

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Durvalumab (D-1009)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 22. April 2024
von 11:00 Uhr bis 11:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH (AstraZeneca)**:

Frau Specht
Herr Dr. Bergner
Frau Dr. Schlaphoff
Frau Dr. Wißbrock

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Eisai GmbH (Eisai)**:

Herr Mann
Herr Dr. Peters

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG (Roche)**:

Frau Rottler
Frau Milicic-Quakili

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BeiGene Germany GmbH (BeiGene)**:

Frau Dr. Reinart
Herr Maier

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann
Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren, ich darf Sie ganz herzlich zu unserer heutigen Anhörung zum Wirkstoff Durvalumab begrüßen.

Wie Sie sehen, ist Herr Professor Hecken heute Morgen nicht da. Er musste ganz kurzfristig ins Bundesgesundheitsministerium, zu einem Termin bei Herrn Lauterbach. Ich vertrete ihn heute Morgen und grüße Sie herzlich aus Hamburg. Mein Name ist Christian Zahn. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel.

Durvalumab ist als Monotherapie bei Erwachsenen zur Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen, nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms angezeigt. Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Stellungnahme des IQWiG vom 8. März 2024. Neben dem pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca haben BeiGene Germany, Eisai GmbH, Roche Pharma AG sowie in einer gemeinsamen Stellungnahme die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DGHO, die AIO, und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie und Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, die DGVS, Stellung genommen, außerdem der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa.

Meine Damen und Herren, wie immer führen wir Wortprotokoll, und ich bin gehalten, zu Beginn die Anwesenheit festzustellen, damit sie in diesem Protokoll dokumentiert werden kann: Für AstraZeneca sind Frau Specht, Herr Dr. Bergner, Frau Dr. Schlaphoff und Frau Dr. Wißbrock zugeschaltet. Von den Klinikern sind Herr Professor Wörmann und Herr Professor Arnold zugeschaltet. Außerdem sind von Eisai Herr Mann und Herr Dr. Peters zugeschaltet.

Bei Frau Rottler von Roche setzen wir zunächst ein Fragezeichen, während Frau Milicic-Quakili für Roche zugeschaltet ist. Von BeiGene ist Frau Reinart zugeschaltet, während wir bei Herrn Maier ein Fragezeichen setzen. Vom vfa ist Herr Bussilliat zugeschaltet.

(Herr Bussilliat: Frau Rottler hat im Chat geschrieben, dass sie anwesend ist!)

– Okay, dann halten wir fest, dass Frau Rottler auch da ist; vielen Dank.

Nunmehr gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, eine Stellungnahme abgeben. – Frau Specht, Sie haben das Wort; bitte schön.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen herzlichen Dank, Herr Zahn, und auch von uns schöne Grüße aus Hamburg. – Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrtes Gremium, bevor ich fortfahre, würde ich gerne das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist. Das sind Herr Dr. Bergner und Frau Dr. Schlaphoff aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca; Frau Dr. Wißbrock und ich repräsentieren den Bereich „Marktzugang und Erstattung“ bei AstraZeneca.

Wie bereits von Ihnen, Herr Zahn, erwähnt, geht es heute um Durvalumab in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen und nicht resezierbaren hepatozellulären Karzinoms. Durvalumab ist in dieser Indikation bereits seit über einem Jahr zugelassen, allerdings bisher nur in der Kombination mit Tremelimumab, einem Anti-CTLA-4-Antikörper. Dieses Kombinationsregime wurde letztes Jahr auch hier durch das Gremium bewertet. Die Kombination aus Durvalumab und Tremelimumab ist bereits von der deutschen S3-Leitlinie empfohlen und ist etablierter Standard.

Wir sprechen heute aber über die Durvalumab-Monotherapie. Bei Durvalumab handelt es sich um einen mittlerweile sehr gut bekannten Wirkstoff, der bereits beim nicht-kleinzelligen und kleinzelligen Karzinom wie auch bei biliären Tumoren zugelassen ist. Als Immuncheckpoint-Inhibitor verbessert Durvalumab die antitumorale Immunantwort.

Wir sprechen heute über die Indikation „Hepatozelluläres Karzinom“; ich kürze das als HCC ab. Das ist die häufigste Form des Leberkrebses und gehört noch immer zu den häufigsten krebsbedingten Todesursachen in Deutschland. Entsprechend hoch ist hier auch der therapeutische Bedarf. Die Patienten und Patientinnen im Anwendungsgebiet befinden sich bereits in einem fortgeschrittenen Stadium. Das Besondere beim HCC ist, dass es häufig infolge einer Leberzirrhose entsteht. Betroffene Patienten und Patientinnen leiden entsprechend oft an einer eingeschränkten Leberfunktion, die nicht nur die Prognose verschlechtert, sondern auch die Wahl der Therapie einschränken kann.

In dieser Therapiesituation ist es somit von großer Bedeutung, Behandlungsoptionen zu haben, die die Leberfunktion nicht zusätzlich zur bestehenden Grunderkrankung beeinträchtigen. Mit Durvalumab wurde nun die erste immunonkologische Monotherapie für das fortgeschrittene und nicht resezierbare HCC zugelassen. Für Patienten und Patientinnen steht damit eine zusätzliche Therapieoption zur Verfügung.

Ich möchte nun auf die Zulassungsbegründende Studie HIMALAYA eingehen. Wir haben auch im letzten Jahr bei der Bewertung des Kombinationsregimes aus Durvalumab und Tremelimumab über die HIMALAYA-Studie gesprochen. Für die Zulassung der Durvalumab-Monotherapie war hier ein weiterer Interventionsarm dieser HIMALAYA-Studie maßgeblich. Bei HIMALAYA handelte es sich um eine randomisierte Phase-III-Studie, in die Patienten und Patientinnen mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC ohne bisherige systematische Therapie eingeschlossen wurden.

In der Studie wurde Durvalumab als Monotherapie gegenüber dem ehemals langjährigen Therapiestandard im HCC, dem Sorafenib, verglichen. Die Daten der HIMALAYA-Studie zeigen, dass Durvalumab als Monotherapie gegenüber Sorafenib eine effektive und verträgliche Therapiealternative darstellt. Besonders bemerkenswert ist, was wir in den Langzeitdaten sehen, dass nämlich nach vier Jahren weiterhin 20 Prozent der Patientinnen und Patienten, die eine Durvalumab-Monotherapie erhalten haben, noch am Leben sind. Somit können wir ergänzend zu den Daten des vorherigen Datenschnitts nach drei Jahren nunmehr sagen, dass es einen konstanten und relevanten Anteil an Patienten und Patientinnen gibt, die dauerhaft von der Behandlung mit Durvalumab profitieren. Die ESMO hat die klinischen Vorteile der Durvalumab-Monotherapie in dieser Indikation mit einer Punktzahl von vier bewertet, was im nicht-kurativen Setting einen erheblichen klinischen Nutzen bedeutet.

Schauen wir uns jetzt das Ganze einmal aus der Sicht der Nutzenbewertung an. Wir haben im vorliegenden Anwendungsgebiet gemäß der Definition der zweckmäßigen Vergleichstherapie zwei relevante Therapieoptionen. Die Aufteilung erfolgt hier in Abhängigkeit von der Schwere der Lebererkrankung. Die erste Population sind die Patienten und Patientinnen mit Child-Pugh A; das sind diejenigen mit einer guten Leberfunktion und ohne Leberzirrhose. Hier ist die zVT gemäß Definition die Kombination aus Atezolizumab und Bevacizumab. Die zweite Teilpopulation umfasst die Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh B; das sind diejenigen mit einer mäßigen Leberfunktion. Hier besteht die zVT in Best Supportive Care.

In meinen nachfolgenden Erläuterungen werde ich mich lediglich auf die erste Teilpopulation beziehen, also die Patienten mit Child-Pugh A; denn für Patienten mit Child-Pugh B liegt keine Evidenzaussicht der Nutzenbewertung vor.

Die pivotale Studie HIMALAYA deckt die erste Teilpopulation ab. Wie bereits erwähnt, bildete den Vergleichsarm in dieser Studie Sorafenib. Heutzutage stellen die immunonkologischen Kombinationstherapien den Standard dar. Aus diesem Grund wurde im Dossier ein adjustierter indirekter Vergleich auf Basis der HIMALAYA-Studie und der IMbrave150-Studie über den Brückenkompator Sorafenib durchgeführt. Beide Studien wurden bereits im Rahmen der Nutzenbewertung des Kombinationsregimes als hinreichend vergleichbar für die Nutzenbewertung und für die Durchführung des indirekten Vergleichs angesehen. Basierend auf den Ergebnissen des indirekten Vergleichs zeigt sich für Durvalumab-Monotherapie gegenüber der

zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen im Vergleich zu zVT wird an dieser Stelle von uns nicht abgeleitet.

Zusammenfassend lässt sich also sagen: In der Zulassungsstudie HIMALAYA konnte gezeigt werden, dass Durvalumab im Vergleich zu Sorafenib eine wirksame und sichere Therapieoption darstellt. Damit steht erstmalig eine zugelassene immunonkologische Monotherapie für Patienten mit fortgeschrittenem oder nicht resezierbarem HCC zur Verfügung. Basierend auf dem indirekten Vergleich mit der Studie IMbrave150 wurde kein statistisch signifikanter Unterschied gegenüber der zVT Atezolizumab in Kombination mit Bevacizumab gezeigt. – Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Specht, für Ihre Stellungnahme. – Ich habe gleich eine Frage an die Kliniker: Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass es sich bei Durvalumab um eine wirksame und besser verträgliche Therapie als Sorafenib handelt, ein Vorteil gegenüber Atezolizumab plus Bevacizumab oder Durvalumab plus Tremelimumab jedoch nicht belegt sei. Des Weiteren geben Sie an, dass bei der Wahl des Nebenwirkungsprofil entscheidend sei; bei Kontraindikation oder Unverträglichkeit sei eine Monotherapie mit Durvalumab eine Alternative zu den Kombinationstherapien. Könnten Sie bitte weiter ausführen, welche konkreten Patienteneigenschaften hierbei im Vordergrund stehen?

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich nehme gerne mal den ersten Aufschlag, Herr Zahn.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Arnold, Sie haben das Wort zum ersten Aufschlag. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Wie ausgeführt, haben wir bei der Therapie des hepatozellulären Karzinoms mit einem Patientenkollektiv zu tun, das zum Ersten aufgrund der Erkrankung und der Komorbidität eingeschränkt ist, zum Zweiten aufgrund der Leberfunktion – Stichwort: Leberzirrhose und Leberfunktionsleistung – und der Komplikationen, die aus der Leberfunktion resultieren. Dazu gehört zum Beispiel die Möglichkeit einer erhöhten Blutungsneigung, die bei Leberzirrhose und bei portaler Hypertension etc. den Einsatz des indirekten Komparators Bevacizumab plus Atezolizumab bei vielen Patienten unmöglich macht. Lassen Sie es mich quantifizieren: Ich persönlich würde sagen, 20 Prozent der Patienten steht diese Therapie dann nicht zur Verfügung.

Somit haben wir für diese Patienten den möglicherweise direkten Vergleich der Kombinationstherapie Durvalumab plus Tremelimumab versus Durvalumab alleine. Hier wird aus dem direkten Studienvergleich deutlich herausgearbeitet, dass die Wahrscheinlichkeit der Immuntherapie-vermittelten Nebenwirkungen cum grano salis etwa doppelt so hoch ist wie unter der Durvalumab-Monotherapie, sodass man in diesem Patientenkollektiv bei Einschränkungen gegen eine Kombinationstherapie mit Bevacizumab – in Klammern: Blutung, Blutungskomplikation – und gegen Durvalumab plus Tremelimumab – in Klammern: immunvermittelte Nebenwirkungen – ein Kollektiv hat, das nicht das ideale Patientenkollektiv ist, für das dann aber im direkten Vergleich versus Sorafenib eine Verlängerung der wahrscheinlichen Überlebenszeit und auch eine Reduktion der Toxizität vorhanden ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe gar nicht viel zu ergänzen. In unserer Systematik ist Atezolizumab plus Bevacizumab der neue Standard geworden, weil diese Therapie gegenüber Sorafenib sozusagen gewonnen hatte. Sorafenib war früher der Standard, über Jahre, mit hoher Toxizität belastet; das ist der Standard gewesen. Das ist von Ihnen, glaube ich, mit einem Hinweis auf beträchtlichen Zusatznutzen bewertet worden, und das entspricht dem, wie wir das bewerten würden, auch in der Klinik; das ist der Standard geworden.

Und genau wie Herr Arnold das sagte, bestanden folgende von vielen angemerkte Probleme in Bezug auf Bevacizumab: Hypertonie, Blutungsneigung, Operation im Umfeld von Bevacizumab über vier bis sechs Wochen nicht möglich, egal wo man operiert. Dazu ist die Toxizität

belastend und einschränkend. Deswegen kam dann, hier auch von Ihnen bewertet, die Therapie Durvalumab plus Tremelimumab, aber auch nur verglichen gegen Sorafenib und nicht gegen den dann schon neuen Standard Atezolizumab plus Bevacizumab. Das heißt, auch diese Doppelkombination hat hier bei Ihnen dann keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen ergeben, weil es sozusagen gegenüber dem alten, aber schon etablierten Standard keine direkt vergleichenden Studien gab und die Kurve in etwa gleich verlaufen ist. In dieser dreiarmligen HIMALAYA-Studie wurden die beiden Arme, die wir jetzt diskutiert haben – Durvalumab Mono oder in Kombination mit Tremelimumab – jeweils über Sorafenib verglichen.

Jetzt als Beispiel, wo unsere Diskussion anfängt: Ausweislich der 4-Jahres-Überlebenskurven liegt das Plateau der Langzeitüberlebenden unter Durvalumab-Monotherapie bei 19 Prozent; für die Kombination Durvalumab plus Tremelimumab liegt es bei 25 Prozent. Das ist kein signifikanter Unterschied. Trotzdem ist das ein Grund zu sagen: Wenn es dem Patienten zumutbar ist, dann gebe ich ihm die potenziell etwas länger wirksame Therapie, nämlich die Kombination. Durvalumab ist aber im indirekten Vergleich oder auch direkt gegenüber der Kombinationstherapie nicht signifikant unterlegen.

Und genau, wie Herr Arnold das gesagt hat, ist das Argument der Kliniker jetzt: Wenn ich einem Patienten diese Doppelimmuntherapie nicht zumuten kann, weil ich höhere Immunkomplikationen erwarte, dann ist Durvalumab für diese Patienten eine geeignete Alternative. Deswegen sehen wir im Moment – das haben wir im Zusammenhang mit der Stellungnahme unter uns lange diskutiert – einen Raum für alle drei Optionen. Alle drei sind besser als Sorafenib, und das Nebenwirkungsspektrum ist dann das ausschlaggebende Kriterium, Durvalumab-Monotherapie einzusetzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gibt es Fragen? – Herr Hastedt vom GKV-SV, bitte schön.

Herr Dr. Hastedt: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben uns gefragt, warum keine Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich vorgelegt wurden. Aus Vorverfahren ist bekannt, dass die Ätiologie ein möglicher Effektmodifikator ist, und das IQWiG hat auch beschrieben, dass es hier Imbalancen hinsichtlich der Ätiologie zwischen den Studien des indirekten Vergleichs gab. Es war auch auffällig, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben im indirekten Vergleich vom Konfidenzintervall her nur sehr knapp an einem statistisch signifikanten Nachteil für Durvalumab vorbeigeschrammt sind. In dieser Situation wäre aus unserer Sicht durchaus interessant, was bei Subgruppenanalysen anhand der Ätiologie herausgekommen wäre. Deshalb die Frage an Sie, warum Sie diese Analysen nicht vorgelegt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das vom pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Schlaphoff (AstraZeneca): Ich übernehme die Frage gerne.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Frau Schlaphoff. – Ich will Sie übrigens noch um etwas bitten, da ich nur sehr wenige von Ihnen im allgemeinen Raster sehen kann, weil wir viel mehr Teilnehmer haben: Wenn Sie sich zu Wort melden, wäre es sehr nett, wenn Sie sich mit einem „X“ im Chat zu Wort melden würden. Das erleichtert die Arbeit ganz enorm. – Vielen Dank. – Frau Schlaphoff, bitte.

Frau Schlaphoff (AstraZeneca): Grundlegend müssen wir sagen, dass Subgruppenanalysen für zufällige Ereignisse bei den Analysen generell risikobehaftet sind. Dementsprechend ist die Unsicherheit bei den Ergebnissen von Subgruppen als erhöht anzusehen.

Im Rahmen der HIMALAYA-Studie wurden diverse klinisch relevante Subgruppen untersucht und analysiert, und wir sehen hier keinen Unterschied, keine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben im Fall der Durvalumab-Monotherapie. Für den indirekten Vergleich haben wir die Subgruppenanalyse nicht durchgeführt, da hier in unseren Augen eine sinnvolle Interpretation nicht möglich ist und nicht zu einem aussagekräftigen Ergebnis führen würde.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hastedt, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Herr Dr. Hastedt: Nein, eigentlich nicht. – Weshalb ist denn aus Ihrer Sicht keine sinnvolle Interpretation möglich? Das IWQIG hatte ja in der Nutzenbewertung kritisiert, dass die Subgruppenanalysen für den indirekten Vergleich nicht vorgelegt wurden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Schlaphoff wieder.

Frau Schlaphoff (AstraZeneca): Generell müssen wir sagen, dass wir zu wenig Events für die einzelnen Strata der Subgruppen haben, sodass es hier schwierig wird, einen indirekten Vergleich zwischen den Studien durchzuführen, und dass wir andere methodische Limitationen sehen, weswegen wir das von unserer Seite als nicht zielführend angesehen haben. Auch die Definitionen der Subgruppen und der Strata zwischen den beiden Studien hier sind etwas unterschiedlich gestaltet, weswegen wir die Analyse nicht durchgeführt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Hastedt, wollen Sie darauf noch mal replizieren? Ich glaube nicht.

Herr Dr. Hastedt: Nein, dazu kann ich nichts weiter sagen. Das nehme ich zur Kenntnis.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Weitere Wortmeldungen? – Keine Wortmeldung?

(Frau Dr. Nies: Herr Vervölgyi hat sich gemeldet, Herr Zahn!)

– Herr Vervölgyi, okay; Sie haben das Wort.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich würde auch noch gerne eine Frage zu diesem Punkt stellen. Methodische Limitationen sind das eine; es wäre aber Sache der Bewertung, tatsächlich nachzuvollziehen, ob es wirklich so ist. Also, grundsätzlich wäre der indirekte Vergleich möglich gewesen. Wir haben ja Regeln, wann wir einen indirekten Vergleich nicht mehr heranziehen, nämlich dann, wenn sehr wenige Ereignisse da sind, nur zehn Ereignisse pro Arm oder so etwas. Wenn diese Regeln zutreffen, dann sollte man das nicht mehr machen, weil es methodisch keinen Sinn mehr macht, eine Subgruppenanalyse zu rechnen; aber in diesem Fall sind wir nicht dabei. Deswegen würde ich auch gerne noch einmal die Frage stellen, warum Sie diese Analyse nicht vorgelegt haben; denn aus meiner Sicht scheinen es keine sachgerechten Argumente zu sein, die Sie gerade genannt haben.

Und können Sie bitte zu dem Punkt, dass es unterschiedlich operationalisiert gewesen sei, noch einmal ausführen – aus meiner Sicht gibt es bei den Hepatitiden die Aufteilung nach viral und nichtviral und bei den viralen nach Hepatitis B und C –, worin die Unterschiede in den Operationalisierungen bestehen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das vom pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Dr. Schlaphoff (AstraZeneca): Danke, Herr Vervölgyi. – Wie gesagt, wir haben im Rahmen der Berechnung des indirekten Vergleichs die Möglichkeit geprüft, ob Subgruppenanalysen sinnvoll sind. Da wir, wie gesagt, sowieso schon sehen, dass Subgruppenanalysen immer mit gewissen Unsicherheiten behaftet sind und dies durch den indirekten Vergleich methodisch nur noch verstärkt werden würden, haben wir das hier einfach, wie schon erwähnt, nicht als sinnvoll erachtet.

Einzelne Subgruppen wie die nach der von Ihnen erwähnten Ätiologie – sprich: viral, nichtviral – sind zwischen den beiden Studien gleich definiert gewesen. Aber es gibt andere Subgruppen, bei denen dies nicht der Fall war und somit die Strata unterschiedlich waren. Dementsprechend haben wir hier die Sinnhaftigkeit einfach nicht gesehen, die Analyse durchzuführen. Auch in der HIMALAYA-Studie sehen wir, dass die Subgruppe Ätiologie – sprich: viral, nichtviral – keinen Unterschied in der Effektivität beim Gesamtüberleben zeigt. Somit haben wir halt auch eine Inkonsistenz zwischen den beiden Studien, zwischen der IMbrave und der HIMALAYA, was die Effektmodifikation in Subgruppen angeht. Das war für uns auch ein Grund, warum wir da aufgrund methodischer Überlegungen keine Subgruppenanalyse durchgeführt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Schlaphoff. – Ist Ihnen das ausreichend, Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Nicht ganz. Eine Rückfrage hätte ich schon noch, denn Sie haben gesagt, die Aussagekraft sei herabgesetzt. Das mag ja sein, ist aber trotzdem Sache der Bewertung. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie geprüft, ob Sie eine solche Analyse rechnen können. Das heißt, Sie haben einen Vergleich gerechnet, aber die Ergebnisse nicht dargestellt. Habe ich das richtig verstanden?

Es gibt die Vorgaben aus der Dossiervorlage, dass natürlich auch bei indirekten Vergleichen zunächst einmal Subgruppenanalysen vorgelegt werden müssen, sofern sie durchgeführt werden können. Und ich habe es so verstanden: Der Vergleich konnte durchgeführt werden, das Modell hat also tatsächlich ein Ergebnis gebracht. Wie gesagt, ob das am Ende methodisch sinnvoll ist oder nicht, wäre Sache der Bewertung gewesen; das hätte man sich dann genauer angucken können.

Gerade in diesem Bereich, wo wir, wie Herr Hastedt eben schon gesagt hat, an der Grenze zur statistischen Signifikanz sind, wäre es natürlich auch bei einer moderaten Effektmodifikation, die den Regeln der Subgruppenanalysen entspricht, wo also eine signifikante Interaktion da gewesen wäre, ganz schnell möglich gewesen, dass Effekte auch signifikant werden. Da muss man natürlich trotzdem immer noch gucken: Wie interpretiere ich das? Das ist aber eine ganz andere Frage. Dafür müsste man die Daten aber erst einmal sehen. Also, ganz nachvollziehen kann ich es immer noch nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Schlaphoff, oder wer antwortet?

Frau Dr. Schlaphoff (AstraZeneca): Herr Vervölgyi, es tut mir leid, wenn ich mich nicht ganz korrekt oder nicht ganz verständlich ausgedrückt habe. Wir haben diese Subgruppenanalysen nicht durchgeführt, da wir von vornherein gesehen haben, dass das hier nicht zielführend ist und die Modelle auch nicht gut konvergieren würden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Weitere Fragen? – Keine mehr? – Doch. Frau Müller von der KBV, bitte. – Entschuldigung, zunächst einmal Herr Broicher; er hat sich vorher gemeldet. – Entschuldigung, das ging zu schnell.

Herr Dr. Broicher: Ich will noch einmal auf die anderen im Anwendungsgebiet zur Verfügung stehenden Therapieoptionen zu sprechen kommen, und zwar auf die Wahl zwischen Atezolizumab plus Bevacizumab oder Durvalumab plus Tremelimumab. Professor Arnold sagte eben, dass die Blutungsneigung oder die Gefahr durch Blutungen bei 20 Prozent der Patienten klar für Durvalumab plus Tremelimumab spreche. In Ihrer Stellungnahme haben Sie geschrieben, dass beide Kombinationstherapieschemata Standard seien. Ist es also so, dass mehr als diejenigen 20 Prozent der Patienten, die aufgrund von Blutungen nicht für Atezolizumab plus Bevacizumab infrage kommen, hier mit Durva/Treme behandelt werden, oder ist das der einzige Grund, diese Behandlung zu nehmen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer von den beiden Klinikern beantwortet das? – Professor Arnold.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich habe den Stein geworfen; also nehme ich auch die Nachfrage gerne auf. Ich glaube, dass, um es präzise auszudrücken, bei 20 Prozent cum grano salis ein klarer Grund wegen der Blutungskomplikationen und/oder des peri- oder postoperativen Status besteht, und die verbleibenden 80 Prozent wären dann Kandidaten für eine Therapiealternative – möglichst nicht mit einer VEGF-Therapie –, sodass das eine klare Indikation ist.

Bei dem verbliebenen Graubereich sozusagen mit etwas unklarer Blutungssituation und/oder Suszeptibilität für immunvermittelte Reaktionen kämen natürlich noch andere Kriterien für den Einsatz oder für die Abwägung von entweder Bevacizumab plus Atezolizumab oder Tremelimumab plus Durvalumab infrage. Das ist also nicht das einzige Kriterium, aber das ist das einzige sehr klare Kriterium, das die Nutzung von Bevacizumab ausschließt.

Mit der Differenzialtherapie, ob das jetzt die eine Kombi oder die andere ist, füllen wir ganze Symposien. Also wird das hier, glaube ich, ein bisschen zu komplex. Ich will es nicht so simplifizieren. Ich glaube, es gibt viele Gründe dafür, warum das da ist. Aber bei diesen 20 Prozent der Patienten liegen klare Anti-VEGF Bedingungen vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich sage noch ganz formal: Wir haben uns in der aktuellen Leitlinie für eine Oder-Funktion entschieden; und „oder“ heißt, wir haben keinen direkten Vergleich. Also entscheiden wir uns vor allem anhand von Komorbiditäten.

Noch einmal deutlich: Der Punkt mit der Blutungszeit ist ganz kritisch, aber Bevacizumab bewirkt auch Hypertonie. Selbst gut eingestellte Patienten laufen erst einmal ein bisschen aus dem Ruder, wenn Sie ihnen Bevacizumab geben. Das heißt, es gibt auch andere Komorbiditäten, die die Kliniker berücksichtigen, in die sie nicht hineinlaufen wollen, und deswegen ist es meines Erachtens folgende Aussage richtig: Es ist wirklich eine gleichberechtigte Oder-Funktion, was die Daten angeht, und die Entscheidung erfolgt patientenindividuell aufgrund der Einschätzung von Komorbiditäten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Broicher, damit ist die Frage beantwortet, oder?

Herr Dr. Broicher: Sie ist beantwortet, ja. Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wunderbar. – Dann ist Frau Müller von der KBV an der Reihe. – Bitte schön.

Frau Dr. Müller: Vieles ist schon beantwortet worden. Danke schön, dass Sie es so klar gesagt haben: bezüglich der Wirksamkeit vergleichbar. Das ist ja das für uns Relevante für eine Oder-Verknüpfung, und es gibt immer sozusagen diese klinische Entscheidung anhand von Nebenwirkungen, wenn man mehrere Alternativen hat. Ich habe jetzt aber doch sehr deutlich herausgehört, dass beide Optionen in der Praxis für Sie im Moment den Standard darstellen, die beiden Kombis. – Genau; Sie haben genickt, Herr Arnold.

Dann habe ich aber noch eine zweite Frage; sie geht noch einmal an den pU, kurz zurück zu den vorher diskutierten Effektmodifikationen nach viraler versus nichtviraler Genese. Ich habe Sie vom pU jetzt so verstanden, dass Sie nicht eine Effektmodifikation insgesamt gerechnet, aber sich in den einzelnen Studien doch angesehen hatten, ob sich da eine solche Modifikation zeigt. Habe ich das richtig verstanden? Könnten Sie dazu noch einmal ausführen?

Sie haben kurz gesagt, es habe sich nur in einer Studie gezeigt. Das ging so schnell, dass ich nicht mitgeschrieben habe, in welcher. In einer der beiden Studien gab es eine Effektmodifikation, in der anderen nicht. Es wäre schön, wenn Sie dazu noch mal etwas sagen könnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich nehme an, das beantwortet auch wieder Frau Schlaphoff.

Frau Dr. Schlaphoff (AstraZeneca): Frau Müller, sowohl für die HIMALAYA-Studie – ich spreche jetzt auch einfach mal für beide – als auch für die IMbrave-Studie war natürlich per Protokoll präspezifiziert, dass es Subgruppenanalysen geben würde. Diejenigen für HIMALAYA bezogen sich sowohl auf das Gesamtüberleben als auch auf die Ansprechrate, wofür die Subgruppenanalysen per Präspezifizierung durchgeführt werden sollten und durchgeführt wurden. Nun haben wir gesehen bzw. hat das IQWiG konstatiert, dass es in Bezug auf die Ätiologie in der IMbrave-Studie eine Effektmodifikation zwischen viral und nichtviral gab. Diese Effektmodifikation sehen wir aber in der HIMALAYA-Studie nicht. Ich denke, das war die Verwirrung, die hier vielleicht aufgetreten sein könnte.

Frau Dr. Müller: Also, Sie haben in der HIMALAYA-Studie für OS keine Effektmodifikation durch die Genese gesehen, und in der IMbrave-Studie hat das IQWiG sie gesehen; sagen wir es mal so. Oder Sie auch?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Fürs Protokoll: Das war Frau Müller von der KBV. – Jetzt wieder Frau Schlaphoff; bitte schön.

Frau Dr. Schlaphoff (AstraZeneca): Genau richtig, so ist die Sachlage. Wir sehen in der HIMALAYA-Studie keine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben, was die Ätiologie angeht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Okay, das war mir jetzt wichtig. Vielleicht können die Kliniker noch mal ein, zwei Worte dazu sagen, wie das für sie ist: Fließt das für Sie ein? Ich meine, wir haben in Deutschland nicht so häufig eine virale Ätiologie wie vielleicht in anderen Ländern. Aber fließt das ein für Sie?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Den klinischen Anteil muss Herr Arnold beantworten. Aber die Daten über die Interaktion aus der HIMALAYA-Studie sind auch publiziert, Frau Müller; ich schicke Ihnen einfach den Link dazu zu. Da kommt auch keine Interaktion. Aber es ist publiziert worden im letzten Jahr, auch in der Langzeitanalyse. Ich schicke es Ihnen zu.

Frau Dr. Müller: An uns alle, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann: Und zum klinischen Alltag Herr Arnold.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Der klinische Alltag hätte hier nur eine Relevanz, wenn es sich bei gleicher Effektivität in den Subgruppen um eine von den Nebenwirkungen her möglicherweise anders zu betrachtende aktive Hepatitisinfektion handelte. Das ist ja eine Situation, die wir in Deutschland nicht haben, sondern wir haben hier im Regelfall, selbst wenn es eine Virus-Hepatitis-Genese ist, eine kontrollierte Erkrankung. Insofern spielt das im klinischen Alltag keine sehr große Rolle oder fast keine Rolle.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, sind damit Ihre Fragen abschließend beantwortet worden?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Dann habe ich das verstanden. Also, es würde potenziell bezüglich der Nebenwirkungen eine Rolle spielen, aber nicht bezüglich der Wirksamkeit für Sie in der Klinik. In der HIMALAYA-Studie hat sich nichts gezeigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Da dies offensichtlich nicht der Fall ist, gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch mal Gelegenheit zu einer Zusammenfassung. – Frau Specht, das machen wahrscheinlich Sie wieder. Ich erteile Ihnen damit das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Zahn. Ich mache das tatsächlich sehr kurz, weil wir viele Aspekte ausreichend diskutiert haben, und ich bedanke mich an dieser Stelle für die Fragen und die Diskussion.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Specht. – Ich bedanke mich bei Ihnen allen. Ich bedanke mich vor allem bei Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Arnold, dass sie hier so fachkundig zur Verfügung gestanden haben.

Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag und beende hiermit die Anhörung. Auf Wiedersehen!

Schluss der Anhörung: 11:32 Uhr