beiden Studien, einmal HIMALAYA und einmal die IMbrave150-Studie, die pivotale Studie von Atezolizumab und Bevacizumab. Der Brückenkompator ist, wie gesagt, Sorafenib.

Im Einklang mit unserer Darstellung im Dossier hat das IQWiG die Studien HIMALAYA und IMbrave150 als hinreichend vergleichbar für die Durchführung eines indirekten Vergleichs bestätigt. Basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs liegt für die Kombination von Durvalumab und Tremelimumab im Vergleich zur zVT Atezolizumab mit Bevacizumab somit ein vergleichbares Gesamtüberleben vor. Ein Zusatznutzen im Vergleich zur zVT wird hier von uns nicht abgeleitet.

Ich möchte kurz zusammenfassen: Basierend auf der Studie HIMALAYA liegt für STRIDE bei den Patientinnen und Patienten mit HCC und Child-Pugh A oder keiner Leberzirrhose ein beträchtlicher Vorteil gegenüber der ehemaligen Standardtherapie Sorafenib vor. Basierend auf dem für die Nutzenbewertung relevanten indirekten Vergleich wurde für STRIDE, also die Kombination aus Durvalumab und Tremelimumab, ein vergleichbares Gesamtüberleben gegenüber der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gezeigt.

An dieser Stelle bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und übergebe das Wort wieder an Sie, Herr Professor Hecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. Meine erste Frage knüpft an das an, was Sie gerade zum Schluss ausgeführt haben. Sie geht an Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Bitzer. Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass Durvalumab plus Tremelimumab zum einen wirksamer und besser verträglich sei als Sorafenib. Sie sehen auch keinen Vorteil gegenüber Atezolizumab und Bevacizumab. Sie sagen, dass bei der Wahl zwischen diesen beiden Kombinationstherapien das Nebenwirkungsprofil entscheidend sei. Uns würde interessieren, welche konkreten Patienteneigenschaften hier im konkreten Fall den Ausschlag geben könnten, welche dieser beiden Kombinationstherapien das Mittel der Wahl in der jeweiligen Therapiesituation sein könnte. Das ist vielleicht wichtig für die Abgrenzung. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich beginne mit der allgemeinen Bemerkung, dass die zVT dem entspricht, was wir Ihnen in einer gutachterlichen Expertise übermittelt haben. Das ist weiterhin der Standard der Therapie und hat sich unglücklicherweise mit der Konzeption dieser Studie überschritten. Das ist das Kuriosum. Ich glaube, die Bewertung der ESMO ist die beste, die wir heute den ganzen Tag sehen werden. In allen folgenden Verfahren kommt

nirgends eine 5 heraus. Das heißt, das ist auch nach den klinischen Gesichtspunkten das Höchste, was man werden kann. Trotzdem kommt für alle heraus, der Zusatznutzen ist nicht belegt.

Ich glaube, hier sind einige Punkte wichtig, die in den Kurven auffallen. Es handelt sich im Unterschied zu Atezolizumab/Bevacizumab um eine reine Immuntherapie. Das sieht man auch daran, dass die Remissionsraten relativ niedrig sind. Wir liegen hier bei Remissionsraten nur bei etwa 20 Prozent und einem relativ niedrigen medianen progressionsfreien Überleben. Trotzdem kommt dieser sehr deutliche Überlebensvorteil dabei heraus. Das heißt, es geht hier um eine Stabilisierung der Erkrankung, aber auch um eine nachhaltige Immunisierung der Patienten, um langfristig mit dieser Erkrankung fertig zu werden. Das ist der übergeordnete Gesichtspunkt. Das heißt, der Endpunkt ist klar das Überleben, wie eben gesagt, das mediane Überleben. Aber mindestens so wichtig ist die längerfristige Überlebensrate. Auch die bleibt relativ hoch stabil. – Das war die Einführung. Die konkrete Frage der Differenzierung würde ich Herrn Kollegen Bitzer überlassen.

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

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Ich denke, im klinischen Alltag ist es schwierig, eine Differenzierung auszusprechen, ob Atezolizumab/Bevacizumab oder Tremelimumab/Durvalumab gegeben werden soll. Wir haben in der Leitlinie beide Therapieregime als Erstlinientherapie empfohlen. Es gibt keinen direkten Vergleich der beiden Regime, sodass nur gewisse Merkmale der Medikamente für eine Therapieentscheidung herangezogen werden können. Zum Beispiel ist eine Kontraindikation oder ein problematischer Befund bei Bevacizumab, wenn die Patienten unter einer schwer einstellbaren Hypertonie leiden. Das wäre zum Beispiel eher ein Entscheidungskriterium für Tremelimumab und Durvalumab. Wir kennen aus den Studiendaten auch Blutungsereignisse, die eine Rolle spielen. In dem Fall würde man auch eher zu Tremelimumab/Durvalumab neigen.

Weitere Punkte sind vielleicht thromboembolische Ereignisse oder Wundheilungsstörungen. Aber das sind im Prinzip keine Kriterien, die aus den Studien herausgearbeitet wurden, sondern sie beziehen sich auf die jeweiligen Medikamente an sich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Bitzer. – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Pitura:** Ich habe eine Frage an die Kliniker, und zwar betrifft sie die Effektmodifikation, die sich beim Gesamtüberleben zeigte. Hier lag im indirekten Vergleich in der Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied für das Gesamtüberleben vor. Es zeigte sich aber eine Effektmodifikation für das Merkmal Ätiologie des HCC. Dort zeigte sich für Patienten mit einer Hepatitis-C-Ätiologie ein geringerer Nutzen, während sich bei Patienten mit Hepatitis-B- oder nichtviraler Ätiologie kein Unterschied zeigte. Ich frage die Kliniker, wie sie diesen Unterschied beurteilen. Ist es für Sie medizinisch plausibel, dass die Patienten mit Hepatitis-C-Ätiologie hier weniger profitiert haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Bitzer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Vielen Dank für die Frage. Das ist im klinischen Alltag ein wichtiger Punkt. Die Informationen, die wir dazu haben, kommen jeweils aus Subgruppenanalysen von beiden Studien, die immer mit einer gewissen Vorsicht berücksichtigt werden müssen. Hepatitis C war besser wirksam bei Atezolizumab und Bevacizumab und Hepatitis B eher besser wirksam bei Tremelimumab/Durvalumab. Das sind aber alles Tendenzen, die eventuell bei der Entscheidung, welche Medikamentenkombination eingesetzt wird, eine Rolle spielen. Aber wie gesagt, das sind Subgruppenanalysen, die nicht primär vorgesehen waren. Somit muss man diese Ergebnisse mit Vorsicht einschätzen.

Wir haben bei Bevacizumab und Atezolizumab zum Beispiel gesehen, dass in der Subgruppe bei den nichtviralen HCC kein Vorteil gegenüber Sorafenib nachweisbar war. Das war in der Studie mit Tremelimumab und Durvalumab etwas anders, sodass es hier feine Unterschiede gibt, die für die klinischen Kollegen sicher eine Rolle spielen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Bitzer. – Frau Pitura, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielleicht eine kurze Anmerkung zu dem, was Herr Bitzer gerade sagte: Sie haben gesagt, die Subgruppenanalysen wären nicht primär vorgesehen gewesen. Das stimmt nicht ganz. Sie waren sogar Stratifizierungsmerkmal in beiden Studien. Von daher waren sie durchaus geplant. Wir haben in unserer Nutzenbewertung gesagt, dass wir die nicht abschließend beurteilen können. Von daher gebe ich Ihnen Recht.

Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrem Eingangsstatement gesagt, dass Sie die Daten zum neuen Datenschnitt vorgelegt haben, dass das eine explorative Analyse ist. Können Sie noch einmal bestätigen, dass das kein geplanter Datenschnitt war? Wir haben das den Unterlagen nicht entnehmen können.

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

**Frau Dr. Ahmetlic (AstraZeneca):** Es war in dem Fall eine explorative Analyse, die für die Vierjahresüberlebensdaten durchgeführt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Ahmetlic. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Sievers, GKV-SV, bitte schön.

**Herr Sievers:** Wir haben eine Frage zu den Folgetherapien. Vom IQWiG wurde angemerkt, dass ein hoher Anteil an Patienten sowohl in der HIMALAYA-Studie als auch in der IMbrave150 die Therapie abgebrochen hat, aber ein wesentlicher Anteil dieser Patienten keine Folgetherapie erhalten hat. Vielleicht könnte der pharmazeutische Unternehmer einmal darlegen, aus welchen Gründen bei einem relevanten Anteil keine Folgetherapie durchgeführt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Frau Donner (AstraZeneca):** Alle Patienten, die für eine Folgetherapie zugänglich waren, haben diese erhalten und wurden leitliniengerecht weiterbehandelt. Allerdings müssen wir anmerken, dass wir uns hier in der palliativen Situation einer sehr schwerwiegenden Erkrankung befinden. Das heißt, ein Teil der Patienten verstirbt bereits während der Erstlinie oder schreitet in der Erkrankung fort, was sie später ungeeignet für eine Folgetherapie macht. Wir sehen das in vergleichbaren Studien. Nicht alle Patienten erhalten eine Folgetherapie, weder in der Studie noch in der Realversorgung. Wir sehen daher hier keine Limitation in der HIMALAYA-Studie, und das wirkt sich auch nicht nachteilig auf die Ergebnissicherheit des indirekten Vergleichs aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Donner. – Herr Sievers, Nachfrage oder okay?

**Herr Sievers:** Keine Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Müller, KBV.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage zur Safety. Wir haben den indirekten Vergleich. Wir haben keinen Unterschied beim Gesamtüberleben im indirekten Vergleich. Das IQWiG zieht aber im Endeffekt nur das OS heran und sagt, die Safety sei zu unsicher. Wir haben gerade gehört, die interessanten Fragen erstrecken sich eigentlich in die Richtung, wie die unterschiedlichen Sicherheitsprofile sind. Welche Therapie setze ich bei welchem Patienten

ein? Wann setze ich Durvalumab und Tremelimumab ein? Wann setze ich Atezolizumab und Bevacizumab ein? Dazu haben wir bestimmte Kriterien gehört. Das ist hier sehr wichtig. Ich wollte fragen – das geht auch an den pU: Für wie unsicher halten Sie die Safetydaten?

Bei einem indirekten Vergleich ist es immer schwierig, wenn die Unsicherheit für bestimmte Endpunkte hoch ist. Bei den PROs ist das klar, hier gibt es sehr viele Unsicherheiten. Bei den Endpunkten SUE und schwere UE werden vom IQWiG die unterschiedlichen Beobachtungsdauern zwischen den Behandlungsrmen und der hohe Anteil an unvollständigen Beobachtungen benannt, der sich aus potenziell informativen Gründen ergibt. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE ergibt sich das hohe Verzerrungspotenzial allein durch die fehlende Verblindung. Die unterschiedlichen Beobachtungsdauern sind eine Sache, die wir häufiger diskutieren. Es ist die Frage, ob die plausibel darauf zurückzuführen wären.

Das bezieht sich auf die Studien, die dem zugrunde lagen. Im Komparatorarm wurde häufiger abgebrochen, weil er schlechter lief, und ob man wirklich erwartet, dass, wenn es mehr Beobachtung im Verumarm gibt, was bei der Safety potenziell mehr Ereignisse bedeutet, dass hier eine Verzerrung so groß ist, dass man daraus in diesem indirekten Vergleich nichts ableiten kann. Ich habe von Ihnen gehört, dass es Unsicherheiten gibt, aber dass Sie trotzdem auf diese Daten schauen. Gerade für die Therapieentscheidung wäre es wichtig, zu wissen, wie Sie das einschätzen. Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer in die Richtung Verzerrung noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte dazu etwas sagen?

**Frau Donner (AstraZeneca):** Wir haben die Sicherheitsendpunkte im Dossier supportiv auf der Basis der Gesamtraten dargestellt, weil wir aufgrund des Open-Label-Designs der beiden Studien von einer limitierten Ergebnissicherheit ausgehen müssen. Umso kleinteiliger wir das betrachten, desto unsicherer werden diese Ergebnisse. Wir haben daraus keinen Zusatznutzen abgeleitet, sondern sie nur ins Gesamtbild mit dem Gesamtüberleben setzen wollen. Dementsprechend erfolgte hier keine Ableitung von Vor- oder Nachteilen, und wir sehen keine relevanten Unterschiede zwischen den beiden Therapien hinsichtlich der Gesamtraten der UE.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Donner. – Gibt es Ergänzungen durch die Kliniker? – Keine. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe mich nur auf die Gesamtraten bezogen. Das ist klar. Wenn wir auf spezifische UE gehen, dann wird es sehr kleinteilig. Es ist richtig, dass in der Regel keine Subgruppenanalysen geplant sind. Aber ich habe das auf die Gesamtraten bezogen. Natürlich ist es eine offene Studie, aber sowohl bei den SUE als auch bei den schweren UE gibt es sehr harte Kriterien, wann ein UE als schwer oder schwerwiegend einzuordnen ist. Deshalb würden wir das Verzerrungspotenzial auf dieser Ebene als nicht so hoch sehen. Beim Endpunkt Abbruch wegen UE ist es etwas anderes. Gut, wir werden das intern diskutieren, nehme ich an.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Gibt es weitere Fragen? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, dass das eine schwierige Frage ist, Frau Müller. Es ist eine höchst relevante Frage. Als wir die Studien am Anfang angeschaut haben, fiel uns auf, dass unter anderem die Rate schwerer Nebenwirkungen im Sorafenib-Arm in der IMbrave-Studie höher zu liegen schien als in der jetzigen Zulassungsstudie. Das deutet ein wenig in die Richtung dessen, was das IQWiG gefunden hat, sodass es schwierig ist, das im indirekten Vergleich zu machen, wenn möglicherweise der eigentlich gleichlaufende Komparator mit exakt derselben mittleren Überlebenszeit etwas anders bewertet wurde. Dann fällt auf, dass in der IMbrave-Studie Atezolizumab und Bevacizumab die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse etwa gleichhoch ist wie bei Sorafenib. Das ist das, was Herr Bitzer



eben sagte. Vor allem hat Bevacizumab einen eigenen toxischen Effekt, der in der jetzigen Kombination etwas niedriger liegt. Wenn man das gegeneinander vergleicht und offensichtlich die Bewertung der Nebenwirkungen vielleicht etwas unterschiedlich erfolgt, finde ich es schwierig, einen validen Vergleich zu machen, zumindest fiel uns das schwer. Ich glaube, das ist exakt das, was Herr Bitzer ausdrückte. Im Moment machen wir das individuell. Der Wunsch wäre, eine große randomisierte Studie zu haben, aber ich glaube, die Argumente einer etwas schwierigen Beurteilbarkeit, einer direkten Vergleichbarkeit können wir gut nachvollziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielleicht noch ergänzend dazu, es ist alles schon gesagt worden: Wir betrachten nicht nur die Raten, sondern auch die Zeit bis zum Ereignis. Das ist ein Aspekt mehr, den man in die Betrachtung einfließen lassen muss, der es gegebenenfalls schwieriger macht, die Verzerrungsrichtung einzuschätzen.

Ich habe noch eine Frage an die Kliniker: Es war in beiden Studien möglich, sowohl mit Durvalumab als auch Atezolizumab als auch Sorafenib über die Progression hinaus zu behandeln. Das widerspricht den Angaben, die in der Leitlinie stehen. Vielleicht können Sie kurz einschätzen, welche Bedeutung das haben kann?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Bitzer.

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Das ist eine sehr wichtige Frage. Wir haben uns bei der Leitliniendiskussion festgelegt, dass wir die Behandlung über den Progress hinaus nicht empfehlen, weil weitere Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Wenn ich die Daten, die ich im Dossier gelesen habe, richtig deute, war Behandlung über den Progress hinaus  $\geq$  ein Zyklus. Vielleicht können Sie mir noch einmal helfen. Das war dann nicht über längere Zeit, sondern es sind hauptsächlich kurzfristige Behandlungen über den Progress hinaus beschrieben. Ich habe keine Angabe gefunden, wie lange sie stattgefunden haben. Haben Sie dazu weitere Angaben vorliegen?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Die habe ich persönlich nicht. Vielleicht kann der pU etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann vom pU dazu ergänzen oder Klarheit schaffen?

**Frau Specht (AstraZeneca):** Wenn wir dürfen, würden wir die Frage kurz parken und nebenbei nachschauen. Aus dem Kopf haben wir dazu keine Angaben parat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Vervölgyi, sonstige Fragen? – Keine. Weil es so aussieht, als gebe es keine Fragen mehr, warten wir. Irgendjemand sucht, die anderen schauen fröhlich. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich könnte die Wartezeit kurz mit einer Halbantwort auf die Frage der GKV vorhin überbrücken, um einmal deutlich zu machen, über welches Krankheitsbild wir hier reden. Wir reden über eine Ansprechrate von 20 Prozent und einem progressionsfreien Überleben von drei bis vier Monaten. Das ist ein dramatisch schlechtes Krankheitsbild, sicher mit hohem ungedecktem medizinischem Bedarf. Aber das erklärt, warum viele keine Zweitlinientherapie bekommen, aber auch, warum viele Kliniker durchaus noch eins, zwei Zyklen weiterbehandeln, um sicher zu sagen, ich habe bei diesen Patienten nichts mehr in der Hand, die, wenn sie am Anfang relativ gut auf die Therapie ansprechen, wirklich mit Lebensqualität antworten. Ich wollte es noch einmal einordnen. Es ist ein anderes Krankheitsbild als viele andere, die wir hier in letzter Zeit besprechen dürfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Herr Sievers, das war eben, glaube ich, klargeworden. Sie hatten diese Frage gestellt. Ich sehe, Herr Sievers nickt. – Jetzt ist die Wartezeit beendet. Wer sagt etwas vom pU?

**Frau Specht (AstraZeneca):** Leider haben wir die Zahl immer noch nicht gefunden. Vielleicht dürfen wir die Ihnen im Nachgang mitteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann haben Sie, Frau Specht, die Möglichkeit, zusammenzufassen, wenn Sie es wünschen. Wir sehen uns in 15 Minuten zum nächsten Mal. Sie sind, glaube ich, auch bei der nächsten Anhörung dabei. Sie haben das Wort.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken, aber an dieser Stelle habe ich tatsächlich keine weiteren Ergänzungen. Wir haben, glaube ich, die wichtigen Punkte diskutiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das glaube ich auch. Danke schön. – Dann können wir diese Anhörung beenden. Ich bedanke mich bei Herrn Professor Bitzer. Sie sind bei der nächsten Anhörung nicht mehr dabei. Herr Wörmann, Sie sind noch dabei, wenn ich das richtig sehe. Sie sind ebenfalls dabei, Frau Specht. Der Rest der Truppe wird ausgetauscht. Herzlichen Dank und noch einen schönen Tag. Wir sehen uns in exakt 15 Minuten zur nächsten Anhörung. Danke schön und bis gleich.

Schluss der Anhörung: 10:30 Uhr