



Mündliche Anhörung

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

hier: Durvalumab (D-921) + Tremelimumab (D-923)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. August 2023
von 10:44 Uhr bis 11:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Specht
Herr PD Dr. Schmid-Bindert
Frau Dr. Buschmann
Herr Dr. Ebsen

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

Herr PD Dr. Eberhardt
Herr Prof. Dr. Griesinger

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

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

Frau Dr. Rupprecht
Herr Dr. Thaa

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Dr. Krohne
Frau Knöhr

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

Frau Dr. Sibbe
Herr Reichhart

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

Frau Dr. Luisoni
Frau Dr. Pointner

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Amgen GmbH**:

Herr Bartsch

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 haben jetzt die zweite Anhörung für heute, wieder Durvalumab und Tremelimumab, jetzt als Doppeldossier 921 und 923 zur Erstlinienbehandlung des metastasierten NSCLC ohne sensibilisierende EGFR-Mutationen oder ALK-positive Mutationen. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Juni 2023, zu der Stellung genommen haben zum einen AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer, die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, AbbVie Deutschland, Eisai GmbH, Roche Pharma, MSD Sharp & Dohme GmbH, Amgen GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Herr PD Dr. Schmid-Bindert, Frau Dr. Buschmann und Herr Dr. Ebsen, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr PD Dr. Eberhardt und Herr Professor Dr. Griesinger – er hat keine OLU abgegeben und ist nicht anwesend –, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Spehn – ich sehe ihn nicht, er scheint nicht da zu sein –, für AbbVie Deutschland Frau Dr. Rupprecht und Herr Dr. Thaa, für Eisai Herr Dr. Krohne – Fragezeichen – und Frau Knöhr, für Roche Pharma Frau Dr. Sibbe und Herr Reichhart, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Luisoni und Frau Dr. Pointner, für Amgen Herr Bartsch und für den vfa Herr Bussilliat. Ich frage noch einmal: Herr Spehn, sind Sie mittlerweile da? – Nein. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? Das ist erkennbar nicht der Fall. – Dann gebe ich AstraZeneca die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das? – Frau Specht, bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Guten Morgen, sehr geehrte Damen und Herren, die neu dazugeschaltet sind! Sehr geehrtes Gremium! Das ist die zweite Indikationserweiterung für Durvalumab, und deshalb habe ich ein neues Team an meiner Seite. Die Kollegin Frau Buschmann und der Kollege Herr Schmid-Bindert sind aus dem Bereich Medizin. Herr Ebsen und ich sind aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung von AstraZeneca. Wir sprechen in dieser Anhörung, wie von Herrn Professor Hecken ausgeführt, über Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab, dieses Mal beim metastasierten, nichtkleinzelligen Lungenkarzinom, kurz NSCLC, ohne sensibilisierende EGFR- oder ALK-positive Mutationen in der Erstlinie. Hier werden gemäß der Zulassung die beiden Wirkstoffe Durvalumab und Tremelimumab mit platinbasierter Chemotherapie kombiniert.

Wir sind auf die Wirkmechanismen der beiden Wirkstoffe in der vorangegangenen Anhörung kurz eingegangen. Ich möchte es jedoch für die Teilnehmer, die neu dazu geschaltet sind, noch einmal kurz erwähnen. Bei Durvalumab handelte es sich um einen PD-L1-Inhibitor, der erstmalig 2018 zugelassen wurde. Bei Tremelimumab handelte es sich um einen neuen Wirkstoff, der dieses Jahr erstmalig zugelassen wurde, und es handelt sich dabei um einen CTLA-4-Inhibitor. Die Kombinationstherapie aus Durvalumab und Tremelimumab stellt eine sogenannte duale Immuncheckpoint-Blockade dar, da sowohl der PD-L1-Signalweg als auch der CTLA-4-Signalweg inhibiert werden. Die Zugabe von platinbasierter Chemotherapie an dieser Stelle führt zu einer zusätzlich gesteigerten Immunantwort.

Der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren hat im metastasierten NSCLC bereits bei vielen Patienten und Patientinnen zu besseren Prognosen geführt, dennoch ist dieses

Krankheitsstadium weiterhin mit einer schlechten Prognose assoziiert. Die Therapieentscheidungen werden hier in Abhängigkeit von Allgemeinzustand, Tumordiagnostik und dem Therapiewunsch der Patienten und Patientinnen getroffen. Mit dem Regime aus Durvalumab, Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie haben wir vor diesem Hintergrund eine wichtige weitere Therapieoption. Die Besonderheit des Therapieregimes liegt darin, dass die Gabe von Tremelimumab auf fünf Zyklen begrenzt ist. Das kann unter anderem entscheidend sein, wenn es darum geht, zwischen den unterschiedlichen Behandlungsoptionen in der Erstlinie des metastasierten NSCLC zu wählen.

Die zulassungsbegründende Studie, die heute zur Diskussion steht und für das Anwendungsgebiet zulassungsbegründend war, ist die Studie POSEIDON. Das ist eine internationale, offene, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, in der Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie gegenüber der platinbasierten Chemotherapie alleine untersucht wurde. In der Studie POSEIDON zeigte sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im Gesamtüberleben. Das Mortalitätsrisiko für die Patienten und Patientinnen im Interventionsarm konnte gegenüber der Kontrollgruppe um 23 Prozent gesenkt werden.

Das Sicherheitsprofil von Durvalumab, das wir in der POSEIDON-Studie gesehen haben, war mit dem vergleichbar, was wir über Durvalumab bereits aus bisherigen Indikationen wissen. Die Gabe von Tremelimumab erfolgt in diesem Regime, wie bereits erwähnt, zeitlich begrenzt. In der Studie wurde durch die Gabe von Tremelimumab kein relevanter Anstieg an unerwünschten Ereignissen von Grad 3 und 4 sowie keine deutlich vermehrten Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen und insbesondere keine neuen Sicherheitssignale beobachtet. Darüber hinaus konnten in der Studie POSEIDON eine Aufrechterhaltung der Lebensqualität und eine Verzögerung der Verschlechterung der meisten Skalen der patientenberichteten Morbidität im Vergleich zum Kontrollarm gezeigt werden. Insgesamt zeigte sich für die Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie im Vergleich zur Chemotherapie allein ein gut handhabbares Sicherheitsprofil.

Ich komme nun auf die Nutzenbewertung und deren Grundlage zu sprechen. Der G-BA hat basierend auf der aktualisierten S3-Leitlinie die Definition der zVT im vorliegenden Anwendungsgebiet angepasst. Es wird hier, wie in bisherigen Verfahren auch, die Definition der zVT in Abhängigkeit der PD-L1-Expression vorgenommen. Für die Bewertung von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab haben wir es somit mit zwei Teilpopulationen zu tun. Die erste Teilpopulation sind die Patienten und Patientinnen mit einer PD-L1-Expression über oder gleich 50 Prozent, und die zweite Population sind diejenigen mit der PD-L1-Expression kleiner 50 Prozent. Für beide Teilpopulationen hat der G-BA mehrere Therapieoptionen hauptsächlich bestehend aus immunonkologischen Monotherapien sowie Kombinationen aus Immunonkologika und Chemotherapien benannt.

Aufgrund der zVT-Definition des G-BA im vorliegenden Anwendungsgebiet konnte für beide Teilpopulationen keine direkt vergleichende Evidenz herangezogen werden. Demzufolge wurden für beide Teilpopulationen adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher gegenüber der jeweils von uns gewählten zVT vorgelegt. Brückenkomparator war in beiden Teilpopulationen die platinbasierte Chemotherapie.

Ich gehe nun auf die Teilpopulationen einzeln ein. Bei den Patienten und Patientinnen mit einer PD-L1-Expression größer oder gleich 50 Prozent wurde die Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie im Dossier gegenüber Pembrolizumab-Monotherapie verglichen. Pembrolizumab-Monotherapie war in diesem Setting bis vor Kurzem noch die alleinige zVT. Die Studiengrundlage aufseiten von Pembrolizumab waren die beiden Studien KEYNOTE-024 und KEYNOTE-042. Basierend auf dem indirekten Vergleich sehen wir hier ein gleichwertiges Gesamtüberleben bei Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber Pembrolizumab. Ein Zusatznutzen wird im

Vergleich zu Pembrolizumab hier nicht abgeleitet. Das stimmt mit der Einschätzung der IQWiG überein.

Für die zweite Teilpopulation, für die Patienten und Patientinnen mit einer PD-L1-Expression kleiner 50 Prozent, wurde die Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie im Dossier gegenüber Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab und platinbasierter Chemotherapie verglichen. Die Studiengrundlage dafür war die Studie CheckMate 9LA. Basierend auf dem indirekten Vergleich sehen wir hier ebenfalls ein gleichwertiges Gesamtüberleben von Durvalumab und Tremelimumab gegenüber der zVT Nivolumab/Ipilimumab. Das weicht jedoch von der Einschätzung des IQWiG ab, das die beiden Studien, nämlich POSEIDON und CheckMate 9LA, als nicht hinreichend vergleichbar einstuft. Der Grund dafür ist eine Effektmodifikation hinsichtlich des Merkmals Abstammung in der Studie POSEIDON. Es geht hier um die asiatischen und nicht asiatischen Patienten und Patientinnen.

Aus unserer Sicht ist es nicht sachgerecht, die Ähnlichkeitsannahme zwischen den Studien POSEIDON und CheckMate 9LA abzulehnen. Ich erläutere gerne die Gründe dafür: Es ist bei den Immuntherapien keine medizinische Rationale für einen Unterschied in der Wirksamkeit zwischen asiatischen und nicht asiatischen Patienten und Patientinnen bekannt. Auch die Leitlinien unterscheiden bei den Empfehlungen zum Therapiealgorithmus nicht nach der Abstammung. Darüber hinaus wurde weder in anderen AMNOG-Verfahren noch in anderen Studien zu den PD-L1-Inhibitoren im NSCLC nach Abstammung unterschieden. Auch in der hier diskutierten Studie POSEIDON sehen wir in der Teilpopulation mit PD-L1-Expression ≥ 50 Prozent keine Effektmodifikation hinsichtlich der Abstammung. Es muss sich somit bei der Teilpopulation mit PD-L1-Expression < 50 Prozent aus unserer Sicht um einen statistischen Zufallsbefund handeln. Somit ist eine hinreichende Ähnlichkeit der beiden Studien gegeben, sodass der indirekte Vergleich von Durvalumab in Kombination mit Tremelimumab gegenüber der Kombination von Nivolumab und Ipilimumab für die Nutzenbewertung heranzuziehen ist.

Ich möchte zum Schluss gerne zusammenfassen: Mit der Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie steht ein weiteres relevantes Therapieregime zur Erstlinienbehandlung des NSCLC zur Verfügung. Für die Kombination aus Durvalumab, Tremelimumab und platinbasierter Chemotherapie konnte einerseits ein Vorteil gegenüber der Chemotherapie innerhalb der POSEIDON-Studie und des Weiteren ein nachweislich vergleichbares Gesamtüberleben in beiden für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation gegenüber einmal Pembrolizumab und zweitens gegenüber Nivolumab und Ipilimumab anhand indirekter Vergleiche gezeigt werden. – Vielen Dank an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht. – Ich sehe jetzt einen Call-in-Benutzer. Wer ist das bitte?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Das ist Herr Spehn, Herr Hecken. Der Link hat nicht funktioniert. Ich habe mich per Telefon zugeschaltet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, wunderbar. Dann haben wir ihn identifiziert. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Mit der Kombination aus Durvalumab und Tremelimumab mit platinbasierter Chemo haben wir nun eine weitere Therapieoption mit zwei Checkpoint-Inhibitoren im Anwendungsgebiet. Wie schätzen Sie insgesamt den Stellenwert dieser Therapieoptionen im Vergleich zu anderen zugelassenen Therapieoptionen ein? Gibt es möglicherweise Kriterien, wonach hier eine Therapieentscheidung gewählt wird? Das wäre die erste Fragestellung, die ich hätte. Wer kann dazu etwas sagen? Herr Eberhardt vielleicht als derjenige, der die meisten Patienten in diesem Anwendungsgebiet sieht. Herr Wörmann? Herr Ludwig? – Herr Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich würde sagen, dass wir eine Option haben, vor allen Dingen bei den Patienten eins bis 49 Prozent. Die Patienten mit den niedrigen PD-L1-Expressionen

sind die Patienten, die ein Risiko haben, dass die Chemo-Immuntherapie mit dem PD-L1-Antikörper allein oder mit dem PD-L1-Antikörper nicht so stark wirkt oder eine geringere Chance hat. Da ist die Doppelimmuntherapie eine Möglichkeit, eine Verbesserung zu erzielen. Deshalb sind die Daten, wie sie gerade vorgestellt wurden, nachvollziehbar, wobei ich von meiner Seite sagen würde, dass die Unterscheidung zwischen asiatischen und nicht asiatischen Patienten in diesem Zusammenhang der Immuntherapie vielleicht doch fehl am Platze ist. Ich bin kein Freund von dreiarmligen Studien, muss ich offen sagen, weil das zu komplex ist. Auch Factorial Design Studien sind statistisch extrem schwer auswertbar. Aber bei dieser POSEIDON-Studie ist relativ klar herausgekommen, dass der Arm mit der Doppel-Immuntherapie signifikant besser ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Wörmann, Ergänzungen oder andere Anmerkungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der wichtige Punkt hier ist – vielleicht in einem kurzen Widerspruch zu dem, was in der Einleitung anklang –, wir beobachten Durvalumab bereits seit sieben, acht Jahren in dieser Indikation. Auch Tremelimumab wurde schon 2020 in den Daten der MYSTIC-Studie publiziert. Der wichtigste Punkt war damals, dass die Monotherapie nicht besser als die Chemotherapie ist. Das Besondere war, Herr Eberhardt spielte darauf an, am Anfang verlieren wir Patienten unter der Immuntherapie, wenn wir nicht mit Chemotherapie kombinieren. Das führte damals dazu, dass es in dem *JAMA Oncology Paper* keinen signifikanten Unterschied in der Gesamtstudie zugunsten der Immuntherapie gab, nur jetzt erst, wenn man das mit der Chemotherapie kombiniert. Das unterstreicht genau das. Es gibt eine Gruppe mit sehr aggressiv verlaufendem nichtkleinzelligem Lungenkarzinom, die erst später profitiert. Die müsste am Anfang mit der Chemotherapie – ich sage es ganz platt – am Leben gehalten werden. Insofern ist es leider für die Firma so, dass die Ergebnisse dieser Kombi-Therapie in der Dreifachkombination jetzt erst das signifikante Ergebnis gezeigt haben, während andere vorher schon Ergebnisse zeigten.

Der Rest ist, glaube ich, genauso, wie es Herr Eberhardt sagte. Wir haben einen weiteren Spieler. Wir können ausprobieren, was mit wem am besten funktioniert. Natürlich ist unser übergeordnetes soziales Prinzip, dass der mit dem besten Kosten-Nutzen-Verhältnis am Ende das Rennen macht, aber das liegt nicht in unseren Händen. Für uns haben wir eine weitere Doppelkombination, die hocheffektiv ist, aber in Kombination mit cisplatinhaltiger Chemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Ludwig, vielleicht aus Sicht der AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde das gerne an Herrn Spehn weitergeben. Wir haben insgesamt sechs Pneumologen in unsere Nutzenbewertung eingeschlossen und erkennen, ehrlich gesagt, den Zusatznutzen aufgrund einiger Mängel im Studiendesign nicht. Herr Spehn, wenn er am Telefon zu hören ist, sollte kurz unsere Kritikpunkte nennen, mit denen wir uns intensiv beschäftigt und die wir im Kreis der AkdÄ diskutiert haben. Herr Spehn, hören Sie uns?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir haben ähnliche Einschätzungen, was die Dualtherapie betrifft. Es sieht so aus, dass die Doppeltherapie, also ein ETI-Inhibitor, in diesem Fall Durvalumab plus Chemotherapie, aus klinischer Sicht wegen des schnellen Ansprechens auf eine Chemotherapie Vorteile gegenüber einer alleinigen Chemotherapie hat, sodass in den ersten Wochen Patienten mit einer großen Tumorlast nicht in eine Krise geraten. Die duale Therapie ist aus unserer Sicht vernünftig und etabliert, vor allen Dingen bei Patienten mit großer Tumorlast oder mit raschem Tumorwachstum.

Bei der Triplet-Therapie, die zusätzlich einen CTLA-4-Inhibitor hineinbringt, also mit zwei Immuntherapien plus Chemotherapie, haben wir Bedenken. Einmal gibt es keine Daten dazu, auch aus der jetzigen Studie, dass das Überleben dadurch verbessert wird. In der POSEIDON-

Studie ist zum Glück das Triplet mit dem Doublet verglichen worden. Da ist das Überleben praktisch gleich, 13,3 oder 14 Monate. Auch in anderen Ecken gibt es nichts, was eine Überlegenheit von Triplets gegenüber einer alleinigen Immuntherapie rechtfertigt. Da haben wir ein Problem.

Auf der anderen Seite ist die Triplet-Therapie deutlich toxischer. Es gibt eigentlich nur einen studienübergreifenden Vergleich. Aber wenn wir mit Pembrolizumab aus der KEYNOTE-024-Studie vergleichen, dann ist in der POSEIDON-Studie die Toxizität, was Therapieabbrüche, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und schwer ausgeprägte unerwünschte Ereignisse angeht, doppelt so hoch, zum Teil auch noch über dem. Das heißt, da ist ein größerer Schaden von einer Triplet-Therapie gegenüber Pembrolizumab möglich, aber nicht nachweisbar, weil es dazu keine Studien gibt.

Es ist misslich, dass bisher von keiner Herstellerfirma eine kombinierte Immunchemotherapie gegen eine Monoimmunchemotherapie getestet wurde. Stattdessen wurde eine Chemotherapie als Kontrollgruppe genommen. Da haben wir das zweite Problem. Zu Beginn der Rekrutierung war Pembrolizumab bereits zugelassen. Es wurde 2017 von der FDA zugelassen. Die Publikation, die einen erheblichen Überlebensvorteil brachte, war acht Monate vorher im *New England Journal of Medicine* von Reck publiziert worden.

Die EMA war mit der Zulassung etwas später dran. Drei Wochen nach Beginn der Rekrutierung für die POSEIDON-Studie hat es auch die EMA zugelassen. Das heißt aber, dass die Patienten in der Kontrollgruppe mit einer Therapie behandelt wurden, die nicht mehr dem aktuellen Standard entsprach. In dem Artikel steht, dass die Helsinki-Deklarationsregeln eingehalten wurden, aber es wird auch gefordert, dass die Patienten ein Recht auf die beste verfügbare Therapie haben. Eine Chemotherapie war zu Beginn der Studie nicht die beste verfügbare Therapie. Dadurch werden die Daten noch weiter eingeschränkt.

Das Triplet ist nach unserer Meinung nicht als sinnvoll belegt, das Doublet ist bei Patienten mit einer großen Tumorlast oder schnellem Tumorwachstum durchaus als Standard anzusehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. Gibt es darauf Reaktionen, Fragen? – Frau Specht von AstraZeneca. Bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Gerne würden wir zu den Ausführungen Stellung nehmen. Das macht bei uns Herr Schmid-Bindert.

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

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Einen schönen guten Morgen allerseits! Ich möchte gerne das einordnen, was gesagt wurde. Die POSEIDON-Studie ist eine globale internationale Studie gewesen. In vielen Ländern war die Chemotherapie zu dem Zeitpunkt durchaus noch die Standardtherapie. Deshalb wurde die Chemotherapie als Vergleichstherapie gewählt – wie in vielen anderen Phase-III-Studien übrigens auch.

Zu dem Thema, was der Zusatznutzen von Tremelimumab ist: Es ist richtig, die Studie ist nicht gepowert, um den Unterschied zwischen dem Durvalumab-Arm und dem Tremelimumab-Arm zu zeigen. Trotzdem sieht man in den Kaplan-Meier-Kurven gerade am Ende, wie sich die Kurven trennen und wie sie auch getrennt bleiben. Das heißt, es gibt, wie Herr Wörmann und Herr Eberhardt bereits ausgeführt haben, diesen Teil der Patienten, die von der Doppelimmunblockade profitieren. Das heißt, den Nutzen sehen wir durchaus. Man sieht auch, dass der Vierfacharm das OS statistisch signifikant gezeigt hat, auch einige Prozent mehr in der Überlebensrate nach zwei Jahren.

Bezüglich der Sicherheit kann man sagen, dass es in der POSEIDON-Studie gerade in den schwerwiegenden Ereignissen keinen Unterschied zur Chemotherapie gab, weder in Grad 3/4 noch in schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, auch die Abbruchraten waren gleich. Wir haben die Daten im Dossier ausführlich eingereicht. Man kann sie durchaus

nebeneinander vergleichen. Es ist richtig, es gibt numerisch mehr immunassoziierte Nebenwirkungen mit der Vierfachkombination, aber gerade die Grad 3/4 unerwünschten Ereignisse im Vergleich zu Durvalumab sind praktisch identisch. Wir sehen die Stärke der Studie, dass wir drei Arme haben, sodass wir die Doppelimmunblockade immer mit der Mono-Immunblockade im Vergleich zur Chemotherapie vergleichen können. Wir halten die Safety für manageable. Es ist natürlich eine Abwägungssache für den Arzt. Die Effektivität sehen wir durchaus als gerechtfertigt an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schmid-Bindert. – Wortmeldungen bitte. – Herr Vervölgyi vom IQWiG und dann Herr Jantschak von der KBV. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte kurz auf das eingehen, was Frau Specht in ihrem Eingangsstatement hinsichtlich der Ähnlichkeit in Fragestellung 2 gesagt hat. Die Ähnlichkeitsannahme ist eine wichtige Annahme für einen indirekten Vergleich, insbesondere dann, wenn man nur eine Studie auf jeder Seite hat, weil man die anderen Annahmen, die da eingehen, nicht prüfen kann. Wichtig ist hier, dafür zu sorgen, dass keine Effektmodifikatoren zwischen den Studien unähnlich sind. Hier ist es aber so, dass es hinsichtlich der Asiaten und Nicht-Asiaten in der Nivolumab-Studie und in der Durvalumab-Studie Unähnlichkeiten gibt. Der Anteil ist in der einen Studie deutlich höher als in der anderen.

Dazu kommt, dass man in der Studie POSEIDON eine deutliche qualitative Effektmodifikation sieht. Das hat am Ende Auswirkungen auf den indirekten Vergleich. Was man hier bräuchte, wären entsprechende Subgruppenanalysen. Die lagen aber nicht vor, um das einschätzen zu können.

Wir sind an der Stelle so vorgegangen, dass wir gesagt haben, dass wir die Ähnlichkeitsannahme verwerfen müssen. Das ist der Grund, warum wir das so gemacht haben. Das liegt nicht daran, dass die Ethnie oder die Abstammung ein bekannter und ubiquitärer Effektmodifikator ist, sondern in dieser Studie diese sehr deutliche Effektmodifikation gezeigt hat, wo es bei den Asiaten signifikant zu Ungunsten von Durvalumab und Tremelimumab war und bei den Nicht-Asiaten signifikant von Vorteil. Das war der Grund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Vervölgyi. Möchte darauf jemand reagieren? – Frau Specht, Sie nicken.

Frau Specht (AstraZeneca): Bei uns macht das Herr Schmid-Bindert.

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

Herr PD Dr. Schmid-Bindert (AstraZeneca): Ich möchte trotzdem wiederholen, was im Eingangsstatement gesagt wurde. Die Frage ist: Gibt es wirklich einen Unterschied zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten, um zu rechtfertigen, dass man aufgrund unterschiedlicher Häufigkeit dieser Subgruppe in den verschiedenen Studien die Ähnlichkeit verwerfen muss? Es ist eindeutig so, dass es in keiner Studie mit Checkpoint-Inhibitoren Unterschiede zwischen Asiaten und Nicht-Asiaten gibt. Die Patienten werden in den Therapie-Algorithmen absolut gleich behandelt, wenn sie in die Klinik kommen. Deshalb muss es sich eigentlich um einen statistischen Zufallsbefund handeln. Deshalb glauben wir, dass die Ähnlichkeit der Studien trotzdem gegeben ist, auch wenn es in der POSEIDON-Studie etwas mehr Asiaten gab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmid-Bindert. – Herr Dr. Eberhardt, Sie haben bei den Ausführungen von Herrn Vervölgyi bezogen auf die Asiaten mit dem Kopf gewogen. Das sah kritisch aus. War das eine Wortmeldung oder nur eine nonverbale Kommunikation, die wir nicht ins Protokoll aufnehmen können? Sie haben in Ihrem Statement gesagt, Sie können sich das nicht erklären. Vielleicht können Sie dazu noch einen Takt sagen, dann wäre Herr Jantschak dran.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich schließe mich dem an, was Herr Wörmann gesagt hat. Wir haben diesen Unterschied nicht gesehen und sehen ihn auch aus den ganzen Daten, wie Herr

Schmid-Bindert gesagt hat, aus der Evidenz nicht erklärt. Herr Vervölgyi hat die Statistik angesprochen. Eine Subgruppe der Subgruppe zu machen, halte ich für extrem schwierig. Wir haben häufiger hier angemerkt, dass dann die Zahlen der Patienten viel zu klein werden. Ich kann damit erst einmal nichts anfangen, aber hier steht Meinung gegen Meinung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Jetzt Herr Wörmann noch einmal dazu, dann Herr Jantschak.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz wiederum zur Geschichte in diesem Verfahren: Wir haben das am Anfang bei dem ersten EGFR-Inhibitor diskutiert. Da war die erste Zulassungsstudie eine fast ausschließlich in Asien durchgeführte. Dann gab es eine zweite Studie, die mit europäischen Patienten durchgeführt wurde, die in der Tat etwas niedrigere Missionsraten hatte, aber keinen Unterschied in der Signifikanz des Ergebnisses. Wir betrachten das die ganze Zeit sehr sorgfältig. Aber müssen wir für uns in unseren Leitlinien diskutieren, ob wir Ethnie als eigenen therapiesteuernden Parameter einführen, wenn die Ansprechraten anders sind? Das haben wir bisher nicht getan. Wir können diesen Unterschied im Moment für uns nicht festmachen, haben ihn bisher auch nicht in Leitlinien verankert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak von der KBV.

Herr Dr. Jantschak: Auch zu diesem Themenkomplex: Es ist nicht allein die Diskussion um die Abstammung, die im Raum steht, sondern das IQWiG hat kritisiert, dass keine Subgruppenanalysen zur Verifizierung dieses Punktes vorgelegt wurden, auch nicht mit der Stellungnahme. Warum hat der pU darauf verzichtet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? Herr Schmid-Bindert oder ist dafür ein anderer zuständig? – Herr Ebsen, bitte.

Herr Dr. Ebsen (AstraZeneca): Wir haben das geprüft. Wir sehen, dass Effektschätzer aus indirekten Vergleichen grundsätzlich mit höherer Unsicherheit behaftet sind als Effektschätzer aus direkten Vergleichen. Subgruppenanalysen bergen per se das Risiko für zufällige Ergebnisse. Die Kombination dieser beiden limitierenden Faktoren schränkt nach unserer Ansicht die Ergebnissicherheit von Subgruppenanalysen im Rahmen eines solchen indirekten Vergleichs maßgeblich ein. Sie sind deshalb nicht sinnvoll interpretierbar, weshalb wir auf das Einspielen dieser Subgruppen verzichtet haben.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich entnehme den Anmerkungen, dass sich das durch die Subgruppenanalysen nicht hätte entkräften lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ebsen.

Herr Dr. Ebsen (AstraZeneca): Ich kann gern darauf reagieren. Die Limitationen sind, glaube ich, relativ stark an dieser Stelle. Wir haben trotzdem fünf wichtige Subgruppen dargestellt. Wir haben Geschlecht, Region, Alter, Krankheitsschwere und Histologie dargestellt und in der Subgruppe unter 50 Prozent den direkten Vergleich der POSEIDON-Studie im Dossier belassen und ergänzend dargestellt, weil das bis vor Kurzem noch Teil der zVT war. Dort ist das gesamte Set an Subgruppenanalysen eingereicht worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ebsen. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Die Ergebnisse sind, wie sie sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Weitere Fragen? – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage zu der China-Kohorte der Studie POSEIDON. Der Sachverhalt ist folgender: In dem Studienprotokoll ist beschrieben, dass für die globale Kohorte so lange rekrutiert werden soll, bis circa 1.000 Patienten rekrutiert sind und dann alle Studienzentren geschlossen werden sollen, außer die aus China. Im Studienprotokoll wird

weiter ausgeführt, dass alle bis dahin in China rekrutierten Patienten Teil der globalen Kohorte sein sollen. Im Studienbericht allerdings steht, dass sich die Auswertungen nur auf die globale Kohorte exklusive chinesischer Patienten beziehen. Das heißt – das haben wir auch in die Dossierbewertung geschrieben –, dass es deshalb sein kann, dass ein Teil der chinesischen Patienten aus der Auswertung für die globale Kohorte ausgeschlossen wurde. Wir wussten auch nicht, wie viele das sein können. Können Sie bitte sagen, wie viele das sind, ob welche ausgeschlossen wurden und wenn ja, wie viele?

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

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Es ist so, dass die Rekrutierung der chinesischen Kohorte erst dann begonnen hat, als die Rekrutierung der globalen Kohorte abgeschlossen war. Dementsprechend sind in den Auswertungen der globalen Kohorte keine chinesischen Patienten umfasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Wenn das so ist, dann muss man das hinnehmen. Es wäre gut gewesen, das in die Stellungnahme zu schreiben, dann hätten wir es schon gewusst. Aber vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. Weitere Fragen? – Herr Sivers vom GKV-SV und dann Herr Jantschak.

Herr Sievers: Wir haben noch eine Frage an die Kliniker zu der Metastasierungsart, also Metastasierung M1a, M1b, M1c und den prognostischen Stellenwert. Vielleicht könnten Sie dazu etwas ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Wir haben mit dem Staging die Unterscheidungen M1a, M1b, M1c, die in den letzten Änderungen 2015, 2016, dann 2017 praktisch akzeptiert wurden, in die Praxis übernommen. Es ist so, dass von der Prognose her M1a und M1b interessanterweise relativ vergleichbar sind. M1b hat für uns als Kliniker vor allen Dingen den Effekt, dass wir die Möglichkeit haben, zum ersten Mal eine Gruppe von oligometastatischen Patienten beim Lungenkarzinom zu identifizieren, bei denen wir zusätzlich Lokaltherapien einsetzen.

Aber M1a und M1b werden als Stadium IVA zusammengefasst und haben prognostisch keine große Unterscheidung. Uns hat das immer irritiert, weil wir nie so richtig glauben konnten, wieso Patienten mit Pleuraerguss oder sogar Perikarderguss eine vergleichbare Prognose wie die M1b-Patienten haben. Aber die Daten sind, wie sie sind. Wir haben gerade im Staging-Committee die Daten für die nächste Klassifikation zusammengestellt. Letztlich muss man sagen, auch bei der achten Klassifikation wird es so sein, dass M1a und M1b vergleichbar sind und dass da kein Unterschied ist. Das wird wieder im Stadium IVA münden.

Nur M1c, was dann IVA in die Stadienübersetzung ergibt, hat eine schlechtere Prognose. Das ist die momentane Situation. Es wird sich auch in den nächsten fünf Jahren durch die neue Stadienklassifikation, die in Singapur vorgestellt und Ende des Jahres in den entsprechenden Staging-Papern publiziert wird, nichts daran ändern.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eine kurze Ergänzung zu dem, was wir am Anfang gesagt haben: Klinisch viel wichtiger ist die Dynamik der Erkrankung, nicht das Staging, gerade zu dem Fixpunkt, wo das Staging erhoben wird. Das ist das, was therapiesteuernd ist, was wir vorhin mit Chemotherapie diskutiert haben, initial oder nicht, selbst bei Patienten mit einer PD-L1-Expression über 50 Prozent. Die mit der raschen Dynamik brauchen eine aggressivere und regelhaft zytostatische Therapie. Das erscheint wichtiger als das, was Herr Eberhardt gerade ausgeführt hat, die Unterklassifikation nach den M1-Stadien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Sievers, ist die Frage beantwortet?

Herr Sievers: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG hat bei den Nebenwirkungen kritisiert, dass für den Endpunkt schwere UE aus der Studie POSEIDON zu dem herangezogenen Datenschnitt keine Daten vorlägen. Das ist tatsächlich etwas überraschend. Ich kann mich nicht erinnern, dass in der Vergangenheit bei Nutzenbewertungen zu einem Datenschnitt gerade die schweren UE nicht ausgewertet werden können. Dazu hätte ich gerne eine Erläuterung vom pharmazeutischen Unternehmer.

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

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Das werde ich übernehmen. Das liegt in der Diskrepanz der Datenschnitte, die jeweils von uns eingespielt wurden und vom IQWiG zur Nutzenbewertungen herangezogen worden sind. Wir haben für jeden Endpunkt den aktuellsten Datenschnitt genommen. Das ist für das OS und die SAE jeweils der Datenschnitt von 2022 gewesen. Für den Datenschnitt von 2021, den das IQWiG herangezogen hat, weil er präspezifiziert war, lagen keine Time-to-Event-Analysen für den Endpunkt schwere Adverse-Events vor, weil wir diese zum Datenschnitt vom 25.10.2021 ausgewertet haben. Das war für diesen spezifischen Endpunkt der aktuellste Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Buschmann. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich entnehme denen, dass die Daten zwar vorgelegen, Sie sie aber nicht ausgewertet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Buschmann.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Es ist anders herum. Wir haben sie zu dem Zeitpunkt des Datenschnittes vom 25.10.2021 ausgewertet. Sie wurden allerdings zu diesem Datenschnitt vom IQWiG nicht herangezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt bin ich etwas verwirrt. – Herr Jantschak oder Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Jantschak: Herr Vervölgyi runzelt die Stirn.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich sehe das. Ich kann es nicht richtig deuten. Jetzt lächelt er wieder. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Wenn die Daten zu dem Datenschnitt von 2021 vorgelegen hätten, hätten wir sie jetzt herangezogen. Dementsprechend waren sie nicht da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Buschmann.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Wir haben alle Safety-Daten vollumfänglich zum jeweils aktuellsten Datenschnitt dargestellt und analysiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das war auch meine Nachfrage. Ich war jetzt auch etwas verwirrt. Es muss natürlich zum präspezifizierten Datenschnitt alles ausgewertet werden. Da ich davon ausgehe, da in klinischen Studien SUE fortlaufend erhoben werden, weil sich daraus potenziell eine Meldepflicht ergibt, wenn es sich um SUSARs handelt, wundert mich jetzt, dass Sie die zum präspezifizierten Datenschnitt nicht mit ausgewertet haben. Ich nehme jetzt mit, dass es dafür von Ihnen nicht vorgelegt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Buschmann.

Frau Dr. Müller: Die Daten müssen dagewesen sein.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Wie gerade gesagt, wir wollten zu jedem Endpunkt einen maximalen Informationsgewinn darlegen. Deshalb haben wir die aktuellsten Datenschnitte, zu denen die Endpunkte erhoben wurden, analysiert und dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es immer noch nicht verstanden, aber das liegt vielleicht am Jurastudium. Da hat man einen schlechten NC.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Wenn ich noch etwas sagen darf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte. Jetzt für den Juristen einmal ganz einfach.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Also: Zum Datenschnitt 2022 haben wir Vierjahres-OS-Daten und SAE-Daten vorgelegt und ausgewertet. Für ein Data Safety Update vom 25.10.2021 haben wir alle weiteren Safety-Daten ausgewertet und eingereicht, und für den Datenschnitt von 2021 haben wir Mobilitätsendpunkte analysiert.

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

Frau Dr. Müller: So, wie ich es verstanden habe, haben Sie OS und SAE vom gleichen Datenschnitt vorgelegt.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Das ist korrekt.

Frau Dr. Müller: Jetzt verstehe ich auch nichts mehr, Herr Hecken. Herr Vervölgyi, vielleicht können Sie zur Aufklärung – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, zuerst noch einmal Herr Jantschak. Er hat damit angefangen. Er hat gerade gewunken. Danach Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Jantschak: Nein, er hat nur die Hände nach oben geworfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak ist auch ratlos. – Herr Vervölgyi, Sie lüften jetzt unsere Ratlosigkeit.

Herr Dr. Vervölgyi: Dass ich die Ratlosigkeit lüften kann, kann ich nicht versprechen, aber es gibt einen aktuellsten präspezifizierten Datenschnitt von 2021, und zu diesem liegen keine Ergebnisse zu schweren UE vor. Für die schwerwiegenden UE konnten wir aus den Datenschnitten davor und dem danach abschätzen, dass sich nicht mehr viel getan hat. Deshalb konnte man sagen, die kann man verwerten. Für die schweren UE hat sich noch etwas getan, und deshalb waren die Ergebnisse zu diesem Datenschnitt, dem präspezifizierten von 2021, nicht verwertbar. Es lagen nur Ergebnisse aus einem späteren, nicht präspezifizierten Datenschnitt vor.

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

Frau Dr. Müller: Dann war meine Vermutung richtig. Sie haben nicht alle Endpunkte zum präspezifizierten Datenschnitt ausgewertet. Einziger Unterschied war, dass sich das IQWiG das freundlicherweise angeschaut und gesagt hat, bei einem Endpunkt sind die trotzdem verwertbar und beim anderen nicht. Jetzt habe ich es verstanden. Fakt ist, dass Sie gesagt haben, Sie wollten die jeweils aktuellsten Ergebnisse vorlegen. Das kann man zusätzlich machen, wenn man möchte. Aber wenn es ein nicht präspezifizierter Datenschnitt ist, ist es ein Problem, wenn essenzielle Auswertungen zu diesem Datenschnitt für uns nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau so ist es. Weitere Fragen? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Eine Frage hätte ich noch an die Kliniker, Herrn Spehn und Herrn Eberhardt. Hat diese Kombination Durvalumab, Tremelimumab plus Chemotherapie irgendeinen Stellenwert bei ECOG-2-Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Da wäre ich momentan noch sehr vorsichtig, muss ich ganz offen sagen. Das ist sowieso immer eine individuelle Entscheidung. Die Evidenz gilt erst einmal nur

für 0 und 1. Ehrlich gesagt, da müsste man noch zusätzliche Studien machen, um eine Sicherheit hineinzubekommen. Warum hat ein Patient einen ECOG 0 und 1, und warum hat er einen ECOG 2? Wenn das tumorbedingt ist, kann man in Einzelfällen eine Entscheidung treffen. Aber wie gesagt, man sollte da vorsichtig sein. Wie Herr Wörmann das am Anfang ausgedrückt hat, muss man die Dynamik der Erkrankung hineinnehmen. Das ist dann eine Personalisierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Spehn war auch angesprochen. Herr Spehn, hören Sie uns? – Er hört uns nicht. Herr Wörmann, Herr Ludwig vielleicht noch etwas dazu? – Herr Wörmann nickt, schließt sich also Herrn Eberhardt an. Herr Ludwig auch. Ist die Frage beantwortet, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Grundsätzlich ja. Es hat sich für uns nur noch die Frage bei den Patienten mit PD-L1 kleiner 50 Prozent gestellt. Das heißt, man würde dort, wie wir es in der zVT bestimmt haben, in der Praxis bei den ECOG-2-Patienten die Carbo-Platin-Kombi gegenüber einer Checkpoint-Inhibitor-Kombination bevorzugen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Sie meinen die Kombination mit Carbo-Platin-Chemo oder die Kombination mit Cisplatin-Chemo? Also diese Entscheidung, die man trifft. Da habe ich Sie jetzt nicht ganz verstanden.

Herr Dr. Jantschak: Reine Chemotherapie, also Carbo-Platin in Kombination mit Nab-Paclitaxel beziehungsweise Drittgenerationszytostatikum versus Immunchemo-Kombi.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie melden sich.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, aber wenn ich das abnehmen darf, damit es vielleicht klarer wird: Wenn die Suggestion ist, dass ein Patient im ECOG 2 eher nur eine Chemotherapie bekommt, dann ist das die falsche Wahrnehmung. Das Toxische am Anfang, gerade in den ersten sechs bis acht Wochen, ist nicht die Immuntherapie. Die Toxizität tritt erst später auf. Die Toxizität ist die Chemotherapie überhaupt. Ich schätze, das Glatteis, auf das Sie uns führen wollen, aber es hängt völlig davon ab, womit der Patient kommt. Es gibt Patienten, bei denen keine Immunsuppression erlaubt wäre. Dann ist Carboplatin kein Medikament der korrekten Wahl. Wenn die Niere die grenzwertige Toxizität wäre, ist das Platin nicht geeignet. Das ist das, was Herr Eberhardt eben mit der individualisierten Therapie im ECOG 2 beschrieb. Es ist explizit wichtig: Bei Patienten mit schlechtem ECOG ist nicht die Monochemotherapie oder Kombi-chemotherapie die Vergleichstherapie, sondern das ist eher das, was Toxizität ausmacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak, Sie nicken. Okay, alles klar. Danke. – Dann gebe ich jetzt Frau Specht die Möglichkeit, zusammenzufassen oder in irgendeiner Form die letzte Dreiviertelstunde zu würdigen. Danach gehen wir sofort nach einer Minute in die nächste Anhörung.

Frau Specht (AstraZeneca): In Anbetracht der fortgeschrittenen Zeit mache ich das nur ganz kurz. Ich hoffe, aus der Diskussion ist deutlich geworden, dass wir aufgrund dieser Effektmodifikation hinsichtlich der Abstammung, die für uns keine medizinische und klinische Rationale darlegt, den indirekten Vergleich bei den Patienten unter 50 Prozent PD-L1-Expression, die Vergleichbarkeit hinreichend finden und deshalb beide indirekte Vergleiche in beiden Teilpopulationen heranzuziehen sind, sodass unsererseits hier für beide Teilpopulationen ein gleichwertiges Gesamtüberleben – einmal gegenüber Pembrolizumab und einmal gegenüber der Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab – zu sehen ist. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht. Herzlichen Dank an alle, die uns als Experten zur Verfügung gestanden haben. Herr Wörmann, Sie sind bei der nächsten Anhörung noch dabei. Herr Ebert, Herr Ludwig, Herr Spehn, Sie sind beim nächsten Mal nicht

dabei. Danke. Schönen Resttag noch. Ich unterbreche die Anhörung für eine Minute. Vielen Dank. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 11:35 Uhr