



Mündliche Anhörung

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

hier: Pembrolizumab (D-1183)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. September 2025
von 10:00 Uhr bis 10:25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Mark

Frau Frénoy

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Huber

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, heute auch relativ extrem. Einige der Experten begleiten uns fast den ganzen Tag, sodass wir bei verschiedenen Anhörungen das Vergnügen haben. Wir beginnen mit Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 17. Juli 2025, zu der Stellung genommen haben zum einen MSD Sharp & Dohme GmbH, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Dr. Mark und Frau Frénoy, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt – er ist noch nicht da –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Griesinger und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Herr Professor Dr. Huber sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Frau Frénoy, Sie haben das Wort.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank, Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, dass wir unsere Perspektive teilen dürfen. Frau Dr. Regina Mark und ich stehen Ihnen heute zur Verfügung, um den Nutzen von Pembrolizumab im nicht-epitheloiden malignen Pleuramesotheliom anhand unseres Dossiers zu erläutern. Das maligne Pleuramesotheliom, kurz auch MPM genannt, ist eine aggressive Krebserkrankung mit einer sehr ungünstigen Prognose. Die Symptome sind sehr unspezifisch, wodurch die Erkrankung meist erst im späten Stadium diagnostiziert werden kann, in dem keine Heilung mehr möglich ist. Die Auswahl an möglichen Therapieoptionen ist begrenzt. Somit besteht nach wie vor ein ungedeckter Bedarf an wirksamen und sicheren Therapieoptionen für das nicht-epitheloide MPM.

Mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie steht nun erstmals eine Immunchemotherapie als Therapieoption zur Verfügung. Die Studie KEYNOTE 483 zeigt signifikante klinische Vorteile unter der Behandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zur Chemotherapie allein, insbesondere eine erhebliche Verbesserung des Gesamtüberlebens, eine beträchtliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, eine beträchtliche Verbesserung der Krankheitssymptomatik und des Gesundheitszustandes sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Hier möchte ich noch kurz zum Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie Stellung nehmen: Als pU begrüßen wir, dass neue Therapieoptionen für die Patientinnen und Patienten zur Verfügung stehen. Für uns als pharmazeutischer Unternehmer ist dennoch zu bemerken, dass sich solche Veränderungen in mehrjährig laufenden klinischen Studien nicht abbilden lassen. Für unser Dossier konnten wir dementsprechend keine Daten gegenüber der neu bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorlegen.

Zusammenfassend möchte ich hervorheben, dass die Studie KEYNOTE 483 statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile zugunsten von Pembrolizumab in Kombination mit

Chemotherapie gegenüber dem Studienkomparator zeigt. Wegen der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Daten dieser Studie nicht berücksichtigt. Nichtsdestotrotz: Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie stellt eine wichtige Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit nicht-epitheloiden MPM dar und erweitert das begrenzte Behandlungsspektrum. – Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns jetzt auf die Fragen und den Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Einführung. Für das Protokoll stelle ich fest, dass sich Herr PD Dr. Eberhardt jetzt auch eingewählt hat. – Die erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie, bestehend aus Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab, den aktuellen Empfehlungen der Fachgesellschaften entspricht. Aber darüber hinaus stellen Sie fest, dass bei Patientinnen und Patienten mit Indikation zur Chemotherapie, das heißt, bei denjenigen, die Kontraindikationen gegen Immundoppeltherapien haben, die Hinzunahme von Pembrolizumab den neuen Standard darstelle. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie Sie den klinischen Stellenwert von Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und der Platin-Chemotherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet sehen. Damit sollten wir beginnen. Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann die Einführung geben: Die Diskussion, die wir unter uns geführt haben, entspricht auch denen, die die Leitlinien jetzt diskutieren. Wir haben grundsätzlich mehrere Themen. Das erste Thema ist die Differenzierung der Histologie epitheloid gegen nicht-epitheloid. Das zweite ist die klinische Aggressivität des Krankheitsverlaufes und danach die Auswahl der jeweiligen Therapie. Der erste Punkt ist: In der Zulassungsstudie wurde das Gesamtkollektiv der Patienten mit Pleuramesotheliom aufgenommen. Das hat unter anderem dazu geführt, dass es in der ESMO-Bewertung eine sehr niedrige Bewertung für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gibt, weil das Gesamtkollektiv ausgewertet wurde. Entscheidend hier ist die Fokussierung auf die Zulassung des nicht-epitheloiden Pleuramesothelioms.

Das hatten wir, glaube ich, 2021, vor vier Jahren, mit Ihnen diskutiert, wo Nivolumab/Ipilimumab im Vergleich mit Chemotherapie getestet wurde. In unserer Leitlinie empfehlen wir inzwischen Nivolumab/Ipilimumab als Standard. Wir weisen aber darauf hin, dass es eine Gruppe von Patienten mit sehr aggressivem Verlauf gibt, bei denen die Chemotherapie initial initiiert ist, damit einem die Krankheit nicht „wegläuft“, bevor die Immuntherapie funktionieren kann. Deshalb sind wir dankbar, dass es jetzt die Möglichkeit gibt – zugelassen –, diese Chemotherapie-Option, die wirksam, aber bei Weitem nicht perfekt ist, durch einen Immuncheckpoint-Inhibitor zu ergänzen.

Das heißt, wir können jetzt klinisch entscheiden, nehmen wir Chemotherapie, dann würden wir mit Pembrolizumab ergänzen. Dazu passen die Daten, dazu passt die Verlängerung der Überlebenszeit, auch des progressionsfreien Überlebens. Wenn wir aber die Option nehmen, dass wir mit einer Immuntherapie anfangen wollen, auch nicht unter massivem Druck sind, für die Chemotherapie schnell eine Remission zu erzielen, dann bleibt weiterhin der Standard mit Nivolumab/Ipilimumab. Das heißt, wir haben jetzt die Möglichkeit, auszuwählen. Ich kann die Leitlinie noch nicht vorhersehen, aber vermutlich werden wir eine Oder-Funktion einbauen, wo wir sagen, klinisch darf entschieden werden, wonach wir vorgehen. Insofern ist das für uns eine Erweiterung.

Wir müssen trotzdem sagen, und deshalb kann man die ESMO-Bewertung gut nachvollziehen, dass es immer noch eine schwierige Krankheit ist. Wir sehen trotz der Verlängerung der Überlebenszeit, dass sich der Median der verlängerten Überlebenszeit im Bereich von Monaten abspielt. Wir müssen mit größtem Interesse darauf schauen, ob wir eventuell auch bei dieser Studie langfristig ein Plateau sehen, wie wir es bei einigen Immuntherapien gesehen haben. Das wäre der große Gewinn, den wir erwarten würden. Ich glaube, wir können damit

rechnen, dass so ein Plateau kommen wird, aber wo das liegen wird, wissen wir noch nicht. – Das ist die Reflexion unserer Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Huber, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ja, ich wollte nur ergänzen, dass wir die Schwierigkeit haben, nicht-epitheloides Mesotheliom ist eine sehr kleine Gruppe. Von daher ist es wirklich schwierig, nur für diese Gruppe große randomisierte Studien durchzuführen. Der zweite Punkt ist, dass der individuelle Verlauf beim Mesotheliom extrem unterschiedlich ist. Das heißt, wir sehen mehr oder minder alles: einen rasch progredienten Verlauf, einen langen Verlauf, ein spätes Rezidiv, und deshalb ist es, denke ich, sinnvoll, dass wir verschiedene Therapieoptionen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ich kann das nur voll unterstützen, was Professor Wörmann und Professor Huber gesagt haben. Es ist für uns tatsächlich eine wichtige Option. Wir haben momentan etwas weniger Patienten mit Pleuramesotheliom. Das heißt, wir haben auch insgesamt weniger Patienten mit dem nicht epithelialen, und wir haben ältere Patienten. Das ist eine Entwicklung, die wir so nicht vorhersehen konnten. Ich weiß nicht, ob wir das hier schon einmal so betont haben, aber die Kombination mit Nivolumab und Ipilimumab ist nicht untöxisch. Wir zucken immer ein wenig davor zurück, obwohl die Daten wirklich sehr gut sind, das muss man schon sagen. Aber sie ist toxisch. Unter dem Aspekt ist es wirklich sehr gut, dass wir die Möglichkeit haben, wie Bernhard Wörmann es sagte, vor allen Dingen, wenn die Krankheit sehr aktiv und sehr aggressiv ist, eine Alternative zur Chemotherapie plus Pembrolizumab haben. Das wollte ich nur ergänzen. Das ist eine klinische Entscheidung, die für uns in der Praxis manchmal für eine Therapie-Individualisierung sehr wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Eberhardt. Dann schaue ich in die Runde. Bänke, Patientenvertretung, IQWiG – wer hat Fragen? – Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine Rückfrage an die Kliniker. Wie ich Herrn Wörmann verstanden habe, wäre es so, dass bei einem sehr aggressiven Verlauf zuerst die Chemotherapie gegeben würde und dann gefolgt von Nivolumab/Ipilimumab. Oder wie würden Sie in dieser Situation behandeln? Wäre dann aus der Studie möglicherweise eine Subpopulation herauszuziehen, für die die Chemotherapie eine geeignete Vergleichstherapie darstellen würde? Könnten Sie dazu noch ausführen, bitte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. Wer möchte antworten? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das beantworten. Wir haben uns in unserer Leitlinie genau diese Option offengehalten. Wir denken, dass der Standard ist, dass, wenn man beides zusammen macht, Immuncheckpoint-Inhibitor und Chemotherapie die Option ist. Der Punkt war, das haben wir auch schon geschrieben, dass es bei sehr aggressiven Verläufen in der Tat eine Chemotherapieoption gibt. Insofern kann ich Ihre Frage beantworten. Dann sehen wir Patienten, bei denen wir nicht mit Nivolumab/Ipilimumab anfangen möchten. Herr Eberhardt hat es eben gesagt, wenn Sie einen Patienten mit sehr aggressivem Verlauf haben, obendrein noch die Immuncheckpoint-Nebenwirkung, die eine ganze Reihe von Autoimmunphänomenen, potenziell sogar der Lunge beinhalten, dann ist das eine Gruppe, bei der wir uns auch heute für Chemotherapie entscheiden würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Broicher, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich kurz ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es tut uns leid – Herr Eberhardt hat es eben sehr vorsichtig ausgedrückt –, dass das so ein extrem breites Patientenkollektiv ist und wenn dann nur eine Vergleichstherapie definiert wird. Wir haben vorher schon eine Stellungnahme und Expertise dazu abgeben und auf die Heterogenität hingewiesen. Wenn wir in Zahlen antworten, dann wird die große Menge in den jetzt von uns angegebenen Standard hineinpassen, nämlich mit Nivolumab/Ipilimumab, aber nicht 100 Prozent.

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

Herr Broicher: Eine Nachfrage hätte ich: Könnte man diese Patienten aus einer Studie herausselektieren? Hätten Sie Kriterien, nach denen es möglich wäre, so etwas zu machen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich das an Herrn Eberhardt weitergeben? Es ist das letzte Mal, dass ich das sage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Eberhardt, jetzt müssen Sie irgendwie reagieren.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das ist eine kleine Gruppe und eine sehr individuelle Entscheidung. Da muss man das Komorbiditätsprofil, die ganze Situation und den Krankheitsverlauf, auch die Krankheitsdynamik sehen. Die Krankheitsdynamik muss man bei den Patienten die letzten Monate oder so berücksichtigen. Es ist in der Tat so, wie Professor Wörmann gesagt hat, wenn Sie sich im Gesamtkollektiv die Kurve für Nivolumab/Ipilimumab alleine anschauen, dann hat die ungefähr nach vier Monaten eine Überschneidung. Das heißt, es gibt einen Teil von Patienten, der initial unter Nivolumab/Ipilimumab sozusagen schneller stirbt. Das sind die mit dem schnellen, aggressiven Verlauf, die die Chemotherapie brauchen. Damals war Chemotherapie die Vergleichstherapie. Das ist eine ganz schwierige Entscheidung. Das macht man im Einzelfall. Weil das zu wenig Patienten sind, bekommt man das nicht auf eine Evidenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Broicher?

Herr Broicher: Danke schön. Ich hätte noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Broicher: Wie groß ist die Population der nicht-epitheloiden Patienten?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das dürften ungefähr 15 Prozent sein, wenn überhaupt. Die alte Klassifikation war noch biphasig. Das heißt, da gibt es auch Mischanteile. Das liegt ein wenig daran, wie viel Material man von der initialen Thorakoskopie bekommen hat. Das ist auch in der Leitlinie zum Mesotheliom, die wir mittlerweile auch von der Onkopedia haben, dass das Material am besten thorakoskopisch gewonnen wird. Früher hat man immer mit so einer Nadel „herumgefummelt“. Das haben wir abgeschafft. Wir haben gesagt, es muss thorakoskopisch sein, damit man eine wirkliche Histologie bekommen kann.

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

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich will nur noch sagen, wir haben in Deutschland eine Inzidenz, die irgendwo im 1.000er, 2.000er Bereich liegt. Maximal 20 Prozent davon sind nicht-epitheloide Mesotheliome. Wir haben auch das Problem, dass das Patienten sind, die nicht primär einen kurativen Ansatz haben. Das heißt, hier ist die Diagnostik oft gar nicht so banal. Thorakoskopie ist ideal, aber nicht immer und vor allem nicht an allen Stellen durchführbar. Das heißt, wir haben da auch diese Mischtypen, bei denen es tatsächlich schwierig ist, welchen Anteil man gerade erwischt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Zu den Zahlen: Die Gesamtstudie hatte 440 Patienten, aufgenommen, davon waren 95 in der Epitheloid-Gruppe. Das wären jetzt zwischen 20 und 25 Prozent, wenn man bedenkt, dass das in der Studie vielleicht eine kleine Anreicherung dieser Patienten ist. Daher sind das genau die Zahlen, die wir eben hier diskutiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich will für das Protokoll noch sagen, dass Herr Professor Griesinger genickt hat, als Herr Dr. Eberhardt eben von circa 15 sprach, damit wir das noch als Unterstützung im Protokoll haben. Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Danke, das ist beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. Keiner mehr? – Herr Dr. Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Vielleicht sollte man auf eine Sache noch hinweisen. Das führt jetzt hier ein wenig weg, aber es gibt eine Gruppe von Patienten, die als Mesotheliom diagnostiziert werden, aber wir können nicht hundertprozentig sagen, wo das Mesotheliom herkommt. Ist es ein peritoneales Mesotheliom oder ist es ein pulmonales oder pleurales Mesotheliom? Es gibt die Metastasierung auch von der Pleura ins Peritoneum. Also da gibt es auch noch eine gewisse Unsicherheit beim Mesotheliom. Daran muss man immer denken. Das ist zwar noch viel seltener, aber auch das sind Patienten, die man in einer solchen Situation sieht. Das sollte man vielleicht hier erwähnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eberhardt. – Herr Marx vom GKV-SV, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an den pU. Ich möchte wissen, warum der pU entschieden hat, hier keinen adjustierten indirekten Vergleich gegenüber dem Brückenkomparator Platin-Chemotherapie mit Pemetrexed vorzulegen. Das wäre möglich gewesen. Die Daten liegen vor und wurden auch von uns bewertet. Es war eine bewusste Entscheidung, es so nicht aufzubereiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Frau Mark, bitte.

Frau Dr. Mark (MSD): Vielen Dank, das möchte ich gerne beantworten. Uns wurde der Wechsel der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf Ipilimumab und Nivolumab mit der Publikation der Nutzenbewertung bekannt. Aus Zeitgründen konnten wir dementsprechend keinen indirekten Vergleich mehr durchführen und einreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Marx?

Herr Dr. Marx: Ich nehme das einmal so an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Danke. Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann sind wir mit der Anhörung überraschenderweise sehr schnell durch. Frau Frénoy oder Frau Mark, möchten Sie noch einmal kurz zusammenfassen oder zwei, drei Punkte hervorheben, die für Sie besonders wichtig sind? Danach würden wir die Anhörung beenden.

Frau Frénoy (MSD): Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Frénoy.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank für den Austausch heute. Wir haben es sehr deutlich von den Klinikern gehört, Patientinnen und Patienten mit dieser Krankheit, mit der nicht-epitheloiden MPM, brauchen Behandlungsalternativen. Mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie steht nun erstmals eine als gut verträglich geltende Immunchemotherapie als Therapieoption für Patientinnen und Patienten zur Verfügung. Wir haben es sehr klar gehört, es gibt eine spezifische Gruppe von Patientinnen und Patienten mit diesem sehr aggressiven Verlauf. Die brauchen Chemotherapie, und die Kliniker haben bestätigt, diese wichtige Option mit Pembrolizumab steht nun für diese Fälle zur Verfügung.

Die Daten, die wir in unserer Studie 483 gegenüber der Chemotherapie vorgelegt haben, zeigen deutliche Vorteile von Pembrolizumab in den Endpunkten Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben, Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platin-Chemotherapie stellt somit eine wichtige Therapieoption im Anwendungsgebiet dar. – Wir bedanken uns an dieser Stelle für den Austausch und wünschen Ihnen weiterhin gute Beratung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihre Kollegin und natürlich an die vier Kliniker. Wir sehen uns bei der nächsten Anhörung schon wieder. Ich muss jetzt leider eine halbe Stunde unterbrechen, weil die Teilnehmer für die nächste Anhörung, also die pharmazeutischen Unternehmer und die sonstigen Stellungnehmer, erst für 11 Uhr geladen sind. Ich unterbreche die Sitzung bis 11 Uhr und dann machen wir weiter. Bis dann.

Schluss der Anhörung: 10:25 Uhr