

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Dostarlimab (D-996)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. Mai 2024

von 14:45 Uhr bis 15:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (GSK)**:

Frau Dr. Lutter  
Frau Gleißner  
Herr Dr. Tuffy  
Herr Westermayer

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

Herr Dr. Höller  
Herr Mann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Frau Strahwald  
Herr Busley

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

Frau Dr. Buschmann  
Frau Bölz

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

Frau Prof. Dr. Lüftner  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO)**:

Herr Dr. Grabowski

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

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, erneut ein herzliches Willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zum Anhörungsmontag. Wir fahren jetzt fort mit Dostarlimab im neuen Anwendungsgebiet „Primär fortgeschrittenes oder rezidivierendes Endometriumkarzinom“. Basis der heutigen Anhörung ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf beruhende Dossierbewertung des IQWiG vom 27. März dieses Jahres, wozu zum einen der pharmazeutische Unternehmer GSK Stellung genommen hat und zum anderen als weitere pharmazeutische Unternehmen AstraZeneca, Eisai und MSD Sharp & Dohme sowie als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit kontrollieren, damit sie im heute wiederum geführten Wortprotokoll dokumentiert werden kann. Für GSK, also den pharmazeutischen Unternehmer, sind Frau Dr. Lutter, Frau Gleißner, Herr Dr. Tuffy und Herr Westermayer zugeschaltet. Für die DGHO sind Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Wörmann und für die Nordostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie ist Herr Dr. Grabowski zugeschaltet. Außerdem sind Herr Dr. Höller und Herr Mann von Eisai zugeschaltet. Von MSD sind Frau Strahwald und Herr Busley zugeschaltet, ferner von AstraZeneca Frau Dr. Buschmann und Frau Bölz. Und Herr Dr. Rasch ist gnadenlos auch immer noch da.

Ist sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. – Bitte schön, Frau Gleißner.

**Frau Gleißner (GSK):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die einleitenden Worte und auch die Möglichkeit, hier Stellung zu nehmen.

Ich möchte als Erstes das GSK-Team kurz vorstellen. Als Vertreter von GSK sind in der heutigen Anhörung Herr Liam Tuffy für die medizinische Abteilung, Herr Bernd Westermayer als Biostatistiker und Frau Johanna Lutter dabei, die das Dossier seitens Market Access für GSK verantwortet hat. Mein Name ist Erika Gleißner, und ich leite den Bereich Market Access Onkologie bei GSK.

Worüber wollen wir uns heute unterhalten? Unser Thema ist die Nutzenbewertung von Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel für Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom in der primären Therapiesituation. Dies stellt eine seit Jahrzehnten dringend benötigte Verbesserung der Behandlungsmöglichkeiten für die betroffenen Patientinnen dar, die sich bei gleichzeitig gut bekanntem und handhabbarem Sicherheitsprofil sowohl in Mortalität und Morbidität als auch in der Lebensqualität zeigt.

Was ist nun das Besondere an Dostarlimab? Wirksamkeit und Sicherheit von Dostarlimab in Kombination mit der Chemotherapie wurden in der RUBY-Studie gegenüber der alleinigen Therapie mit Carboplatin und Paclitaxel nachgewiesen. Bei dieser Studie handelt es sich um eine hochwertige randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-III-Studie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die Wirksamkeit insbesondere im Bereich Mortalität ist beeindruckend. Für die bewertungsrelevante Teilpopulation der dMMR/MSI-H-Patientinnen konnte im ersten Datenschnitt im Dostarlimab-Arm ein gegenüber der zVT um 70 Prozent geringeres Sterberisiko beobachtet werden. Mittlerweile liegen auch die Daten des zweiten Datenschnitts vor, der nach weiteren zwölf Monaten erfolgte. Nach wie vor ist das Sterberisiko im Dostarlimab-Arm gegenüber der zVT deutlich reduziert, nämlich um 68 Prozent. Diesen zweiten Datenschnitt haben wir mit der

Stellungnahme auch an den G-BA übermittelt. Der Überlebensvorteil zeigt sich ebenfalls eindrucksvoll anhand der Überlebensraten. Während im Kontrollarm nach 36 Monaten lediglich 46 Prozent der Patientinnen noch am Leben waren, konnte im Dostarlimab-Arm im zweiten Datenschnitt noch immer eine Überlebensrate von 78 Prozent beobachtet werden.

Die Frage ist nun, für welche Population sich dieser Zusatznutzen zeigt. Die gesamte dMMR-Population profitiert insbesondere aufgrund des deutlich längeren Überlebens von der Therapie mit Dostarlimab in Kombination mit der Chemotherapie. Eine Unterteilung in weitere Subgruppen ist nicht sachgerecht, da die Stichprobe dann sehr klein werden würde. In der Subgruppe mit FIGO-Stadium III befinden sich beim zweiten Datenschnitt nur noch 23 Patientinnen, die sich auf die zwei Behandlungsarme aufteilen. Aus derart kleinen Gruppen können keine validen und fundierten Schlussfolgerungen abgeleitet werden, denn schon wenige Ereignisse beeinflussen das Ergebnis stark in die eine oder andere Richtung. Ferner gibt es auch keine biologischen Hinweise, die einen Unterschied zwischen den Krankheitsstadien begründeten. Die dMMR-Population muss daher als komplette Gruppe betrachtet werden.

Nun stellt sich auch die Frage: Muss diese Wirksamkeit denn durch andere Nachteile in der Therapie erkaufte werden? Hier ist die Antwort ganz klar Nein. Ich möchte betonen, dass sich der Einsatz der Dreifachkombination aus Dostarlimab, Carboplatin und Paclitaxel nicht negativ auf Gesundheitszustand und Krankheitssymptomatik sowie auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität auswirkt. Für die Lebensqualität können sogar in zwei der fünf Funktionsskalen des EORTC QLQ-C30 Vorteile für die Behandlung mit Dostarlimab in Kombination mit der Chemotherapie festgestellt werden, nämlich in der Rollenfunktion und in der sozialen Funktion.

Unerwünschte Ereignisse, die sich während der Studie im Dostarlimab-Arm zeigten, waren insbesondere den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen zuzuordnen und entsprechen dem, was bereits in der sekundären Therapiesituation bei der Monotherapie mit Dostarlimab beobachtet wurde. Diese konnten so erwartet werden und sind gut handhabbar.

Was ist nun die Folge dieser Vorteile für die Patientenversorgung? Die Kombination aus Dostarlimab und Chemotherapie ist aufgrund der Daten der RUBY-Studie bereits jetzt der neue Therapiestandard im Anwendungsgebiet. Dadurch wird sich auch die Zielpopulation verändern.

Uns ist wichtig zu betonen, dass die Zielpopulation in der sekundären Therapiesituation nicht größer sein kann als die in der primären Therapiesituation. Aufgrund der enormen Verbesserung in der primären Therapiesituation ist zu erwarten, dass sich die Anzahl der Patientinnen in der sekundären Situation, also derjenigen Patientinnen, die während oder nach der Chemotherapie einen Progress erleiden, deutlich verringern wird. Deswegen haben wir in der Stellungnahme auch eine entsprechend angepasste Berechnung für die sekundäre Therapiesituation eingeführt.

Ich möchte also kurz festhalten: Wir sind eigentlich stolz, dass wir heute mit Ihnen diese positiven Ergebnisse der RUBY-Studie diskutieren können. Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie hat durch den in der RUBY-Studie nachgewiesenen Zusatznutzen einen bisher einzigartigen Therapiewandel für die Patientinnen mit einem dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom eingeläutet. – Wir freuen uns auf Ihre Fragen und auf eine rege Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Gleißner, für diese Einführung. Da sind wir auch sofort bei dem entscheidenden Punkt, den Sie zunächst adressiert hatten. Wir sehen ja in der Nutzenbewertung, dass auf der Basis der Subgruppenergebnisse für Patientinnen im FIGO-Stadium IV und mit rezidivierender Erkrankung insbesondere aufgrund der Verlängerung des Gesamtüberlebens vom IWQiG ein erheblicher Zusatznutzen gesehen wurde. Demgegenüber – das haben Sie ja adressiert, Frau Gleißner – sieht das IQWiG bei den Patienten im FIGO-Stadium III einen geringeren Nutzen, da für diese Subgruppe einzig Nachteile bei den schweren UEs identifiziert werden konnten. Deshalb lautet meine Frage an die Kliniker: Wie beurteilen Sie diese wirklich krass unterschiedlichen Ergebnisse in den Subgruppen

aus klinischer Sicht? Gibt es dafür eine Rationale? – Frau Lüftner, Sie hatten die Hand gehoben, oder war das keine Wortmeldung?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Nein, das war gar keine Wortmeldung. Ich wollte eigentlich nur meine Meinung kundtun, dass ich das Wort „Stolz“ hier sehr gerne gehört habe. Für mich sind die FIGO-III-Patienten, diese 23 Patienten, ein random Fehler. Ich wüsste beim besten Willen nicht, warum man denen jetzt einen Schaden zufügen sollte. Also, ich halte es für ein Zufallsereignis, dass das so irgendwie herausgekommen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann oder Herr Grabowski, wie sehen Sie das?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der übergeordnete Gesichtspunkt ist, dass wir die Patienten in diesen Stadien bisher nicht unterschiedlich behandeln. Das ist nicht ganz einfach; dazu können Herr Grabowski und Frau Lüftner vielleicht noch etwas sagen. Die Unterscheidung zwischen Stadium III und IV bezüglich der Diagnostik hängt genau von deren Präzision ab, und bisher gibt es keine Hinweise, dass sie sich anders verhalten. Das wäre jetzt das erste Mal, dass wir sehen würden, dass hier eine dramatische Schädigung – eher ein Schaden – eintreten würde, was wir sonst in der Gesamtkonstellation nicht sehen würden. Insofern fürchten wir, dass diese 24 Patientinnen nicht ausreichen, um da einen Unterschied gut zu dokumentieren, falls es so ist. Ich sage mal umgekehrt: Das passt zu dem, was wir heute Vormittag diskutiert haben.

Wir haben biologische Parameter. Hier ist nicht PD-L1-Expression der entscheidende Wert für die Immuncheckpoint-Inhibitoren, sondern hier ist es die Mikrosatelliten-Instabilität, die auch schon vorher ganz klar als dominantes prognostisches und prädiktives Merkmal für die Immuncheckpoint-Therapie eingeführt wurde. Das würde sich konsequent als Linie argumentativ eigentlich fortsetzen, mit Ausnahme eben gerade dieses Stadiums III. Das bedeutete eigentlich, dass es eine komplett andere Erkrankung wäre. Dann würden wir nachvollziehen können, warum wir hier auf einmal mit derselben Therapie einen Schaden bewirken, wenn wir sonst nur von einem Nutzen reden, und diesen Anhaltspunkt haben wir überhaupt nicht. Selbst unabhängig von dem, was Frau Lüftner in Bezug auf die rein methodische Frage sagte: Wir kennen es biologisch nicht, dass das Stadium III etwas komplett anderes wäre als das Stadium IV.

Das macht uns so kritisch gegenüber diesen Daten, und deshalb unsere Vermutung, dass es sich um ein Problem der kleinen Zahl handelt. Noch einmal ganz deutlich: Wenn es wirklich eine komplett andere Erkrankung wäre, selbst wie wir es eben bei Lymphomen diskutiert haben, selbst bei Myelomen, bei denen Stadien von Patienten relevant sind, dann merken wir, dass die Biologie der Erkrankung im hohen Stadium etwas anderes sein kann. Das kennen wir nicht von Stadium III und IV, jetzt speziell vom Stadium III, und deswegen sind wir an dieser Stelle so dezidiert und können nicht nachvollziehen, hier eine so unterschiedliche Bewertung vorzunehmen. In Leitlinien tun wir das nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. Jetzt habe ich noch eine Wortmeldung von Herrn Grabowski. – Bitte schön.

**Herr Dr. Grabowski (NOGGO):** Vielen Dank. Auch wir waren wegen dieser Unterteilung zwischen III und IV überrascht. Weder klinisch noch hinsichtlich der Arten der Therapie, die wir anwenden, unterscheiden sich diese Stadien. Wie Herr Professor Wörmann schon erwähnt hat, ist der MMR-Status das, was die Erkrankung eher verbindet. Das ist als Faktor zu sehen, als stadiumübergreifend. Von daher würde auch ich insbesondere bei der ganz kleinen Gruppe von Stadium III aus klinischer Sicht gar keine Unterschiede zwischen Stadium III und Stadium IV sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich will nur ganz kurz eine kleine Situation schildern. Ich arbeite jetzt an einem Standort, wo irgendwie aufgrund von Tradition bei der Diagnose des Endometriumkarzinoms oder bei den Arztbriefen immer die TNM-Klassifikation hineingeschrieben wird und ich mir dann die FIGO-Klassifikation selber heraussuchen muss. Es ist extrem schwer, aufgrund der diagnostischen Parameter hier wirklich immer IIIb und IV herauszufieseln. Das heißt, was die beiden Kollegen sagen, trifft zu: Meines Erachtens stellen die Stadien IIIb und IV wirklich ein Kontinuum dar. Es ist aufgrund der Bildgebung so schwierig zu unterscheiden, dass es wirklich eins ist; es ist auch molekular eins.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich habe auch eine Frage zu diesem Themenkomplex. Ich will einfach noch mal ein bisschen nachhaken, damit wir wissen, wovon wir reden.

Sie haben immer gesagt, die Teilpopulation FIGO-Stadium III umfasse nur 24 Patienten. Der pharmazeutische Unternehmer hat eben gesagt, im zweiten Datenschnitt seien es nur noch 23. Vielleicht könnten Sie dazu nachher auch noch etwas sagen.

Ich würde gerne auf die Anzahl der Ereignisse eingehen, die in dieser kleinen Gruppe zu dem nicht signifikanten Unterschied führt, der auf 3 vs. 1 Todesfällen basiert. Nur, dass einem das klar ist: Es ist ein Todesfall mehr in der anderen Gruppe. Genau davon reden wir im Moment. Der erste Datenschnitt hat noch relativ unreife Daten ergeben. Vielleicht noch ganz kurz: Bei den schweren UEs, bei denen sich der Nachteil zeigt, haben wir auch nur 9 vs. 6 Ereignisse – also, auch da würden es zwei Ereignisse in die eine oder andere Richtung völlig reißen – mit einem extrem breiten Konfidenzintervall von 1,74 bis 19,6.

Deshalb meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, an GSK: Sie haben jetzt den zweiten Datenschnitt nachgereicht und gesagt, der sehr deutliche OS-Vorteil habe sich hier bestätigt. Könnten Sie noch mal dazu ausführen, ob sich die Effektmodifikation im Gesamtüberleben und bei den schweren UEs auch hier zeigt und wie viele Ereignisse hier eigentlich aufgetreten sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Westermayer von GSK.

**Herr Westermayer (GSK):** Wir können gerne zum zweiten Datenschnitt ausführen, der nach zusätzlichen zwölf Monaten Beobachtungszeit ausgeführt worden ist.

Insgesamt sehen wir sehr konsistente Ergebnisse zum ersten Datenschnitt, sowohl hinsichtlich der Interaktionen als auch der schweren UEs. Beim Gesamtüberleben sehen wir in diesen weiteren zwölf Monaten zwei zusätzliche Todesfälle in der Placebo-Gruppe. Das heißt, wir sprechen jetzt beim Overall Survival von 3 vs. 3 Todesfällen in dieser Gruppe. Das Hazard Ratio hat sich ebenfalls von 4,8 auf 1,8 verringert.

Durch diese zwei weiteren Einzelfälle bei den schweren UEs, so muss man in dieser kleinen Gruppe sagen, ist das Ergebnis relativ konstant geblieben; es gab keine größeren Veränderungen. Da haben wir ein geringfügig anderes Verhältnis, weil wir jetzt, wie schon erwähnt worden ist, im zweiten Datenschnitt nur noch von 23 Patientinnen in Stage III sprechen. Eine Patientin wurde aufgrund des Daten-Cleanings – die Studie ist ja noch laufend – sozusagen in Stage IV umgruppiert; deswegen sind es aktuell in Stage III 9 vs. 14 Patientinnen, also 23.

Bei den schweren UEs haben wir jetzt sechs gegen sechs – Entschuldigung, ich bin in der falschen Zeile gelandet. Bei den schweren UEs sprechen wir jetzt von 8 vs. 7 solcher UEs in der Gruppe. Der Unterschied ist immer noch signifikant, hervorgerufen durch die frühen Eintrittszeiten einzelner unerwünschter Ereignisse im Dostarlimab-Arm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, Nachfrage?

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, das hat schon geholfen. Also, jetzt sind es 8 vs. 7, vorher hatten wir 9 vs. 6. Da ein Ereignis weniger da ist, nehme ich an, dass dies vermutlich einer der Patienten im ersten Datenschnitt ist – vielleicht sagen Sie dazu auch ganz kurz etwas –, der in

einem Arm wahrscheinlich anders klassifiziert wurde. Frau Lüftner hat angesprochen, dass es nicht so ganz einfach wäre. Vielleicht können Sie dazu mal etwas sagen; ansonsten kann ich mir das nicht erklären. Aber es sind immer noch relativ wenig Ereignisse; auch 3 vs. 3 UEs ist ja noch nicht viel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Westermayer noch einmal dazu.

**Herr Westermayer (GSK):** Ja, das ist eine Patientin, die eben von Stage III auf Stage IV korrigiert wurde, die ein schweres UE hatte. Deswegen haben wir jetzt nur noch acht schwere UEs in der Gruppe versus sieben schwere UEs in der Placebogruppe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink, Sie hatten auch noch etwas zu der Frage von Frau Müller beizutragen. Bitte schön.

**Frau Nink:** Es wurde jetzt schon mehrfach thematisiert, dass dies hier kleine Gruppen sind. Ja, das sind in der Tat sehr kleine Gruppen. Allein die Teilpopulation der Patientinnen mit dem dMMR/MSI-H ist schon eine sehr kleine Gruppe. Das bedeutet natürlich auch für den Interaktionstest, dass er in dieser Konstellation eine sehr geringe Power hat. Das wollte ich nur einfach noch mal zur Einsortierung sagen. Ehrlich gesagt, haben wir auch diskutiert, wie man das hier jetzt eigentlich bewerten soll. Das ist eine schwierige Situation.

Frau Müller, Sie sagten, das seien ja nur neun Ereignisse. – Ja, aber das sind 90 Prozent der Patientinnen in dieser Teilpopulation. Wie viele Ereignisse es waren, wissen wir nicht. Aber 90 Prozent der Patientinnen in dem FIGO-III-Stadium hatten demnach ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis in dem damaligen Datenschnitt, und wenn ich es richtig verstanden habe, hat sich das nach wie vor nicht geändert. Das ist dann einfach der kleinen Population geschuldet; aber das sind 90 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das zeigt ein bisschen, wie variabel das ist. Vielen Dank auch an Sie, Frau Nink, dass Sie das noch einmal ausgeführt haben. Es ist schon klar, dass es jetzt bezüglich der schwerwiegenden Ereignisse nicht unreif ist. Wir machen ja Time-to-Event-Analysen. Das ist mir schon klar. Das betraf eigentlich eher die Anzahl der OS-Ereignisse, wobei man dann denkt: Wenn jemandem mal ein Stein auf den Kopf fällt, dann kippt die ganze Sache vielleicht in die andere Richtung; so in der Art.

Ja, natürlich, das ist eine geringe Power, und ja, es stimmt, die Gruppe ist auch insgesamt klein. In der anderen Gruppe sind es ja auch nur 94, aber die Gruppe mit diesem FIGO-Stadium III ist eben noch mal fast nur ein Viertel von der anderen Teilpopulation, was dann noch mal um ein Vielfaches kleiner ist. – Aber gut, vielen Dank.

Das sind eigentlich die Fragen, die ich hatte. Ich hätte nachher noch mal eine Frage an die Fachgesellschaften, aber ich könnte mir vorstellen, dass es hierzu auch noch Fragen gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann machen wir die zuerst. – Frau Groß, Frau Teupen und dann wieder Frau Müller.

**Frau Groß:** Folgendes wäre schon noch interessant. Was ist denn, wenn diese Unterschiede zwischen den FIGO-Stadien tatsächlich so schwierig zu bestimmen sind, der Hintergrund, warum man das als Stratifikationsmerkmal bestimmt?

Eine weitere Frage: Wie ich aus dem EPAR entnommen habe, zeigt sich auch in der Gesamtpopulation, das heißt über alle Gruppierungen nach MMR und MSI-H hinweg, ein Unterschied beim Gesamtüberleben zum Nachteil bei der Gruppe mit FIGO-Stadium III. Das ist eine etwas größere Gruppe – sie ist natürlich auch klein –, aber das ändert die Einschätzung wahrscheinlich nicht, weil es dann zumindest eine etwas größere Gruppe ist, bei der der Effekt eben nicht positiv ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, Sie hatten Sie als Erster gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Frau Groß, Sie brauchen uns gar nicht mehr. Wenn Sie alle Argumente schon selbst liefern, dann müssen wir nicht mehr teilnehmen.

Ich glaube, der Punkt, dass Stadium III schlechter läuft als Stadium IV, ist genau das, was wir eben gesagt haben: Wir haben hier ein Problem der kleinen Zahl, wo eine kleine Gruppe von Patienten genau solch einen Effekt bewirken kann. Das unterstreicht aber auch unsere Aussage, dass Stadium III keine komplett andere biologische Entität ist, die man formal als prognostisch besser erwarten würde. Wenn ein niedrigeres Stadium eine bessere Prognose hat, dann wäre es therapiesteuernd, sodass wir vielleicht weniger intensiv behandeln müssten. Meines Erachtens läuft also alles in dieselbe Richtung: Wir brauchen 50 Patientinnen mehr, um etwas dazu sagen zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Tuffy von GSK hatte sich noch gemeldet.

**Herr Dr. Tuffy (GSK):** Vielen Dank, das hat sich erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Frau Groß dann noch mal: Frage beantwortet oder Nachfrage?

**Frau Groß:** Ja, ich hätte noch eine Frage, die damit zusammenhängt; sie geht an die Kliniker: Sie hatten in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass das dMMR/MSI-H-Stadium möglicherweise gar nicht das richtige Kriterium wäre, um hier einen positiven Effekt festzustellen, weil sich der Effekt ja auch bei den negativen zeigt. Wie sehen Sie das?

Die Zulassung ist ja nun so erfolgt. Gibt es Hinweise, dass es andere, bessere prognostische Marker gäbe, an denen man dann die Therapieentscheidung festmachen würde?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wiederhole das, was wir heute Vormittag diskutiert haben, dass wir mit dem Parameter PD-L1-Expression, was wir inzwischen eigentlich regelhaft für Immuncheckpoint-Inhibitoren akzeptieren, oder dem früheren Parameter „Tumor mutational Burden“ mindestens drei Parameter haben, die bisher in Studien als prädiktiv getestet worden sind, um Unterschiede herauszuarbeiten. Hier kommt nun auch analog der Vorerfahrung bei dieser spezifischen Entität heraus, dass MSI, also Mikrosatelliten-Instabilität, ein besonders guter prädiktiver Marker ist.

Die Welt kann nicht so sein. In der Biologie kann es nicht sein, dass wir jetzt auf einmal einen Tumor nur in dieser besonderen Entität mit dem Marker haben, andere hingegen nicht. Das heißt konkret: Die Erwartung wäre, dass andere Marker, die Immune Response beeinflussen würden, auch einen gewissen Einfluss haben müssen. Es wäre ansonsten angesichts der Gesamtheit aller Erfahrungen mit Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht plausibel.

Und das war es, was wir vorsichtig ausdrücken wollten, nämlich dass wir in der Gruppe der Patientinnen, die jetzt außerhalb der Zulassung sind, erwarten, dass weitere Analysen biologische Untergruppen identifizieren müssten – nach meiner Vorhersage –, die ebenfalls responsiv wären, und andere, wo es keinen Sinn macht, und die Gruppe nicht so homogen zu sehen ist, wie sie jetzt ist, in Schwarz und Weiß. Das war die Grundlage dahinter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich bin vollumfänglich einverstanden. Es ist halt immer noch ein großer inhomogener Topf mit Tumor mutational Burden, mit tumorinfiltrierenden Lymphozyten usw. Und vielleicht werden wir uns in zehn Jahren wiedersehen und dann diese Gruppe nach Gene Arrays aufteilen, die Immunsensitivität darstellen, was weiß ich, so wie wir das jetzt beim Oncotype beim Mammakarzinom machen, um hier eine bessere Separation herzustellen. Aber im Augenblick ist es ein Weg, der zumindest diejenigen Patientinnen identifiziert, die am allermeisten profitieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Groß, Nachfrage?

**Frau Groß:** Nein, danke. Das ist für mich beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Teupen von der PatV. – Bitte schön.

**Frau Teupen:** Einige unserer Fragen sind schon beantwortet. Ich habe noch mal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, auch zu den Krankheitsstadien. Das Subgruppenmerkmal war ja präspezifiziert. Können Sie noch mal die Rationale aus der Perspektive sagen, warum Sie das getan haben, oder war das eine EMA-Auflage? Eine kurze Einschätzung dazu würde uns interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Tuffy.

**Herr Dr. Tuffy (GSK):** Die unterschiedlichen Stadien, Stadium III und Stadium IV, haben unterschiedliche Prognosefaktoren. Aus diesem Grund sind sie nicht stratifiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Ich habe nur „Prognose“ gehört, unterschiedliche Prognosen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, ja. Deshalb habe ich extra noch mal gefragt.

**Frau Teupen:** Ich lasse es so stehen, ja. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Eben haben wir gehört: schmaler Grat, weiß man nicht so richtig. – Okay, Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das ist ganz schön, was hier gesagt wird. Das sind unterschiedliche Prognosegruppen, und die sind alle beide sehr schlecht. Eine ist nur ein bisschen besser.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Teupen?

**Frau Teupen:** Alles klar, vielen Dank.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch mal einfach eine Interessensfrage an die Fachgesellschaften. Wir sehen hier in der Untergruppe mit gutem immunogenem Ansprechen diesen sehr großen OS-Vorteil. Welchen Stellenwert hat Dostarlimab jetzt in dieser Bewertung add-on zu Carboplatin und Paclitaxel in der First Line, die wir jetzt angucken, und welchen Stellenwert als Monotherapie in der Second Line? Also, die Frage ist: Add-on oder sequenziell? Wie sehen Sie das?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin nicht der Gynäkologische Onkologe. Ganz klar, die Formulierung, die wir in der Gruppe aus den drei Fachgesellschaften als Letztes in unsere Zusammenfassung geschrieben haben, das ist der neue Standard. Damit haben wir genau wie beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom das Problem, dass wir nicht mehr wissen, ob es in der Zweitlinientherapie noch effektiv ist. Aber das Bessere ist der Feind des Guten. Und wenn Sie sich die Plateaus angucken, dann ist es so phänomenal: Was wir hier bei dieser Entität sehen, das ist der Standard; da können wir nicht auf das Rezidiv warten. Zumindest ist das der Konsens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es dazu Ergänzungen? – Frau Lüftner, Herr Grabowski?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Wir müssen ja sehen, dass in der RUBY-Studie, wenn ich mich richtig erinnere, die Dauer der Dostarlimab-Therapie insgesamt knapp drei Jahre beträgt. Das heißt, wir haben diese Patientinnen während einer für diese schwer symptomatische Erkrankung unglaublich langen Zeit auf einer niedrigeren Symptom- und Tumorlast. Deswegen müssen wir das in der Primärtherapie einsetzen, weil wir hier die Chance haben, die Patientin über

eine sehr lange Zeit in sehr gutem Zustand zu halten. Und was wir dann in der Zweit- und Drittlinie machen, das müssen wir tatsächlich im Laufe der nächsten Jahre neu definieren. Aber es ist wirklich unverzichtbar, dass man jetzt hiermit diese Patientinnen wirklich lange Zeit fit halten kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Grabowski, Ergänzungen?

**Herr Dr. Grabowski (NOGGO):** Dem kann ich mich nur anschließen. Das ist ein absolut neuer Standard bei den dMMR-Patientinnen in den entsprechenden Stadien. Hinsichtlich der Zweitlinien-Therapie haben wir vielleicht dank dieser Substanzkombination mehrere Jahre Zeit, bis eventuell neue Möglichkeiten kommen. Ich denke, durch diese Verbesserung der Prognose, die Verbesserung des Gesamtüberlebens, haben wir vielleicht sogar bei einigen gar keinen Anlass mehr, überhaupt über Second Line zu sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, weitere Interessensfragen?

**Frau Dr. Müller:** Nein, vielen Dank. Das hatte ich auch so erwartet, aber ich danke dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, es ist spannend. Wir haben jetzt – ich fasse es für die Juristen zusammen – den goldenen Schuss am Anfang, und was danach kommt, da muss man jetzt hoffen. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das noch mal auf den Punkt bringen: Wie oft haben wir ein Hazard Ratio von 0,3 beim Overall Survival?!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist fantastisch, da braucht man kaum noch mit Ihnen zu diskutieren. Man könnte nach fünf Minuten aufhören, wenn wir das öfter hätten. Das ist so phänomenal, auch mit diesem inzwischen den Klinikern gut bekannten Nebenwirkungsspektrum und dem Wissen, wie man bei diesen Präparaten die Patienten initial bezüglich Autoimmunphänomenen überwachen muss. Wir haben jetzt eine eigene Leitlinie für Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das ist in die Routine eingegangen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Okay; danke schön. Dann sehe ich jetzt keine Fragen mehr. Über die nachgereichten Daten vom Datenschnitt hatten wir eben schon gesprochen. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit – ich nehme an, Sie machen das wieder, Frau Gleißner –, noch einmal kurz zusammenzufassen, was Sie als Wesentliches von der letzten knappen Dreiviertelstunde mitnehmen, und dann können wir die Anhörung beenden.

**Frau Gleißner (GSK):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die Diskussion. Ich möchte tatsächlich noch einmal hervorheben, dass wir wirklich stolz sind, diese Daten heute mit Ihnen diskutieren zu können. In der heutigen Diskussion haben wir besprochen, dass eine Unterscheidung nach einzelnen Stadien aufgrund der sehr kleinen Populationsgröße nicht angezeigt ist und dass wir hier keine Rückschlüsse ziehen können. Dennoch sehen wir in der Gesamtpopulation der dMMR wirklich beeindruckende Ergebnisse insbesondere im Hinblick auf die Mortalität.

Wir haben auch gehört, dass dieses Präparat in Kombination mit der Chemotherapie jetzt den neuen Therapiestandard definiert. Das ist auch das, was uns in unseren Gesprächen gespiegelt wird. Es ist sehr gut verträglich, und das Nebenwirkungsprofil ist durch die Monotherapie bereits gut bekannt.

Zusammenfassend möchte ich eigentlich nur noch sagen, dass Dostarlimab in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel tatsächlich derzeit die wichtigste Therapieoption für die Patientinnen mit dMMR/MSI-H Endometriumkarzinom in der primären Therapiesituation darstellt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, danke an Frau Professor Lüftner, an Herrn Professor Wörmann und an Herrn Grabowski, als Kliniker zur Verfügung gestanden zu haben.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das, was wir eben an Unterschieden zwischen den Stadien III und IV sehen, natürlich zu diskutieren haben und vor diesem Hintergrund dann auch das, was hier vorgetragen wurde, in unsere Diskussionen einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen. Schönen produktiven Resttag! Danke schön.

Schluss der Anhörung: 15:21 Uhr