



Mündliche Anhörung

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

hier: Serplulimab (D-1193)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. September 2025
von 11:00 Uhr bis 11:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Accord Healthcare GmbH:**

Frau Dr. Frick
Frau Dr. Schlie-Wolter
Frau Bernhardt
Herr Irsiegler

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. Wörmann
Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie:**

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Ertel
Herr Bartsch

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

Frau Neugebauer
Herr Dr. Böllinger

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr Stehle

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Pharma Mar S.A.:**

Frau Möller
Herr Ajendra

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und wir beschäftigen uns jetzt mit Serplulimab zur Behandlung des kleinzelligen Bronchialkarzinoms im fortgeschrittenen Stadium, Erstlinienbehandlung in Kombination mit Carboplatin und Etoposid. Wir haben es hier mit einer Orphan-Bewertung zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der FB Med vom 23. Juli dieses Jahres.

Wir haben Stellungnahmen erhalten zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Accord Healthcare GmbH, von den Fachgesellschaften: der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern: Amgen, BeOne Medicines Germany GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma, MSD Sharp & Dohme und Pharma Mar S.A. sowie als Verband vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Accord Healthcare müssten anwesend sein Frau Dr. Frick, Frau Dr. Schlie-Wolter, Frau Bernhardt und Herr Irsiegler, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Herr Professor Dr. Huber, für Amgen Frau Dr. Ertel und Herr Bartsch, für MSD Sharp & Dohme Frau Neugebauer

(Herr Dr. Böllinger: Die ist leider verhindert.)

und Herr Dr. Böllinger, für Boehringer Ingelheim Pharma Herr Stehle, für Pharma Mar S.A. Frau Möller und Herr Ajendra 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 pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer möchte das für Sie übernehmen?

Herr Irsiegler (Accord Healthcare): Das mache ich als Geschäftsführer der Firma Accord.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Irsiegler, Sie haben das Wort.

Herr Irsiegler (Accord Healthcare): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, einige einleitende Worte zu sprechen. Bevor ich zum eigentlichen Verfahren komme, möchte ich wie üblich die Gelegenheit nutzen und kurz unser Team vorstellen: Wir haben zum einen Frau Dr. Katharina Bernhardt. Sie vertritt den Bereich der Medizin seitens Accord. Frau Dr. Sabrina Schlie-Wolter und Frau Dr. Lydia Frick von SKC Kintiga vertreten den Bereich Market Access und waren maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich. Mein Name ist Roman Irsiegler, und ich bin Geschäftsführer der Accord Healthcare GmbH.

Nun zum heutigen Verfahren: Hier ist zunächst anzumerken, dass es sich bei dem zugrunde liegenden Indikationsgebiet, also dem fortgeschrittenen, kleinzelligen Lungenkarzinom, um eine sehr aggressive Tumorerkrankung mit häufig sehr früher Metastasierung und einer sehr hohen Rezidivrate und daraus resultierend in einer entsprechend schlechten Prognose handelt. Die Erstdiagnose erfolgt in der Regel bereits im metastasierten Stadium, also im ES-SCLC, Extensive Stage. Das betrifft ungefähr zwei Drittel aller Patientinnen und Patienten. Unbehandelt führt sie in der Regel nach wenigen Wochen bis Monaten zum Tod. Die

Überlebensaussichten insgesamt beim ES-SCLC sind daher sehr schlecht. Nur etwas mehr als ein Drittel überlebt das erste Jahr nach Diagnosestellung. Das mediane Gesamtüberleben mit den derzeit zugelassenen und empfohlenen Immuncheckpoint-Chemotherapie-Kombinationen liegt bei ungefähr 12 bis 12,5 Monaten. Nach fünf Jahren sind weniger als 10 Prozent der Patientinnen und Patienten noch am Leben. Derzeitiger Therapiestandard in der Erstlinientherapie ist eine Kombination aus PD-L1-Checkpoint-Inhibition und Chemotherapie.

Seit Mai 2025 steht nun mit Serplulimab in dieser sehr schwerwiegenden Indikation erstmalig ein PD-1-Inhibitor zur Verfügung, der anders als der PD-L1-Antikörper direkt an den PD-1-Rezeptor auf Immunzellen bindet und damit sowohl die Interaktion mit PD-L1 als auch mit PD-L2 blockiert, was potenziell zu einer umfassenderen Immunaktivierung führen kann. Serplulimab erweitert damit die bestehenden Therapieoptionen bei der Behandlung des ES-SCLC um einen neuen Wirkansatz.

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab wurde in der internationalen, placebokontrollierten, doppelt verblindeten, randomisierten Phase-III-Studie ASTRUM-005 untersucht. Im Vergleich zu Placebo in Kombination mit Carboplatin zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil mit einer klinisch relevanten Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von 10 auf 14 Monate. Das Sicherheitsprofil ist vergleichbar. Eine direkt vergleichende, randomisierte, kontrollierte Studie zur zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt derzeit nicht vor. Im Rahmen der Nutzenbewertung haben wir mittels systematischer Literaturrecherche die Studie IMpower133 identifiziert, die die Grundlage für die Zulassung von Atezolizumab im Indikationsgebiet darstellt. Die Studie erschien uns geeignet, einen adjustierten, indirekten Vergleich anhand der Bucher-Methode durchzuführen, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Serplulimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bewerten zu können. Das mediane Gesamtüberleben mit Serplulimab lag bei 15,8 Monaten, verglichen zu 12,3 mit Atezolizumab.

Im Zuge der schriftlichen Stellungnahme haben wir Analysen für den Endpunkt Gesamtüberleben anhand eines weiteren Datenschnitts und im Vergleich zur globalen und chinesischen Kohorte der Studie IMpower133 nachgereicht. In der ASTRUM-005-Studie sind unter Serplulimab 37,5 Prozent der Patienten verstorben. In der IMpower-Studie verstarben unter Atezolizumab 51,7 Prozent globale Kohorte bzw. 54,4 Prozent chinesische Kohorte der Patienten. Es zeigte sich für Serplulimab ein Vorteil im medianen Gesamtüberleben im Vergleich zur Atezolizumab. Diese Ergebnisse belegen, dass den Patienten in dem Indikationsgebiet ES-SCLC mit Serplulimab eine neuartige, wirksame und sichere Therapieoption zur Verfügung steht. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit bis hierhin, und wir freuen uns auf die gemeinsame Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Irsiegler. – Ich knüpfe an das an, was Sie gesagt haben und frage die Kliniker: Sie haben in Ihrer Stellungnahme unter Bezug auf die zulassungsbegründende placebokontrollierte Studie ASTRUM-005 beschrieben, dass mit Serplulimab eine weitere Therapie zur Verfügung steht, die insbesondere in der Erstlinie – das hat Herr Irsiegler eben gesagt – zu einem signifikant verlängerten Gesamtüberleben und PFS führt. Vor diesem Hintergrund würde uns zunächst zur Einführung interessieren, wie Sie den derzeitigen Stellenwert von Serplulimab in der Versorgung sehen. Wir haben noch keine sehr langen Erfahrungen, aber trotzdem sind vielleicht Tendenzen absehbar. Herr Professor Wörmann, Sie haben sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann mit der Einführung anfangen. Wir haben mit Ihnen schon eine Geschichte von fast fünf Jahren. Ganz am Anfang, als die Immuncheckpoint-Inhibitoren attraktiv wurden, war auch das kleinzellige Lungenkarzinom auf der Agenda, und von Zulassung haben wir inzwischen eine Zulassung für Atezolizumab und für Durvalumab. Das heißt, grundsätzlich funktioniert das Konzept. Der Weg dahin war nicht so ganz einfach. Kurze Erinnerung: Es gab eine KEYNOTE-Studie mit Pembrolizumab, die keinen

Überlebensvorteil gezeigt hat. Es gab am Anfang sogar eine Studie Nivo/Ipi ohne Chemotherapie. Auch die zeigte keinen Unterschied. Dann gab es eine Studie Ipi alleine plus Chemotherapie, die auch keinen Unterschied zeigte. Insofern ist es absolut relevant, wieder eine randomisierte Studie zu haben, weil nicht per se klar ist, dass die Immuncheckpoint-Inhibition die Prognose verbessert.

Hier sehen wir, dass die Daten etwa dem entsprechen, was wir bisher von diesen Patienten kannten. Die mediane Überlebenszeit scheint etwas länger zu sein. Wir sind aber ein wenig vorsichtig, weil die Patientenkollektive nicht völlig übereinstimmen, und eine kritische Frage, die wir hier schon öfter diskutiert haben, ist der Einschluss von Patienten mit Hirnmetastasen, behandelt, unbehandelt, Stillstand, Progress der Hirnmetastasen, weil das für die Wirksamkeit von Immuncheckpoint-Inhibitoren potenziell ein kritisches Kollektiv ist. Deshalb haben wir uns hier vorsichtig ausgedrückt und gesagt, mangels einer direktvergleichenden Studie gegenüber einem PD-L1-Inhibitor sehen wir den Vorteil der Gesamtüberlebenszeit. Die ESMO-Skala hat eine 4 gegeben. Das entspricht genau dem, was wir einschätzen würden, also einem deutlichen klinischen Vorteil. Wir können uns aber nicht aus dem Fenster hängen und sagen, das ist besser, als das, was wir bisher haben. Deshalb haben wir uns vorsichtig mit Gleichgültigkeit ausgesprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Möchte von den Klinikern jemand ergänzen? – Herr Eberhardt, bitte.

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Ja, ich würde das unterstützen, was Bernhard Wörmann gesagt hat. Wir sind etwas zurückhaltend. Es gibt ein paar Unsicherheitsfaktoren. In China – das haben wir gelernt – gibt es die Situation, dass hier möglicherweise Umweltfaktoren das kleinstellige Lungenkarzinom auslösen. Wir haben das gestern gerade in der Gruppe mit Chinesen noch besprochen. Es kann also sein, dass es zwischen asiatisch-chinesischen und europäischen Patienten gewisse Unterschiede gibt. Insofern kann dieser Benefit auch andere Ursachen haben, aber auf jeden Fall ist es interessant, und wie es Bernhard gesagt hat, wir haben es mit einer 4 im ESMO-Scale bewertet. Das erscheint uns sinnvoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr PD Dr. Eberhardt. – Herr Professor Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich wollte das bestätigen und möchte darauf hinweisen, dass die PD-1-Inhibitoren – gerade in der Kombination mit der Chemotherapie mit dem Pembrolizumab haben wir es gesehen – einen besonderen Stellenwert haben. Es war sehr erstaunlich, dass die Studie mit Pembrolizumab damals gescheitert war. Das war aber letztendlich auch eine sehr ambitionierte Statistik. Wenn man eine normale Statistik gemacht hätte, wäre es auch positiv gewesen. So war es dann negativ. Insofern würde ich schon sagen, sind wir eigentlich ganz froh, dass wir in der Behandlung des kleinzelligen Lungenkarzinoms endlich auch einen PD-1-Inhibitor haben. Ich kann Wilfried Eberhardt nur zustimmen. Die Chinesen haben 25 Prozent Nieraucher bei den kleinstelligen Lungenkarzinomen. Das ist in Deutschland oder auch in der kaukasischen Welt eigentlich nicht zu sehen. Insofern war es gut, dass auch kaukasische Patienten in die Studie aufgenommen worden sind, die einen ähnlichen Benefit gezeigt haben. Insofern: Es erweitert unser Spektrum. Ob es besser ist, das kann man sicherlich nicht sagen, wie es auch Herr Wörmann gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Frau Schlie-Wolter, bitte.

Frau Dr. Schlie-Wolter (Accord Healthcare): Ich würde gerne noch etwas ergänzen: Wir haben im Dossier transparent sämtliche Studienergebnisse im Vergleich zwischen asiatischen und nicht asiatischen Patienten dargestellt, und das für jeden Endpunkt und für alle drei vorliegenden Datenschnitte. Da muss man sehen, es liegt keine Effektmodifikation vor. Die Ergebnisse waren in allen Endpunkten gleichgerichtet. Das bestätigt, dass die Vergleichbarkeit gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Schlie-Wolter, vom pU. – Frau Pitura von der KBV, bitte.

Frau Pitura: Ich hätte eine Frage, die sich an den pharmazeutischen Unternehmer richtet. Ein Kritikpunkt an dem indirekten Vergleich, den Sie vorgelegt haben, war, dass auf der Komparatorseite nicht die adäquate Studienkohorte verwendet wurde, weil Sie lediglich die globale Kohorte, nicht aber die China-Erweiterungskohorte für Atezolizumab aus der IMpower verwendet haben. In der Nutzenbewertung zu Atezolizumab wurden die Ergebnisse der China-Kohorte zusammen mit den Ergebnissen der globalen Kohorte berücksichtigt. Die FB Med schrieb in der Nutzenbewertung, dass im Addendum der Nutzenbewertung zu Atezolizumab auch metaanalytische Auswertungen für beide Kohorten vorliegen. Da war die Einschätzung, dass diese zusammenfassenden Auswertungen auch für den indirekten Vergleich verwertbar gewesen wären. Deshalb meine Frage: Warum haben Sie die metaanalytische Auswertung beider Kohorten nicht für den indirekten Vergleich verwendet? Sie haben in Ihrer Stellungnahme nichts dazu kommentiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Wer kann vom pU etwas dazu sagen? – Frau Schlie-Wolter, bitte.

Frau Dr. Schlie-Wolter (Accord Healthcare): Wir hatten im Zuge der Stellungnahme diese chinesische Kohorte oder den Vergleich zur chinesischen Kohorte nachgereicht, weil wir uns schon bei der Dossiererstellung die Frage gestellt haben, wie übertragbar die Daten sind. Das ist damals im Verfahren in der mündlichen Anhörung intensiv diskutiert worden. Uns, muss man sagen, liegt nur das Nutzendossier vor, das online verfügbar ist. Wir haben keine Einblicke in die weiteren Daten gehabt und uns deshalb dann auf diesen Datenschnitt bzw. nur diese Rohdaten beschränkt und nicht auf diese metaanalytischen Ergebnisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: So wie das in der Nutzbewertung steht, wären die in dem Addendum zu Atezolizumab gewesen. Sonst kann die FB Med noch einmal dazu fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Wortmeldungen? Was ist los? Ist heute Arbeitsverweigerungstag? FB-Med? Frau Rieckmann

Frau Dr. Rieckmann: Zu dem eben angesprochenen Punkt: Wir würden es schon als sinnvoll erachten, hier den gepoolten Schätzer aus beiden Kohorten in der IMpower-Studie heranzuziehen. Die Daten sind veröffentlicht. Wir hätten noch eine Frage zur Entblindung. Die Studie wurde nach der Interimsanalyse, die den ersten Datenschnitt darstellt, entblindet. Könnten Sie ausführen, in welchem Ausmaß diese Entblindung stattfand? Ganz spezifisch würde uns interessieren, ob nur der Sponsor und die Statistikerinnen entblindet wurden oder auch das Studienpersonal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann vom pU etwas dazu sagen? Keiner? Sind Sie weg?

Herr Irsiegler (Accord Healthcare): Wir sind noch da. Ich glaube, die Kollegen schauen nach bzw. Frau Schlie-Wolter hat schon reagiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schlie-Wolter, bitte.

Frau Dr. Schlie-Wolter (Accord Healthcare): Ich habe aktuell leider keine näheren Informationen zur Hand. Das müssten wir nachschauen. Vielleicht weiß Frau Bernhardt etwas dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bernhardt, wissen Sie etwas?

Frau Bernhardt (Accord Healthcare): Nein, ich habe dazu auch keine näheren Informationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Eberhardt, Sie haben sich gemeldet. Ist das alt oder neu?

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Das ist noch aktiv. Ich meine, ich bin dafür bekannt, dass ich ganz gerne kritische Momente hier hereinbringe und auch einmal Hausaufgaben an die Pharmaunternehmen verteile. Was mich immer ein wenig ärgert – das hat mich auch bei dem Atezolizumab in der Studie schon geärgert –, ist, dass das eine Studie ist, in der nur Carboplatin eingesetzt wurde. Es gibt immer noch zumindest ein Argument, dass man Cisplatin bei einzelnen Patienten einsetzt. Zum Beispiel bei jüngeren Patienten würde ich immer Cisplatin einsetzen. Es ist dann ärgerlich, wenn man nur eine Zulassung mit Carboplatin hat. Das ist mein Kritikpunkt, den ich hier wieder vorbringen muss. Das geht an die Adresse des Pharmaunternehmens, dass man hier vielleicht noch einmal zumindest Studien in die Richtung nachmacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Frau Müller von der KBV, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich wollte dem pU noch mal mitgeben, weil sie jetzt prüfen wollen, wer nach dem ersten Datenschnitt entblindet wurde. Das war ein wesentlicher Kritikpunkt der FB Med. Wenn wir einen indirekten Vergleich haben, gut, das ist ein adjustierter nach Bucher hier. Also der ist relativ sicher, aber trotzdem werden die Unsicherheiten noch mit aufgerechnet, sagen wir einmal. Da ist es insbesondere für die Patient-Reported-Outcomes wichtig, ob die Patienten und Prüfärzte ebenfalls entblindet werden. Deshalb wäre das sehr wichtig.

Ich habe noch eine zweite Frage. Das betrifft auch das, was die FB Med als Unsicherheiten bewertet hat, und zwar die Safety-Ergebnisse. Zum einen gab es da unterschiedliche Erfassungsdauern: IMpower133 bis 30 Tage und in der ASTRUM bis Tag 90. Da ist die Frage: Hätten Sie auch die Ergebnisse aus der ASTRUM-005-Studie bis Tag 30, weil es die Unsicherheit vermindert, wenn die Erfassungszeiträume vergleichbar sind? Das ist die eine Frage. Das zweite Problem betrifft die IMpower133 auch bei der Safety, und zwar die schweren Ereignisse nach CTCAE, die unterschiedlich definiert waren, und zwar in der IMpower133 CTCAE Grad 3/4, in der ASTRUM-Studie auch Grad 5, das heißt Tod wegen UE. Jetzt ist meine Frage: Können Sie uns sagen, wie viele Patienten in der ASTRUM-005-Studie diesen Grad 5 haben, damit man abschätzen kann, ob sich daraus überhaupt ein Unterschied im Verzerrungspotenzial ergibt. Also sind Patienten an UE verstorben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Ich gebe Frau Schlie-Wolter vom pU als erstes das Wort, danach bekommen Sie, Frau Pitura, das Wort. Frau Schlie-Wolter, bitte.

Frau Dr. Schlie-Wolter (Accord Healthcare): Ich würde mit Ihrer ersten Frage zum Thema Entblindung und Verzerrung beginnen. Für mich ist das für uns absolut nachvollziehbar, dass bei Patient-Reported-Outcome die Ergebnisse sehr wohl verzerrt sein können, wenn die Patienten wissen, welche Medikation sie bekamen. Diese Endpunkte haben wir aber nicht für die Nutzenbewertung herangezogen, weil die Beobachtungszeiträume nicht vergleichbar waren. Wir beziehen uns in der Nutzenbewertung ausschließlich auf Gesamtüberleben, PFS und Sicherheit. Das sind drei harte Endpunkte, wo es völlig unabhängig davon ist, ob der Patient weiß, welche Therapie er bekommt. Er verstirbt oder er verstirbt nicht, oder er erlebt ein unerwünschtes Ereignis oder nicht. Deshalb denken wir, dass die Verzerrung auf unser Ergebnis und auf den Zusatznutzen, den wir im ersten Datenschnitt ableiten, keinen großen Effekt hat. So viel zu Ihrer ersten Frage.

In der zweiten Frage haben Sie die Ergebnisse zur Sicherheit angesprochen. Gut, da stimmt es, dass sich die Beobachtungszeiträume unterscheiden. Aber unsere Auffassung ist so, dass die Beobachtungszeiträume in der ASTRUM-005-Studie länger waren als unter IMpower. Wir haben trotz des längeren Zeitraums signifikant weniger unerwünschte Ereignisse erlebt. Auch in dem Sinne, muss man sagen, ist das Ergebnis ganz toll, dass wir in einem längeren Zeitraum weniger unerwünschte Ereignisse haben. Das spricht dafür, wie gut Serplulimab wirkt.

Ihre nächste Frage bezog sich auf Tod wegen UE. Dazu muss ich sagen, ad hoc habe ich nur die gesamte Anzahl an verstorbenen Patienten vorliegen. Das wären die 37,5 Prozent der Patienten in der ASTRUM-005-Studie gegenüber 54 Prozent in der IMpower133. Nach UE, da müsste ich nachschauen. Das habe ich jetzt nicht parat, wie viele das konkret waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schlie-Wolter. – Frau Müller, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Es wäre sehr hilfreich – das müsste relativ schnell abzufragen sein –, wenn Sie das nachschauen könnten. Dann könnten wir die schweren UEs potenziell sehr wohl anschauen, wenn das nur, was weiß ich, einen oder zwei Todesfälle betrifft. Im Zweifelsfall ist die Frage, ob man die herausrechnen könnte. Dann hätte man jeweils nur gerade drei, vier wie in der IMpower-Studie. Was Sie eben zu der längeren Beobachtungszeit in der ASTRUM-Studie gesagt haben, das betrifft die Verzerrungsrichtung. Es kommt immer darauf an, wie das Ergebnis ist. Es wäre schon einfacher, man hätte in beiden Armen die 30 Tage, aber natürlich haben Sie recht, dass mehr Ereignisse per se nur bei einer längeren Beobachtung auftreten können, aber nicht bei einer kürzeren. Aber prinzipiell bevorzugen wir gleich lange Erfassungszeiten. Verlängern kann man sie nicht. Ich weiß nicht, ob Ihnen das zur Verfügung steht, möglicherweise nicht auf die Schnelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bernhardt vom pU hat sich vielleicht mit einer weiterführenden Antwort gemeldet. Bitte schön.

Frau Bernhardt (Accord Healthcare): Ich möchte kurz zum Thema Entblindung ergänzen: Es ist lediglich die Statistik entblindet worden. Die Prüfähzte, Sponsor und auch die Studienteilnehmer wurden erst nach der Last Visit, Last Patient, also End of Study, entblindet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Griesinger hat sich auch dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ja, ich wollte zwei Kommentare machen, einmal, dass es für das Protokoll ist. Ich glaube, die Aufgabe, die Herr Eberhardt an den pU verteilt hat, ist eine Einzelmeinung. Es gibt, was Carboplatin und Cisplatin in der metastasierten Situation angeht, das ist nicht das kleinzellige Lungenkarzinom. Es ist eine Metaanalyse, die keinen Vorteil von Cisplatin gegenüber Carboplatin zeigt. Insofern würde ich das jetzt vielleicht etwas herunterhängen.

Zweitens, was die Beobachtung angeht: Ich glaube, ganz ausdrücklich sollte das pharmazeutische Unternehmen gelobt werden, dass sie eine längere Nachbeobachtung betreffs der unerwünschten Ereignisse haben. Diese 30 Tage sind ein typischer Standard, aber gerade bei der Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, ist es so, dass unter Umständen auch langfristige Effekte auftreten können. Insofern: Das wollte ich nur zu Protokoll gegeben haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Ich habe jetzt Frau Pitura von der KBV und Frau Rieckmann von der FB Med. Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Ich wollte zu der Studie fragen, auf die im EPAR hingewiesen wird, die laufende, randomisierte, kontrollierte Studie gegenüber Atezolizumab in Kombination mit Carboplatin, Etoposid. Es ist direkt vergleichende Evidenz, die hier erhoben wird. Deshalb wollte ich fragen, wann erste Ergebnisse vorliegen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Irsiegler, bitte.

Herr Irsiegler (Accord Healthcare): Die ASTRIDE-Studie läuft noch, und zum jetzigen Zeitpunkt liegen uns keine Studienergebnisse vor. Es ist leider auch noch nicht klar, wann mit Studienergebnissen zu rechnen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Pitura, haben Sie eine Nachfrage, oder ist die Antwort klar?

Frau Pitura: Okay, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Huber hat sich gemeldet, ich weiß nicht zu welchem Komplex.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich wollte nur noch einmal betonen, was Herr Griesinger gesagt hat. 30 Tage sind wirklich kurz. Ich denke, 90 Tage sind deutlich besser. Wir sollten versuchen, dass diese Studien wirklich die Nachbeobachtung diesbezüglich von 90 Tagen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Frau Dr. Rieckmann von der FB Med, bitte.

Frau Dr. Rieckmann: Ich habe zurückgezogen, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schlie-Wolter, bitte.

Frau Dr. Schlie-Wolter (Accord Healthcare): Ich habe versucht, auf die Schnelle nachzuschlagen, wie viele SUE auftraten, bei denen die Patienten verstorben sind. Das waren zum ersten Datenschnitt unter Serplulimab 1,8 Prozent der Patienten.

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

Frau Dr. Müller: Zum ersten Datenschnitt 1,8 Prozent, zum zweiten Datenschnitt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schlie-Wolter schaut nach.

Frau Dr. Schlie-Wolter (Accord Healthcare): Ebenso. Das ist so geblieben.

Frau Dr. Müller: Wie viele Ereignisse sind das? Könnten Sie das noch kurz sagen?

Frau Dr. Schlie-Wolter (Accord Healthcare): Die Anzahl der Ereignisse insgesamt habe ich jetzt nicht vorliegen.

Frau Dr. Müller: Also 1,8 Prozent von den schweren UE oder insgesamt?

Frau Dr. Schlie-Wolter (Accord Healthcare): Von den schwerwiegenden.

Frau Dr. Müller: Okay. Die Verzerrung dadurch ist also überschaubar, die dann mehr auftreten sozusagen, in dem Fall übrigens auch im länger beobachteten Verumarm. Gut, danke. Das hilft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? Frau Müller noch einmal.

Frau Dr. Müller: Ja, eine letzte Frage, weil das auch ein wichtiger Punkt ist. Sie haben vom pharmazeutischen Unternehmer die globale und die China-Kohorte in der Stellungnahme getrennt ausgewertet. Wir hatten das bei Atezolizumab damals gemeinsam gemacht. Ich habe von den Stellungnehmern doch ein paar Fragezeichen gehört, ob die vergleichbar wären, weil in China mehr Nieraucher sind, was bei uns beim small cell lung cancer eigentlich nicht auftritt. Wie erklären Sie sich das? Luftqualität in China oder so? Inwiefern könnte man sagen, das wäre vergleichbar eine Ursache durch Rauchen, was auch ein Schadstoff ist, der in die Lunge kommt oder ist das jetzt zu spekulativ? Es ist für uns eine wichtige Frage, ob es angemessen ist, die hier getrennt auszuwerten und falls nicht, die Frage an den pU, ob sie diese metaanalytische Zusammenfassung noch nachreichen könnten.

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

Herr PD Dr. Eberhardt (AIO): Man kann vom Pharmaunternehmen, muss ich leider sagen, nicht fordern, dass die jetzt dieses Problem lösen. Wir haben uns, wie gesagt, vor ein paar Tagen mit Experten aus China lange unterhalten. Das ist völlig unklar. Es ist den Chinesen oder den Experten in China selbst nicht ganz klar, was die Ursache ist. Das wird man nicht im Rahmen einer Investigation herausbekommen. Dann muss man tatsächlich in China vor Ort gehen, und ich meine bei eins Komma so und so vielen Millionen Chinesen, die pro Jahr ein Lungenkarzinom bekommen – das ist momentan die Situation, das haben uns die Chinesen so

gesagt –, ist das eine ganz schwierige Einschätzung und wie man das erklären kann, ob das Pathologiebefunde sind, die da anders bewertet werden, ob das Ursachen in der Umweltverschmutzung hat, die es dort tatsächlich über die Jahre gab und die ihre Folgen hinterlassen hat, ist völlig unklar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Professor Griesinger und Herr Professor Huber haben sich gemeldet. Herr Griesinger, bitte.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich war bei dem Meeting dabei, und dort wurde ganz klar vom Nord-Süd-Gefälle in China, was Luftverschmutzung angeht, geredet und dann auch von der Inzidenz. Wir wissen auch vom kaukasischen Raum, dass die Luftverschmutzung, die Feinstaubbelastung offensichtlich einen ganz erheblichen Anteil hat, und vielleicht kommen wir demnächst dahin, dass Lungenkarzinom nicht mehr eine Raucherangelegenheit, sondern eine Luftverschmutzungsangelegenheit ist, was unsere Algorithmen in der Einschätzung des Lungenkarzinoms komplett auf den Kopf stellen würde. Aber das sind die globalen Diskussionen, die gerade stattfinden. In dem Zusammenhang möchte ich darauf hinweisen, dass die zwei westlichen Provinzen von Kanada, wo es sehr viel Forest Fires gaben, also Waldbrände, wegen der erheblichen Feinstaubbelastung jetzt offensichtlich unabhängig vom Raucherstatus ein Screening-Programm für ihre Bevölkerung initiiert haben. Also nur so viel dazu.

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

Frau Dr. Müller: Darf ich dazu etwas – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Erst Herr Huber und dann sind Sie wieder an der Reihe, Frau Müller. Herr Huber, bitte.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Wir dürfen China nicht als homogenes Land sehen. Es gibt enorme Unterschiede zwischen städtischen Bereichen, zwischen industriellen und ländlichen Bereichen. Im ländlichen Bereich zum Beispiel ist Indoor-Cooking immer noch die größte Problematik, die sicher im Bereich eines mittleren Zigarettenrauchkonsums liegt. Das heißt, wir haben eine Gemengelage, die wir von außen, glaube ich, nicht adäquat aufschlüsseln können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Frau Frick von pU hat sich noch gemeldet. Danach kommen Sie wieder, Frau Müller. Frau Frick, bitte.

Frau Dr. Frick (Accord Healthcare): Ich möchte aus unserer Sicht noch einmal betonen, dass wir in unseren Daten zumindest keine Effektmodifikation hinsichtlich der Region gesehen haben. Auch die Daten der Asiaten und Nicht-Asiaten waren vergleichbar, und eine metaanalytische Auswertung der globalen Kohorte und der chinesischen Kohorte ist aktuell nicht geplant.

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

Frau Dr. Müller: Das macht es natürlich kompliziert, wenn Sie das nicht geplant haben und auch nicht nachreichen können. Andererseits habe ich jetzt von den Fachgesellschaften doch viele Fragezeichen mitgenommen. Da scheint sich aktuell in der Fachwelt viel zu tun. Sie haben auf ein Treffen hingewiesen, wo das intensiv diskutiert wurde. Ich nehme mit, dass Sie inzwischen vonseiten der Fachgesellschaften doch viele Fragezeichen bezüglich der Vergleichbarkeit haben. Habe ich das so richtig verstanden? Ohne, dass man dazu final etwas sagen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zustimmung sieht anders aus. Herr Huber, was ich mitgenommen habe, ist, dass Indoor-Cooking so gefährlich zu sein scheint wie mittlerer Tabakkonsum. Die Eingeweihten wissen, was damit verbunden ist. Jetzt habe ich Herrn Huber, bitte.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Diese Fragezeichen, denke ich, haben wir natürlich, aber bezüglich der Ursache. Ich zumindest würde nicht so weit gehen, dass das kleinzellige Lungenkarzinom in China definitiv etwas anderes ist als im Rest der Welt. Ich muss aber sagen, wir wissen es nicht.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht ist die Zusammenfassung eher so, dass wir von vornherein gedacht haben, dass das kleinzellige Lungenkarzinom ein sehr heterogenes Patientenkollektiv ist. Sie sehen eine sehr große Altersspanne, die uns von der Ätiologie her auch nicht völlig klar ist, und dass die Muster, die Raster, die wir zurzeit haben, um das zu erklären, nicht gut genug definiert sind, dass man sie über alle Studien drüberlegen könnte und dann schauen, was in welchem Feld damit übereinstimmt. Ich glaube, deshalb sind wir etwas vorsichtig zu sagen, es ist alles völlig unklar. Nein, das ist es, glaube ich, nicht. Es wird ein wenig klarer, aber ein Muster, das Ihnen jetzt helfen würde, genau zu sagen, Patient A hier können wir mit Patient B in China vergleichen, haben wir bisher nicht. Und dass Indoor-Cooking beim G-BA stattfindet, habe ich jetzt gelernt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Dr. Frick bitte.

Frau Dr. Frick (Accord Healthcare): Das war die alte Wortmeldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen oder Wortmeldungen? – Ich sehe keine. Ich gebe Ihnen, Herr Irsiegler, noch einmal das Wort für eine Zusammenfassung. Bitte schön.

Herr Irsiegler (Accord Healthcare): Sehr gerne. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Lassen Sie mich zum Abschluss noch einmal den zentralen Punkt hervorheben, der Serplulimab in der Behandlung des ES-SCLC besonders macht, das Gesamtüberleben. In einem Indikationsgebiet, das durch eine extrem schlechte Prognose und eine hohe Sterblichkeit geprägt ist, bietet Serplulimab erstmals einen PD-1-Inhibitor, der in einer robusten internationalen Phase-III-Studie einen signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil gezeigt hat. Die Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens von zehn auf 14 Monate im Vergleich zur Kontrollgruppe ist ein bemerkenswerter Fortschritt. Auch im indirekten Vergleich zur derzeitigen zweckmäßigen Vergleichstherapie mit Atezolizumab zeigt Serplulimab Vorteile, sowohl im medianen Gesamtüberleben als auch in der Mortalitätsrate. Besonders hervorzuheben ist, dass alle untersuchten Subgruppen, darunter Raucher, Nichtraucher, ältere, jüngere Patienten sowie Patienten mit unterschiedlichem ECOG-Status konsistent von einem Überlebensvorteil unter Serplulimab profitieren. Dies unterstreicht die breite Wirksamkeit der Therapie über verschiedene Patientengruppen hinweg. Vor diesem Hintergrund bleiben wir bei unserer initialen Einschätzung. Serplulimab bietet einen beträchtlichen Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten mit ES-SCLC. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit heute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten, die bei der nächsten Anhörung wieder dabei sind. Wir werden das selbstverständlich diskutieren, was heute hier besprochen worden ist. Damit beende ich diese Anhörung. Wir machen in fünf Minuten weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön und Ihnen einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:40 Uhr