



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Pembrolizumab (D-1264)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. April 2026  
von 10:00 Uhr bis 11:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Hecker

Frau Dr. Griß

Frau Dr. Gimmy

Frau Frénoy

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie e.V. (DGHNO-KHC)**:

Herr Prof. Dr. Laban

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO)**:

Herr Dr. Böke

Herr PD Dr. Rühle

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

Herr Dr. Klinghammer

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie (DGMKG)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Heiland

Herr Prof. Dr. Dr. Müller-Richter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG**:

Herr Neukirch

Herr Fischer

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie herzlich zu unseren Anhörungen. Wir beginnen mit Pembrolizumab. Ich habe gerade gesagt, Pembro, die Letzte. Wenn wir jetzt in einem Raum wären, müssten wir eigentlich einen Piccolo aufmachen. Wir haben sehr viele Anhörungen und Bewertungen zu Pembrolizumab gemacht und beschäftigen uns jetzt mit einem neuen Anwendungsgebiet, nämlich mit dem resezierbaren, lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region mit PD-L1-Expression  $\geq 1$  Prozent, neoadjuvante/adjuvante Therapie in Kombination mit Strahlentherapie mit oder ohne begleitende Cisplatin-Therapie.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG, zu der wir Stellungnahmen bekommen haben zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme, von der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Hals-Chirurgie und der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, von der Deutschen Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, von GlaxoSmithKline und vom 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 Hecker, Frau Dr. Griß, Frau Dr. Gimmy und Frau Frénoy, für die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie Herr Professor Dr. Laban, für die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie Herr Dr. Böke und Herr PD Dr. Rühle, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Dr. Klinghammer und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie Herr Professor Dr. Dr. Heiland und Herr Professor Dr. Dr. Müller-Richter, für GlaxoSmithKline Herr Neukirch und Herr Fischer – Fragezeichen – sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Frénoy, Sie haben das Wort.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank, Professor Hecken. Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir die Gelegenheit haben, heute zu Pembrolizumab in diesem Anwendungsgebiet zu sprechen. Bevor ich weitermache, würden wir uns hier im Raum noch kurz vorstellen. Wir sitzen zusammen in München.

**Frau Dr. Griß (MSD):** Mein Name ist Kathrin Griß, ich bin HTA-Managerin.

**Frau Dr. Gimmy (MSD):** Mein Name ist Monika Gimmy, und ich bin Medical Advisor.

**Frau Hecker (MSD):** Ich bin Charlotte Hecker und im Bereich Market Access.

**Frau Frénoy (MSD):** Ich bin Edith Frénoy und koordiniere unser feines Team heute. – Ich möchte zunächst die Erkrankung und den hohen therapeutischen Bedarf einordnen und anschließend die patientenrelevanten Vorteile der perioperativen Behandlung mit Pembrolizumab in diesem Anwendungsgebiet darlegen. Das lokal fortgeschrittene Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region ist eine schwere biologisch-aggressive

Erkrankung, häufig mit ausgedehnten Primärtumoren und Lymphknotenbefall. Seit über 20 Jahren gab es in dieser Indikation keine therapeutische Innovation, die das Behandlungsergebnis substanziell verbessern konnte. Die bisherige Standardtherapie für resektable Tumoren adressiert den hohen medizinischen Bedarf nur unzureichend, und die Fünfjahresüberlebensrate von unter 50 Prozent hat sich seit Jahrzehnten nicht verbessert.

Die perioperative Therapie mit Pembrolizumab, die wir heute besprechen, ermöglicht einen echten Paradigmenwechsel. Die überzeugenden Vorteile für Patientinnen und Patienten sind in der Studie KEYNOTE 689 deutlich zu sehen. Deshalb ist Pembrolizumab inzwischen als neuer Therapiestandard in der Versorgung etabliert.

Was sehen wir in der Studie 689? Erstens einen signifikanten Überlebensvorteil. Das Risiko zu versterben wurde durch die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab um nahezu ein Drittel gegenüber der bisherigen Standardtherapie reduziert. Wir begrüßen, dass das IQWiG den beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben bestätigt.

Zweitens eine deutliche Verlängerung der ereignisfreien Zeit. Das ereignisfreie Überleben verdoppelt sich im Median um zusätzlich 30 Monate. 30 Monate, das sind zweieinhalb Jahre. Das bedeutet, dass Patientinnen und Patienten, die Pembrolizumab erhalten, im Median fünf Jahre ohne Verschlechterung ihrer Erkrankung leben. Was hier besonders zu betonen ist, ist die Rate an Fernmetastasen, die sich halbiert. Das ist deshalb entscheidend, weil Fernmetastasen die gesamte Behandlungsperspektive verändern. Wer an Fernmetastasen leidet, verlässt den kurativen Ansatz der Therapie. Andererseits bedeuten weniger Fernmetastasen, dass mehr Patientinnen und Patienten die Chance auf Heilung behalten.

Somit bilden die vorgelegten Daten den patientenrelevanten Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes valide und umfassend ab. Das konnten wir auch in unserer Stellungnahme durch umfangreiche Analysen bekräftigen. Über alle Analysen hinweg erhalten wir ein signifikantes und robustes EFS. Diese Ergebnisse werden durch die konsistenten Überlebensdaten gestützt. Neben diesen überzeugenden Vorteilen verfügt Pembrolizumab über ein bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil, das durch langjährige klinische Erfahrungen in zahlreichen Indikationen, Sie haben es vorhin gesagt, Professor Hecken, belegt wird.

Sehr geehrte Damen und Herren, ich komme zum Schluss. Pembrolizumab ist der erste bedeutsame therapeutische Fortschritt seit über zwei Jahrzehnten für Patientinnen und Patienten mit lokal fortgeschrittenem Kopf-Hals-Karzinom. Die perioperative Therapie mit Pembrolizumab verlängert das Überleben signifikant, reduziert das Fortschreiten der Erkrankung deutlich und gibt Betroffenen damit etwas zurück, das diese Erkrankung so oft nimmt: Zeit und Perspektive. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit, und wir stehen Ihnen jetzt für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Einführung. Die erste Frage geht direkt an Sie. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass die vom IQWiG vorgebrachte Kritik zur unterschiedlichen Definition eines hohen postoperativen Risikos in der Studie und in der S3-Leitlinie nicht zu einer Einschränkung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext führe. Es wäre für uns interessant, wenn Sie diesbezüglich darlegen könnten, wie viele Patienten in der Studie von einer entsprechenden fraglichen Klassifizierung betroffen sind, und vielleicht auch begründen können, warum Sie diesbezüglich keine relevante Verzerrung und mangelnde Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext sehen. Das wäre als Einstieg wichtig. Dazu können die Kliniker, wenn ich danach die Frage an sie stelle, auch Stellung nehmen. Frau Hecker, bitte.

**Frau Hecker (MSD):** Tatsächlich weicht die Hochrisikodefinition der Studie leicht von den deutschen Leitlinien ab. Das ist dem internationalen Design der Studie geschuldet. Den vermeintlichen Verzerrungseffekt können wir jedoch einordnen. Erstens. Die Definition des

postoperativen Risikos betrifft gemäß Studienprotokoll beide Studienarme gleichermaßen. Zweitens. Hochrisiko ist neben dem Kriterium der Resektionsränder, das Sie angesprochen haben, zusätzlich durch die extranodale Ausdehnung über die Lymphknotenkapsel hinaus definiert. Dies ist klar abgrenzbar, und dieses Kriterium entspricht den deutschen Leitlinien. Drittens, und das möchte ich an der Stelle betonen: Das Verhältnis von Hoch- zu Niedrigrisiko in der Studie entspricht den deutschen Versorgungsdaten, die wir vorliegen haben. Folglich schränken etwaige Inkongruenzen in der Studie weder die Aussagekraft der Studie ein, noch haben sie negative Auswirkungen auf die leitliniengerechte Behandlung. Die Patienten in Deutschland können und werden im Rahmen der Zulassung leitliniengerecht behandelt. Das ist auf jeden Fall sichergestellt. Somit sind die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 689 auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hecker, können Sie vielleicht noch quantifizieren, wie viele Patientinnen und Patienten in der Studie möglicherweise von dieser fraglichen Klassifizierung, wenn das so richtig wäre, wie es das IQWiG kritisiert, betroffen wären, damit wir das einordnen können, oder kann man das nicht? Frau Hecker, bitte.

**Frau Hecker (MSD):** Millimetergenaue Daten zu den Resektionsrändern für die Studienpopulation liegen uns leider nicht vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Dann die Frage an die Kliniker: Sie könnten vielleicht auch zu der Frage, die ich gerade an den pU gestellt habe, etwas sagen, sofern Sie einen Bedarf sehen. In der gemeinsam schriftlichen Stellungnahme wird ausgeführt, dass Patientinnen und Patienten mit hohem postoperativen Risikoprofil, die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet seien, für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht relevant sind. Können Sie bitte erläutern, wieso Sie diese Patientinnen und Patienten nicht von der Fragestellung als umfasst ansehen? – Erster Teil. Zweiter Teil: Vielleicht noch eine Ergänzung zu dem, was eben vom pharmazeutischen Unternehmer beantwortet wurde. Als erstes sehe ich Herrn Professor Laban, der sich gemeldet hat. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC):** Als erstes hatten Sie gefragt, wer platinfähig ist. Die Population in der Studie war eingeschränkt auf Patienten, die eine Hochdosis-Platintherapie erhalten könnten. Das heißt, Aussagen darüber können wir eigentlich nur für diese Population treffen. Ich denke aber, Patienten, die nicht platinhaltige Therapie erhalten können, also Hochdosis-Platin, darum geht es eigentlich in der Studie, weil 40 mg weekly, was sehr häufig in der adjuvanten Situation durchgeführt wird, oder andere Fraktionierungsschemata, sind davon nicht betroffen. Wir können keine Aussage über den Zusatznutzen machen, aber ich habe keinen Grund anzunehmen, dass es für diese Gruppe nicht übertragbar wäre. Aber es liegen keine Daten vor.

Dann wollte ich noch etwas zur Hochrisikoklassifikation sagen. Wie ausgeführt, geht es einmal um die extranodale Extension, die ist eindeutig definiert, auch in der Studienpopulation, und die R1-Resektion, das heißt, mit einem Sicherheitsabstand von kleiner 1 mm, das ist auch klar definiert und nachvollziehbar. Die einzige Gruppe, die nicht explizit ausgewiesen ist, ist diese Gruppe von 1 bis 5 mm, und die ist traditionell in den letzten Jahren immer kontrovers diskutiert worden. Sie ist in der Leitlinie drin. Die meisten Zentren richten sich auch danach, dass die bei 1 bis 5 mm als Hochrisiko klassifiziert werden und dann eine platinhaltige Therapie in der Adjuvanz erhalten. Ich denke, daran wird man in der Routine festhalten.

Aber dieser Anteil, der nicht zuordenbar ist, macht wahrscheinlich nur einen geringen Prozentsatz aus. Ich kann ihn nicht beziffern. Aber für die meisten liegen in der Hochrisikopopulation R1- oder ENE-Daten vor oder beides. Da in beiden Armen gleich behandelt wurde, denke ich, ist das Verzerrungspotenzial gering.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Laban.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC):** Ich möchte noch eine Ergänzung kurz machen: In dem Dossier taucht mehrmals auf, dass eine R1-Resektion das Scheitern des kurativen Therapieansatzes bedeutet, und das ist nicht klinische Lesweise, sondern die R1-Situation ist etwas, was wir in der Routine als Chirurgen leider aus unterschiedlichen Gründen immer wieder erleben. Entweder hat man den Tumor unterschätzt oder die Grenzen sind nicht klar erkennbar. Oder es gibt kleine feine Tumorausläufe oder Mikrosatelliten, die schon im Gewebe sind, was nicht vorhersehbar ist. Das wird eigentlich nicht als Scheitern des kurativen Therapieansatzes wahrgenommen, sondern in den Tumorkonferenzen, die dann postoperativ durchgeführt werden, wird das weiterhin als kurative Situation bezeichnet, dann eine Hochrisikokonstellation festgestellt und daraufhin üblicherweise eine adjuvante Radiochemotherapie indiziert. Aber das ist weiterhin eine kurative Therapie. Der kurative Therapieansatz ist damit nicht gescheitert. Das wollte ich noch ergänzen. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Laban. Jetzt habe ich Frau Hecker vom pharmazeutischen Unternehmer und danach Frau Müller von der KBV mit einer Verständnisfrage.

**Frau Hecker (MSD):** Ich würde gerne noch etwas zu Ihrer Frage bezüglich der Fragestellung 2, der zVT-Festlegung ergänzen: Auf der Basis des final zugelassenen Anwendungsgebiets von Pembrolizumab, das wir hier haben, ergeben sich zwei klinisch relevante Gruppen. Das sind zum einen die Patienten mit einem postoperativen Niedrigrisiko, die adjuvant Pembrolizumab und rein die Radiotherapie bekommen. Dann haben wir die zweite Population, das sind Patienten mit einem hohen postoperativen Risiko. Sie bekommen adjuvant Pembrolizumab plus eine Radiochemotherapie mit Cisplatin. Beide Konstellationen sind im Label beschrieben und durch Fragestellung 1 des G-BA vollständig abgedeckt. Fragestellung 2 definiert hingegen Patienten mit einem hohen Risiko, die für Cisplatin ungeeignet sind. Diese Patienten liegen außerhalb des vorliegenden Anwendungsgebiets, sind also Off-Label und somit nicht Teil der vorliegenden Nutzenbewertung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hecker. – Frau Müller mit einer Verständnisfrage, danach Herr Professor Wörmann.

**Frau Dr. Müller:** Herr Professor Laban, vielen Dank für die Ausführungen. Wir haben unglücklicherweise trotz der Nachfrage keine genauen Zahlen aus der Studie über die Patienten, die einen freien Resektionsrand zwischen 1 und 5 mm hatten. Sie haben eben ausgeführt, dass es Ihrer klinischen Erfahrung nach relativ wenige Patienten betreffen würde. Das würde nur zutreffen, wenn die keine extranodale Extension hätten, weil sie dann sowieso Hochrisiko sind, und gleichzeitig freier Resektionsrand zwischen 1 und 5 mm. Habe ich das richtig verstanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Laban.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC):** Ja, das haben Sie richtig verstanden.

**Frau Dr. Müller:** Und das sind wenige. Sie haben gesagt, Sie können es nicht beziffern.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC):** Man kann es nicht beziffern. In der Studienpopulation kann es ganz anders sein als in der Routine. Es kommt auch in der Routine immer wieder vor. Üblicherweise werden diese Patienten in den meisten Zentren als Hochrisikopatienten klassifiziert und erhalten eine adjuvante Radiochemotherapie. Aber es gibt, auch wenn es in der S3-Leitlinie ist, immer wieder Unstimmigkeiten bzw. wird unterschiedlich interpretiert. Ich hatte in der Stellungnahme ausgeführt, auf welchen beiden Studien das beruht und warum das unklar ist, weil das auch in der einen Studie definiert war. In der anderen Studie war es andersrum schlecht definiert. Da wurden 1 bis 5 mm und R1 alle zusammengefasst, und in der anderen wurde nur R1 gewertet. Deshalb ist es etwas schwierig, den Stellenwert bei den 1 bis 5 mm zu beurteilen. Aber so ist die Datenlage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, okay?

**Frau Dr. Müller:** Ja, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wollte noch zwei übergeordnete Punkte ansprechen: Das eine ist, in der Studie war ereignisfreies Überleben der primäre Endpunkt, und das hilft uns sehr, weil das ein Parameter ist, den wir kennen. Sie haben gesehen, dass auch in der ESMO-Bewertung ein A herauskommt, also die höchstmögliche Bewertung. Neue Definitionen wie „Scheitern des kurativen Therapieansatzes“ finden wir ein wenig problematisch, weil uns dann die Vergleichbarkeit fehlt, weil neue Parameter eingezogen werden, die in anderen Studien so nicht verwendet werden. Deshalb, glaube ich, ist es für uns einfach, wir würden bei „ereignisfreiem Überleben“ bleiben. Das sind die Definitionen, die wir kennen, das sind Progress der Erkrankung oder Rezidiv oder Tod des Patienten aufgrund von Komplikationen. Dann wären wir in einem Setting mit den anderen Studien.

Was Herr Laban erwähnte, ist, wenn wir von der anderen Studie reden, denn es gibt zwei Studien mit verschiedenen PD-1-Inhibitoren, einmal mit Nivolumab und einmal mit Pembrolizumab, und die hatten nicht komplett vollständig dieselben Einschlusskriterien. Das macht die Sache für Sie nicht einfacher, auch für uns nicht, erklärt aber vielleicht, warum wir heute hier mit einer relativ großen Mannschaft aufgetreten sind, dass neben den Kopf-, Hals- und Gesichtschirurgen auch die Hals-Nasen-Ohren-Ärzte und die Strahlentherapeuten dabei sind, die alle mit uns in den Tumorkonferenzen über diese Patienten diskutieren, was die optimale Therapie ist. Ich weiß, dass einige von den Neuen dabei sind, wollte sie auch motivieren, sich zu äußern und nicht zurückzuschrecken, weil die versierten und alten Hasen das sozusagen dominieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann, auch für die Motivation der Kollegenschaft. – Herr Dr. Böke.

**Herr Dr. Böke (DEGRO):** Auch zu dem, was Herr Professor Laban gesagt hat: Tatsächlich ist diese Definition mit 1 bis 5 Millimeter eine deutsche Definition in der Leitlinie. Die ist von den Daten, die wir haben, sehr konservativ. Wenn man sich die Neuauswertung dieser beiden zugegebenermaßen eher alten Studien, die genau diese Fragestellung adressiert haben, die Initialauswertung von Cooper und Bernier anschaut, die letztes Jahr publiziert wurde, ist das nicht mehr so ein klares Bild mit diesem R1 und den 5 Millimetern. Insofern ist das etwas, was in der klinischen Praxis, zumindest bei uns am Zentrum, durchaus etwas patientenindividualisiert betrachtet wird. Wenn ich einen 4 Millimeter großen Resektionsrand habe, heißt das für uns nicht automatisch, dass das ein Hochrisikopatient ist, dem man immer Chemotherapie geben würde. Quantifizieren lässt sich das leider nicht. Aber da ist die deutsche Leitlinie im Vergleich zu internationalen Empfehlungen sicherlich eher konservativ. Insofern ist das etwas – das sehe ich zumindest aus radioonkologischer Sicht so –, das die Vergleichbarkeit nicht unbedingt beeinträchtigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Böke. Jetzt Herr Professor Müller-Richter, anschließend Herr Kranz vom IQWiG.

**Herr Prof. Dr. Dr. Müller-Richter (DGMKG):** Was man, denke ich, auch sehen sollte, ist, dass in beiden Studienarmen die gleichen Einflusskriterien gegolten haben, auch für die R1-Resektion. Das heißt, beide Populationen sind gleich bewertet und gleich behandelt worden. Es hat sich dann trotzdem dieser deutliche Unterschied gezeigt. Für uns als Kopf-Hals-Chirurgen ist an dieser Studie sehr relevant, dass wir ein völlig neuartiges Therapiekonzept in unsere Therapie einführen können, indem wir vor der chirurgischen Resektion mit einer Immuntherapie beginnen können, was sich unserer Meinung nach in der Reduktion der Fernmetastasen widerspiegelt, die wir chirurgisch im Vorfeld und eigentlich auch nicht radioonkologisch adressieren können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Müller-Richter. Herr Kranz vom IQWiG, bitte.

**Herr Dr. Kranz:** Guten Morgen! Ich würde auch gerne etwas zu der Definition des hohen postoperativen Risikos sagen und dazu zwei Punkte: Es wird schon verschiedentlich argumentiert, dass es beide Behandlungsarme gleichermaßen betroffen hat. Das würden wir nicht so sehen, weil alle Patienten im Interventionsarm unabhängig von den Resektionsrändern zusätzlich Pembrolizumab erhalten haben. Das ist eine Therapie, von der wir aus vorherigen Studien wissen, dass sie bei Kopf-Hals-Tumoren auch eine Wirkung hat. Das heißt, da gibt es schon eine Verzerrung, da alle Patienten Pembrolizumab im Interventionsarm bekommen haben.

Der andere Punkt ist, und das wäre eine Frage an den pU: Wie wurden diese Patienten mit einem Resektionsrand zwischen 1 und 5 Millimetern definiert? Waren die in der Studie als R0-Resektion oder als R1-Resektion definiert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kranz. Ich lasse zuerst den pU zu der Frage antworten. Es haben sich Herr Dr. Klinghammer und Herr PD Dr. Rühle gemeldet, Herr Rühle, unmittelbar zu dem, was Herr Kranz gesagt hat. pU dann als erstes: Wie wurden die definiert? R0 oder R1? Frau Hecker, bitte.

**Frau Hecker (MSD):** Ich würde hierzu noch einen Kommentar anmerken: Dass es gemäß Protokoll beide Studienarme betrifft, war in Bezug auf die Definition, wie beide definiert worden sind. Natürlich wurde im Interventionsarm noch Pembrolizumab dazugegeben, aber die Definition per Studienprotokoll war selbstverständlich für beide Studienarme identisch.

Vielleicht noch ein wichtiger Punkt: Die Patienten in Deutschland können und werden leitliniengerecht behandelt. Wir haben es gehört, das ist gemäß der Zulassung sichergestellt. Wir haben auch gehört, dieses wirklich innovative neue Therapiekonzept dieser perioperativen Therapie bei Kopf-Hals-Tumoren ist bereits als neuer Therapiestandard etabliert. Ich glaube, das spricht sehr für die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Wir haben in der Studie über 10,4 Prozent deutsche Studienpatienten gehabt. Ich glaube, das spricht auch sehr wohl für die Studie in Bezug auf die Übertragbarkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Die Frage war jetzt noch die Klassifikation R0 oder R1.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC):** Das könnte ich sonst auch beantworten. Gemäß Protokoll wurden sie als R0 bewertet, nicht als Hochrisiko.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Frau Frénoy, das hat sich erledigt?

**Frau Frénoy (MSD):** Das hat sich erledigt. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Dann Herr Dr. Klinghammer und Herr Dr. Rühle.

**Herr Dr. Klinghammer (DGHO):** Ich muss einmal anmerken, für mich wirkt diese Diskussion aus der Sicht des Klinikers etwas weg von der klinischen Praxis, weil wir hier gerade diskutieren, inwieweit R1 eigentlich anwendbar ist und inwieweit die Patienten einen Nutzen haben. Man sieht in der Studie, dass das einen sehr kleinen Anteil der Patientenpopulation betrifft. Das sind um die 30 Patienten gewesen. Aber der primäre Endpunkt der Studie ist Event Free Survival, und wie wir initial gehört haben, besteht der Nutzen des Einsatzes des Medikamentes in der Verringerung der Fernmetastasierungsrate, also nicht der lokalen Kontrolle, und da ist R1 dann relevant, sondern in der Fernmetastasierungsrate, die durch den Einsatz des Medikaments erheblich gesenkt wird und damit Patienten nicht im palliativen Setting landen. Somit ist diese Diskussion aus Sicht des klinischen Onkologen, ob hier 3 mm oder 5 mm zur Anwendung kommen, vollkommen irrelevant. Der Nutzen durch das Medikament entsteht durch die Verhinderung der Fernmetastasierung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Klinghammer. – Herr Dr. Rühle.

**Herr PD Dr. Rühle (DEGRO):** Ich will nur noch zwei Punkte ergänzen, einmal auf den Umstand hinweisen, dass durch die Anwendung von neoadjuvanten Pembrolizumab in der Studie der Anteil von postoperativer Radiochemotherapie um etwa 11 Prozent verringert werden konnte, ein Sachverhalt, den wir noch nicht erwähnt haben. Das sollte vielleicht genannt werden, wenn man zumindest die Kriterien der Studie berücksichtigt.

Ein zweiter Punkt bezüglich der Verwendung dieser Definition des Margins ist, dass das international durchaus gebräuchlich ist und beispielsweise in der NIVOPOSTOP-Studie, der anderen randomisierten Studie in diesem Setting, mit der adjuvanten Immuncheckpoint-Inhibitoren-Therapie auch der 1 mm oder kleiner verwendet wurde, also das von daher auch andere Studien das so umgesetzt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Rühle. – Herr Professor Heiland, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Heiland (DGMKG):** Ich will noch einmal auf den Punkt von Herrn Klinghammer hinweisen. Aus klinischer Sicht stellen wir die Indikation zur neoadjuvanten Pembrolizumab-Gabe nach initialem Tumorbord. Das heißt, wir wissen, der Patient ist lokal fortgeschritten, aber kurativ angehend und damit operabel. Die Klassifikation, in welche Risikokonstellation er dann für die adjuvante Therapie kommt, das ist eine pathologische Information, die wir für die initiale Indikationsstellung der Pembrolizumab-Gabe noch nicht kennen. Das stellt sich erst im postoperativen Tumorbord, und dann wird stratifiziert, je nachdem, wie sich die pathologische Risikokonstellation darstellt. Aber die initiale Indikationsstellung, er bekommt neoadjuvante Immuntherapie, da weiß ich das sowohl aus Patientensicht als auch aus klinischer Sicht noch nicht, die Indikation, wir gehen diesen Weg, da weiß ich noch nicht, welche Risikokonstellation der Patient haben wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Heiland. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Broicher von der KBV.

**Herr Broicher:** Dazu hätte ich direkt eine Rückfrage: Würden Sie dann auch Personen neoadjuvant mit Pembrolizumab behandeln, die nicht cisplatingeeignet sind? Dann hätten wir wieder unsere beiden Gruppen

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Heiland, Sie haben genickt, aber das sieht man im Protokoll nicht.

**Herr Prof. Dr. Dr. Heiland (DGMKG):** Genau. Wir stellen die Indikation zur neoadjuvanten Therapie. Der Patient bekommt in diesem fortgeschrittenen Stadium eine adjuvante Therapie, aber ob das nur Strahlentherapie oder Radiochemotherapie sein wird, beides dann mit Immuntherapie, das geht weiter, das wissen wir zum Zeitpunkt der initialen Therapieentscheidung noch nicht, erst postoperativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Laban, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC):** Ja, das geht noch einmal in diese Richtung. Die Nutzenbewertung in der Studie kann nur für die Hochdosis-Platin-geeignete Population gemacht werden. Auf der anderen Seite ist in der Routine in den meisten Standorten in Deutschland diese Hochdosis-Cisplatin-Gabe in der adjuvanten Situation weitestgehend verlassen und durch eine wöchentliche Gabe oder an unserem Zentrum zum Beispiel fünfmal 20 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche in Woche 1 und 5 ersetzt worden, sodass man eine kumulative Dosis von 200 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche erreicht, aber nicht immer mit dieser Hochdosis 100 mg pro Quadratmeter Körperoberfläche alle drei Wochen. Insofern sehe ich auf der Basis der Studienergebnisse keinen Grund, Patienten die neoadjuvante Therapie vorzuenthalten, weil sie Hochdosis-Cisplatin nicht bekommen können. Das ist für die Studienpopulation relevant, aber weil wir auch andere adjuvante Chemotherapien geben können, Carboplatin zum Beispiel, wo die Nierenfunktion eine

deutlich geringere Rolle spielt, dann spielt das nicht mehr so eine große Rolle, und man könnte solche Patienten aus meiner Sicht klinisch auch neoadjuvant behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Laban. Frau Hecker, bitte.

**Frau Hecker (MSD):** Ich würde an der Stelle gerne ergänzen: Im Label haben wir Pembrolizumab mit oder ohne Cisplatin explizit genannt, und das bezieht sich rein auf die Kombination mit der Strahlentherapie und entspricht genau dem, was in der Studie KEYNOTE 689 evaluiert wurde. Die Frage der Cisplatin-Eignung ist von der tatsächlichen Frage nach der Cisplatin-Gabe zu unterscheiden. Es wurde von den Klinikern angesprochen, die Cisplatin-Eignung ist, wenn man sich das zugelassene Anwendungsgebiet konkret anschaut, Voraussetzung für die Entscheidung der perioperativen Therapie mit oder ohne KEYNOTE 689 und ist entsprechend so vom Label abgebildet. Ob die Patientinnen und Patienten dann tatsächlich Cisplatin bekommen bzw. benötigen, ist pathologisch postoperativ erst zu Beginn der adjuvanten Phase festgelegt.

Vielleicht noch ein Hinweis bezüglich des Cisplatin-Schemas, das in der Studie mit den 100 mg gegeben wurde: Das war in der Studie KEYNOTE 689 regulatorisch vorgegeben, weil das zu dem Zeitpunkt, zu Studienbeginn, als Standard angesehen wurde. Das stützen auch die Leitlinien. Grundsätzlich ist es jedoch so, dass die Zulassung von Pembrolizumab jegliche Cisplatin-Schemata freilässt, sodass das entsprechend die ärztliche Entscheidung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Hecker. – Herr Broicher, Frage beantwortet, Nachfrage?

**Herr Broicher:** Nein, das ist okay. Ich hätte noch eine andere Frage, wenn ich darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte. Danach Herr Kranz.

**Herr Broicher:** Noch einmal zum Endpunkt EFS: Da hatte das IQWiG angemerkt, dass nicht alle Patienten für den EFS-Punkt für mindestens zwei Jahre nachbeobachtet wurden, vor dem Hintergrund, dass diese zwei Jahre als der postoperative Hochrisiko-Zeitraum definiert sind. Könnten die Kliniker einmal dazu ausführen, wie sie das mit dem Zeitraum, mit den zwei Jahren sehen?

An den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass der Median nach Beobachtungszeit im Kontrollarm 2,6 Jahre beträgt, im Verumarm 2,8 und dass 75 Prozent der Personen im Pembro-Arm mindestens 1,4 Jahre nachbeobachtet wurden und im Kontrollarm 1,7. Könnten Sie dazu noch etwas sagen? Haben Sie vielleicht eine konkrete Anzahl der Personen, die für zwei Jahre oder länger nachbeobachtet wurden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte von den Klinikern etwas zu den zwei Jahren sagen?

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC):** Ich könnte etwas dazu sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Laban.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC):** Die Auswertung war eventgetrieben. Das heißt, es ging darum, wie viele Events zu dem Zeitpunkt waren, und es ist eine Zwischenanalyse, die wir jetzt betrachten. Das ist nicht die finale Studienanalyse. Das heißt, wir werden diese längeren Follow-up-Daten noch bekommen. Aber das Follow-up, das wir jetzt haben, ist durch die Anzahl der Events definiert gewesen, und diese Anzahl wurde erreicht. Mit 18, 19 Monaten – meine ich, waren es – decken wir den Hochrisiko-Zeitraum weitgehend ab. Ich würde mich wundern, wenn diese Ergebnisse und dieser relativ starke Nutzen im Sinne der Hazard Ratio und der Verlängerung des medianen Überlebens oder EFS plötzlich verloren gingen. Das ist eher nicht zu erwarten.

Wie gesagt, es ist eine Zwischenauswertung und die Daten werden kommen. Der Zeitraum, der jetzt zur Bewertung vorliegt, deckt aus meiner Sicht den Großteil dieses Risikozeitraums ab. Weil Events auch früher eintreten, werden Patienten bleiben, die nur vier Monate Event-

Free-Survival-Beobachtungszeit haben, weil sie dann ein Event hatten, zum Beispiel eine Fernmetastasierung, die im Rahmen des Stagings aufgefallen ist. Das müssen wir bedenken. Bei der Studie wurde sehr genau geschaut, weil alle drei Monate, auch in Absprache mit den regulatorischen Behörden, eine Bildgebung durchgeführt worden ist, um das EFS in beiden Armen gleichermaßen zu kontrollieren, sodass Events sehr frühzeitig festgestellt worden sind, früher als das wahrscheinlich meistens in der Routine der Fall wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Laban. – Herr Professor Heiland.

**Herr Prof. Dr. Dr. Heiland (DGMKG):** Ich möchte das aus der klinischen Routine bestärken. Es gibt jetzt auch publizierte Daten außerhalb dieser Studie, die zeigen, dass nach 18 Monaten das Hochrisiko-Zeitintervall für eine wieder auftretende Tumorerkrankung deutlich abnimmt. Das heißt, so führen wir auch unsere Patienten, sagen, dass innerhalb der ersten 1,5 Jahre das Rezidiv- oder Fernmetastasen-Risiko am höchsten ist und danach deutlich weniger wird. Das heißt, das Intervall, das hier gewählt worden ist, deckt diesen Hochrisiko-Zeitraum auch aus klinischer Sicht gut ab.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, grundsätzlich wird keiner von uns Klinikern diskutieren, dass wir lange Beobachtungszeiträume brauchen. Auf der anderen Seite sehen wir hier das Muster, das wir bei fast allen der Immuncheckpoint-Inhibitor-Studien sehen. Es geht nicht darum, dass der Event-Free-Survival-Vorteil im Median deutlich ist, sondern wir sehen ein Plateau, und wir sehen vor allem, dass die Überlebensrate höher ist. Wir haben auch in der NIVOPOSTOP-Studie gesehen, da liegt der Kontrollarm um 50 Prozent, und hier liegen wir bei über 60 Prozent Langzeitüberleben. Das scheint ein stabiles Plateau zu sein. Ich glaube, das ist das, was uns an den Daten am meisten beeindruckt und motiviert und wir geschrieben haben, das ist der neue Standard.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. Herr Broicher hatte noch eine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer bezogen auf die möglicherweise Quantifizierung der exakten Anzahlen. Wer hat zwei Jahre Nachbeobachtungszeit gehabt? Wie viele waren das? Kann der pU dazu etwas sagen? – Frau Griß, bitte.

**Frau Dr. Griß (MSD):** Der Großteil unserer Patienten deckt den Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven ab. Wir hatten in der Stellungnahme dargelegt, im Median werden nach Therapieende die Patienten für 2,6 bzw. 2,8 Jahre im Pembrolizumab- bzw. Kontrollarm nachbeobachtet. Über drei Viertel der Patienten werden nach Therapieende mindestens für 1,4 Jahre im Pembrolizumab-Arm nachbeobachtet und im Kontrollarm 1,7 Jahre nach Therapieende. Ich möchte hervorheben, unser EFS übersetzt sich bereits zu diesem sehr frühen Zeitpunkt auf das Gesamtüberleben, ein robuster und klinisch relevanter Endpunkt, was verdeutlicht, wie verlässlich diese EFS-Ergebnisse sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das waren die Zahlen, die Herr Broicher auch genannt hatte, die drei Viertel, die dann 14 oder 16 Monate angeschaut wurden. Aber wie viele über zwei Jahre oder zwei Jahre konkret in der Nachbeobachtung waren, das können Sie nicht sagen? Es geht nur darum, dass wir Material haben, um das in der Nutzenbewertung auszuwerten. Es wäre also in Ihrem Interesse, wenn Sie dazu etwas sagen könnten. Ich bin eigentlich nicht hier, um Ihnen zu helfen, aber weil Osterdienstag ist. Frau Griß.

**Frau Dr. Griß (MSD):** Diese Daten liegen uns nicht vor. Wie gesagt, der Großteil unserer Patienten deckt diesen Zeitraum ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar, danke. – Herr Kranz, bitte.

**Herr Dr. Kranz:** Wir befinden uns schon mitten im Themenkomplex des Scheiterns des kurativen Therapieansatzes. Ich würde gerne unsere Sicht auf diesen Endpunkt darstellen

und zunächst klarstellen, dass dieser Endpunkt in dieser vorliegenden Indikation patientenrelevant ist und wir das in unserer Dossierbewertung so beschrieben haben. Über diesen Endpunkt soll abgebildet werden, ob unter der neuen Therapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr Patienten dauerhaft krankheitsfrei bleiben. Die Betonung liegt dabei auf „dauerhaft krankheitsfrei“. Um das valide zu untersuchen, bedarf es grundsätzlich zwei Dinge. Das ist erstens eine adäquate Endpunktdefinition, in die maßgeblich qualifizierende Ereignisse eingehen, die sicher das Scheitern des kurativen Therapieansatzes anzeigen, und zweitens eine ausreichend lange Nachbeobachtungsdauer nach dem Ende der Therapie für einen Großteil der Patienten, um genau diese Dauerhaftigkeit eines beobachteten Effekts bei der Krankheitsfreiheit sicher beurteilen zu können.

Beides war für den im Dossier dargestellten Endpunkt leider nicht gegeben. Zum einen war nämlich unklar, welche qualifizierenden Ereignisse genau in den Endpunkt eingegangen sind und ob diese das Scheitern des kurativen Therapieansatzes hinreichend sicher anzeigen. Dazu zählten 34 Patienten im Vergleichsarm, die die Behandlung nicht begonnen hatten und uns für diese Patienten keine Informationen vorlagen, wie diese Patienten in den Auswertungen zum EFS berücksichtigt wurden. Durch die Stellungnahme wissen wir jetzt einiges mehr, unter anderem, welche Ereignisse genau in die Analysen eingegangen sind. Der pU hat klargestellt, dass die zuvor genannten 34 Patienten im Vergleichsarm, die die Behandlung nicht begonnen haben, in einer der Auswertungen im Dossier zum Zeitpunkt der Randomisierung als Ereignis gewertet wurden. Das ist ungefähr so, als würden zwei Läufer beim Marathon gegeneinander antreten, aber einer darf mit 5 Kilometern Vorsprung starten. Solche Auswertungen erlauben keinen Fernvergleich und sind damit für die Nutzenbewertung ungeeignet. So viel erst einmal zu Punkt 1.

Der hier entscheidende zweite Punkt – der lässt sich leider auch nicht durch weitere Auswertungen oder Informationen heilen – ist die aktuell noch zu kurze Beobachtungsdauer. Die DGHO beschreibt in ihren Empfehlungen zur Nachsorge, dass die Mehrzahl der Rezidive innerhalb von zwei Jahren nach Initialtherapie auftreten. Das haben wir gerade gehört. Das bedeutet für die betroffenen Patienten, dass eine hinreichend sichere Aussage zur dauerhaften Vermeidung von Rezidiven erst nach einer Beobachtungsdauer von zwei Jahren nach Beendigung der Therapie möglich ist. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich durch die Zunahme von Pembrolizumab in der Neoadjuvanz und Adjuvanz die Therapie deutlich verlängert und der Hochrisikozeitraum von zwei Jahren erst nach Therapieende beginnt.

Der pU hat im Rahmen der Stellungnahme die eben genannten genaueren Angaben zur Beobachtungsdauer nach dem Ende der Therapie für beide Behandlungsarme vorgelegt, die die von uns bereits beschriebene zu kurze Beobachtungsdauer belegen. Das sind genau die 25 Prozent der Patienten im Interventionsarm, die nach der Therapie kürzer als 1,4 Jahre nachbeobachtet wurden. Das ist die theoretische Nachbeobachtungszeit, also unabhängig vom Auftreten der Ereignisse, was Herr Laban eben meinte. Somit ist der Hochrisikozeitraum von zwei Jahren für einen relevanten Anteil der Patienten nicht abgedeckt. Ob die bis jetzt beobachteten Unterschiede im Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes dauerhaft bestehen bleiben, kann daher zu diesem Zeitpunkt noch nicht hinreichend sicher beurteilt werden. Daher sind wir zu der Einschätzung gekommen, dass wir Stand jetzt diese dauerhafte Krankheitsfreiheit leider noch nicht endgültig beurteilen können. – Das als Statement.

Ich würde gerne noch einen anderen Punkt adressieren, Herr Hecken, wenn ich darf. Die Modulvorlage sieht vor, dass für alle patientenrelevanten Endpunkte Ergebnisse vorzulegen sind. Für die immunvermittelten UE hat der pU angegeben, dass er dies nicht tut und das damit begründet, dass in den Modulvorlagen nicht mehr explizit die Darstellung von UE von besonderem Interesse gefordert wird. Ich möchte an dieser Stelle in aller Deutlichkeit betonen, dass Endpunkte zu immunvermittelten UE für die Bewertung des Zusatznutzens von Checkpoint-Inhibitoren zwingend erforderlich sind. Die aktualisierten Modulvorlagen

entbinden nicht davon, etablierte patientenrelevante Endpunkte darzustellen, nur weil sie im Studienprotokoll als UE von besonderem Interesse geführt sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Kranz. Jetzt habe ich als Reaktion auf das Statement und den letzten Punkt mit den Modulvorlagen Frau Dr. Griß, Herrn Professor Müller-Richter und dann Frau Müller von der KBV. Bitte schön, Frau Griß.

**Frau Dr. Griß (MSD):** Ich würde das gerne noch einmal einordnen: Zum einen ist der Effekt unseres EFS sehr nachhaltig. Wenn man sich die Kaplan-Meier-Kurven anschaut, trennen sich diese sehr früh und nachhaltig und bleiben im weiteren Verlauf getrennt, was zeigt, wie nachhaltig dieser Effekt ist. Herr Kranz hat diese offene Fragestellung mit den randomisierten, aber nicht behandelten Patienten angesprochen. Zum einen möchte ich sagen, dass unser präspezifiziertes EFS, bei dem wir einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen, von diesem Aspekt unberührt bleibt. Für das ergänzend dargestellte Post-hoc adaptierte EFS haben wir diese Fragestellung adressiert und deshalb mit der Stellungnahme eine maximal konservative Variante einer Sensitivitätsanalyse ergänzt. Selbst in dieser maximal konservativen Sensitivitätsanalyse bleibt der positive Effekt zugunsten von Pembrolizumab erhalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Griß. – Herr Professor Müller-Richter, bitte, und anschließend Frau Müller von der KBV.

**Herr Prof. Dr. Dr. Müller-Richter (DGMKG):** Herr Professor Laban hat es vorhin sehr schön gesagt und ich möchte es noch einmal unterstreichen. Vonseiten der DGMKG ist es genauso wie vonseiten der DGHO, dass eine R1-Resektion kein Scheitern des kooperativen Therapieansatzes in der Therapiesituation bedeutet. Das heißt, diese Ausführungen dazu sind nicht zielführend und treffen weder die Intention der Leitlinie noch die Intention unseres chirurgischen therapeutischen Handelns in Kombination mit den Radioonkologen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Müller-Richter. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Nachfrage zu den Zeitpunkten, zu denen geschaut wird, ob es ein Rezidiv gibt – in der Praxis und in der Studie. Ich habe eben gehört, dass der wirkliche Hochrisikozeitraum eher noch etwas kürzer wäre als die zwei Jahre, die die DGHO hier benennt. Dann haben Sie noch darauf hingewiesen, dass in der Studie alle drei Monate, wenn ich es recht erinnere, Bildgebung gemacht wurde und deshalb tendenziell früher Rezidive entdeckt wurden als in der klinischen Praxis. Jetzt ist meine Frage an die hier Beteiligten aus den Tumorkonferenzen: Wie ist das in der klinischen Praxis? Wie wird dort nach Rezidiven geschaut? Gibt es regelmäßige Zeiträume, in denen Bildgebung gemacht wird? Schaut man makroskopisch, gibt es Beschwerden? Wie unterscheidet sich das, weil das praktisch etwas wäre, wo man davon ausgehen könnte, in der Studie wird ein Rezidiv tendenziell früher festgestellt, als es in der klinischen Praxis ist. Ich gehe davon aus, dass die DGHO-Zahl von zwei Jahren mit dem Hochrisikozeitraum wahrscheinlich auf die klinische Praxis abhebt und nicht auf eine intensiviertere häufigere Bildgebung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Professor Laban, Professor Wörmann, Dr. Böke.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC):** Vielleicht kann ich einmal schildern, wie wir die Nachsorge durchführen. Wir machen die ersten zweieinhalb Jahre alle drei Monate eine klinische Untersuchung, bei der wir nach Beschwerden und Symptomen fragen und eine körperliche Untersuchung durchführen. Einmal im Jahr machen wir eine Bildgebung. Bei Patienten, bei denen Auffälligkeiten waren, zum Beispiel in der initialen Bildgebung Mikronoduli, die nicht näher eingeordnet werden konnten, machen wir auch eine frühere Bildgebung. Was wir auch in der Routine machen, ist, dass wir ungefähr drei Monate nach der Chirurgie bzw. drei Monate nach Ende der Radiochemotherapie – eins von beidem – in diesem Zeitraum noch einmal eine Ausgangsbildgebung machen, um diese postoperativen

Veränderungen, die von den Radiologen schwer einzuordnen sind, einmal so als Basis festzustellen. Das heißt, einmal im Jahr ist üblicherweise die Bildgebungsempfehlung. Das deckt sich auch mit den Leitlinien.

Diese Bildgebung alle drei Monate in der Studie ist da deutlich sensitiver, um gerade Fernmetastasen zu finden, die am Anfang häufig asymptomatisch auftreten, aber die Prognose erheblich beeinträchtigen. Das ist auch vor dem Hintergrund wichtig, dass heutzutage in der oligometastasierten Situation, also wenn einzelne Lungenmetastasen sind oder zwei, die nahe beieinander liegen, häufig noch eine kurative Operation möglich ist, die dann zumindest einen Teil der Patienten wirklich vor dieser dauerhaften Palliativsituation mit einer Systemtherapie schützt. Ich denke, das ist ein wichtiger Faktor, eher positiv, was die Nachbeobachtungszeit und die Häufigkeit der Untersuchungen betrifft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Laban. – Herr Professor Wörmann und dann Herr Dr. Böke.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zur Einordnung: Diese zwei Jahre sind konsensbasiert und nicht im strikten Sinne evidenzbasiert, muss man kritischerweise sagen. Der Hintergrund ist, das ist ein sehr heterogenes Patientenkollektiv, sowohl was die Lokalisation, als auch die Biologie der Erkrankung angeht. Dann einigt man sich auf bestimmte Parameter, die alle nachvollziehen können. Wenn man sich die Kurven für das ereignisfreie Überleben anschaut, dann finden etwa drei Viertel der Rezidive schon in den ersten zwölf Monaten statt, und danach flachen die Kurven ab. Wir sehen nach 24 Monaten und nach 36 Monaten noch Rezidive. Dann hat man sich auf irgendetwas verständigt. Daher kommen diese zwei Jahre, die Sie freundlicherweise zitiert haben. Trotzdem können wir das Kollektiv nicht homogener machen, als es ist. Es ist ein sehr heterogenes Patientenkollektiv.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Böke.

**Herr Dr. Böke (DEGRO):** Tatsächlich wollte ich nur das bekräftigen, was Herr Laban gesagt hat oder das Gleiche sagen. Es gibt keine klassische Leitlinie, die sagt, dass man alle drei Monate schauen muss. Wir haben durchaus den Einfluss, dass man Metastasierungen, die am Anfang asymptomatisch sind, in der Studie früher entdeckt hat als wir es in der klinischen Routine machen würden. Wir machen es auch einmal im Jahr, in der Regel ein postoperatives Bild früher, dann einmal im Jahr. Die zwei Jahre sind aus der Luft gegriffen, weil wir von den klinischen Beobachtungen wissen, dass da die häufigsten Rezidive auftreten. Es gibt übrigens keine Studie, die zeigt, dass ich, wenn ich häufiger Bildgebungen mache, einen Einfluss auf das Überleben habe. Insofern ist das etwas, was noch dazukommt. Aber die zwei Jahre sind plausibel. Die Bildgebung einmal im Jahr, ist das, was wir aus der klinischen Routine machen würden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Es ist in der Studie viermal so oft geschaut worden, wie in der Praxis. Das ist ein deutlicher Unterschied.

**Herr Dr. Böke (DEGRO):** Für eine Studienpopulation ist das aber extrem wichtig. Gerade wenn es EFS-getrieben ist, muss ich früher schauen. Dann kann ich nicht warten, bis die Metastasenlast symptomatisch wird. Ich glaube, im Rahmen der Studie ist das gut, die klinische Routine ist anders.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Griß von MSD, bitte.

**Frau Dr. Griß (MSD):** Ich würde gerne auf den angesprochenen Punkt der immunvermittelten unerwünschten Ereignisse eingehen. Die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse gehören zur Kategorie der Adverse Events of Special Interest. Es wurde gerade gesagt, diese sind als gebündelte Kategorie laut der aktuellen Formatvorlage nicht mehr darstellungsrelevant. Ich möchte aber hervorheben, dass wir die Einzelereignisse dieser immunvermittelten unerwünschten Ereignisse sowohl im Rahmen der Gesamtraten

als auch der Auswertung nach SOC und PT im Dossier angemessen berücksichtigt haben. Auch hier zeigen sich keine neuen Sicherheitssignale.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, also im normalen Schema von Pembro. – Herr Broicher.

**Herr Broicher:** Ich möchte noch ein anderes Thema ansprechen, und zwar die Erhebung der patientenberichteten Endpunkte. Da haben wir die Situation, dass im Kontrollarm eine Baselineerhebung vor der OP durchgeführt wurde und im Interventionsarm eine Baselineerhebung und dann zwei weitere Erhebungen während der neoadjuvanten Therapie. So wie ich das jetzt verstanden habe, synchronisieren sich die Erhebungen zum Einsetzen der adjuvanten Radiotherapie nach der Operation. Das IQWiG sieht hier eine Unsicherheit, die so groß ist, dass die Auswertung verhindert wird. Ich wollte die Kliniker fragen: Sehen Sie die Erhebung vor Operation, eine Erhebung, Kontrolle, drei Erhebungen in der Intervention als problematisch? Für wie stabil halten Sie so eine Baselineerhebung? Ist es wahrscheinlich, dass ein Unterschied von zwei oder vier Wochen da ein anderes Ergebnis liefert? Die zweite Frage ist: Der pharmazeutische Unternehmer präsentiert im Dossier Mittelwertdifferenzen zu Woche 51. Die Frage ist hier: Ist das ein sinnvoller Zeitraum, oder wie würden Sie diese PRO-Daten gerne ausgewertet sehen? Ist so ein Zeitpunkt sinnvoll oder wäre eine ganz andere Strategie besser?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Broicher. Jetzt gehen wir der Reihe nach. Herr Laban, bitte.

**Herr Prof. Dr. Laban (DGHNO-KHC):** Die Häufigkeit der Auswertungen ist dem Studiendesign geschuldet. Bei den Patienten, die im Kontrollarm randomisiert waren, war man angehalten, so früh wie möglich die Operation durchzuführen. Insofern gibt es da nicht mehrere Beobachtungen. Der nächste Zeitpunkt, wo es wieder sinnvoll synchronisierbar ist, ist der Beginn der Radiotherapie, und das ist, wenn ich mich nicht täusche, diese Woche 51. Das war der Zeitraum, der erlaubt war. Das müsste eigentlich ungefähr hinkommen. Ich meine, ich habe es jetzt nicht im Wortlaut, man sollte nach Möglichkeit vier Wochen nach Operation mit der Radiotherapie beginnen. Ich glaube, es gab einen Toleranzzeitraum von bis zu sechs Wochen, und dann wären wir nahe an dieser Woche 51. Die Woche 51 hatte ich nicht genauer im Kopf.

Es gab auch eine Auswertung beim ESMO, wo gezeigt wurde, dass es jetzt keine erhebliche Verbesserung der Patient-Reported-Outcome-Measures durch die neoadjuvante Therapie gegeben hat. Aber auf der anderen Seite muss man dabei bedenken, was Herr Böke angesprochen hat, dass wir eine Therapie erstens dazugegeben haben, also eigentlich potenziell mehr Toxizität haben könnten. Aber die Toxizität ist getrieben durch die Chirurgie, durch die Radiotherapie, durch die Chemotherapie. Das sieht man auch an den häufigsten Nebenwirkungen. Die immunvermittelten Nebenwirkungen sind explizit aufgeführt worden. Die sind relevant, die muss man behandeln, aber sie befinden sich im Vergleich zu den üblichen Nebenwirkungen in einer verschwindend geringen Häufigkeit, nur im Verhältnis. Ich denke, das waren die wichtigsten Punkte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Laban. – Herr Professor Müller-Richter, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Müller-Richter (DGMKG):** Die Frage ging auch in die Richtung, wie relevant diese zweite Bildgebung vor der Chirurgie ist. Das ist für uns sehr relevant. Wir haben es jetzt schon ein paar Mal gehört, wir haben hier eine sehr heterogene Gruppe an Kopf-Hals-Karzinom-Entitäten, vom Larynx über die Mundhöhle, wie auch immer. In sich selber sind diese Tumoren auch dahin gehend heterogen, je nachdem, welchen Klon sie haben, die unterschiedlich schnell proliferieren können und natürlich profitiert nicht jeder Patient von einer neoadjuvanten Pembrolizumab-Therapie. Wir müssen die Patienten identifizieren können, die nach dieser Therapie eines anderen chirurgischen Therapieregimes bedürfen.

Das heißt, wir machen das Premiere-Staging, das ist gleich, wie es in der Studie auch war, ob diese Patienten dann zu den Neoadjuvanten gelöst werden oder die Standardtherapie bekommen. Wir müssen aber kontrollieren, ob unsere neoadjuvante Therapie erfolversprechend ist oder nicht oder ob wir dort anders chirurgisch herangehen müssen.

Noch eine kurze Anmerkung zu Real World: Es gibt deutliche Unterschiede, wenn wir uns momentan den Zeitraum vom Staging bis zu einer Operation eines solchen Patienten anschauen. Es gibt Kliniken, die das innerhalb von zwei Wochen schaffen, und es gibt Kliniken, da ist der Zeitraum deutlich länger als vier Wochen. Das heißt, wir haben das jetzt durch die Studie Gott sei Dank sehr homogenisiert und sehr genau abgebildet. Aber das sind Dinge, die in Real World mit der zweiten Bildgebung vielleicht sogar noch relevanter sind, um dem Patienten mit der neoadjuvanten Therapie noch mehr zu nutzen, weil die Kliniken dadurch angehalten oder gezwungen werden, zeitnäher zu therapieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Müller-Richter. – Herr Professor Heiland.

**Herr Prof. Dr. Dr. Heiland (DGMKG):** Ich wollte noch verstärken, was Herr Laban gesagt hat. Sie konnten diese Patientenerhebung studienbedingt nicht komplett synchron fahren, weil sie randomisiert haben und die eine Gruppe zeitnah direkt operiert wurde. Das heißt, sie haben einen Zeitpunkt präoperativ, und die anderen haben sechs Wochen eine Therapie bekommen, wo keiner von uns so richtig wusste, was passieren wird. Sprich: Geht es dem Patienten schlechter, besser oder bleibt es gleich? Die Ausgangssituation nach sechs Wochen zur OP konnte sich zum initialen Zeitpunkt deutlich verändern. Das heißt, es machte schon Sinn, dort mehrere Unterbefragungen zu haben versus der initialen. Das ist einfach protokollbedingt gewesen, dass sie mehr Zeitpunkte in dem einen als im anderen Arm hatten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Heiland. – Frau Hecker von MSD, bitte.

**Frau Hecker (MSD):** Ich würde das aufgreifen, was Herr Professor Heiland gesagt hat. Wir haben hier ein sehr innovatives, neues Therapiekonzept. Das perioperative Konzept ist bei den Kopf-Hals-Tumoren neu. Bislang gab es weder perioperative noch rein neoadjuvante Therapieoptionen. Das heißt, der bisherige Standard ist und war die adjuvante Radio- bzw. Radiochemotherapie bei den resektablen Tumoren. Dieser Standard ist entsprechend umgesetzt. Aus medizinischer Sicht, wir haben es vorhin gehört, wäre Placebo beispielsweise in der neoadjuvanten Phase unethisch gewesen, hier zu warten. Das heißt, hier durfte keine Wartezeit passieren. Das heißt, die Patienten haben direkt mit der Operation gestartet, weil wir hier ein sehr heterogenes Patientenkollektiv mit hohen Rezidivraten haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Broicher, ist Ihre Frage beantwortet?

**Herr Broicher:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Müller noch kurz zu den Erhebungszeitpunkten für die PRO, danach Herr Kranz, und dann müssen wir zum Schluss kommen.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe jetzt mitgenommen, dass in der Praxis anders als in der Studie die Zeit bis zur OP oft deutlich länger dauert. In der Studie sollte es unter vier Wochen geschehen, und das sind die Zeitpunkte, wo das IQWiG kritisiert, dass keine PRO erhoben wurden oder nur bei einem und zwei Patienten. Nach Ihrer Erfahrung, es geht nur um Morbiditätsparameter und um die Lebensqualität: Passiert etwas in der Zeit? Passiert nach Ihrer klinischen Erfahrung etwas in dieser Wartezeit auf die OP, zum Beispiel Verschlechterung der Morbidität, weil das die Zeitpunkte sind, die fehlen? Verschlechterung oder Verbesserung? Verbesserung der Lebensqualität wahrscheinlich eher nicht, das wäre ungewöhnlich, gerade wenn Sie in der Praxis oft wesentlich längere Zeiträume haben, in denen die Patienten auf die OP warten müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Professor Müller-Richter.

**Herr Prof. Dr. Dr. Müller-Richter (DGMKG):** Vielleicht ein kleines konkretes Beispiel dazu: Stellen Sie sich vor, wir haben ein Karzinom, das auf dem zahntragenden Unterkiefer sitzt und dann, ich sage einmal, verlängert Zeit hat, weiter in die Tiefe zu wachsen und wenn es bisher noch keine Infiltration des Unterkiefers hatte, dann eine Infiltration des Unterkiefers vornimmt, sodass wir statt einer lokalen Schleimhautresektion eine Kontinuitätsresektion des Unterkiefers vornehmen müssten, mit einem Transplantat von mir aus vom Wadenbein. Das ist eine deutliche Morbiditätszunahme im Vergleich zu einer Kontinuitätsresektion des Unterkiefers, weil nur die Schleimhaut entfernt werden muss und meinetwegen nur ein Radialistransplantat rekonstruiert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Böke.

**Herr Dr. Böke (DEGRO):** Ganz kurz: Die Morbidität ist sicherlich mit längeren Wartezeiten, da gibt es ein Risiko, dass die Erkrankung fortschreitet und man einen anderen operativen Ansatz angehen muss. Aber für die Lebensqualität vorneweg ist das, glaube ich, sehr schwierig. Wenn der Tumor sehr schnell wächst, kann die Lebensqualität drei Wochen später schwierig sein. Andererseits ist der Patient dann schon in Behandlung, und man kann etwas gegen die Symptomlast, die der Patient bei Präsentation hat, die wahrscheinlich vorher nicht behandelt wurde, etwas tun. Das heißt, das ist, glaube ich, nicht so trivial für diese heterogene Gruppe zu entscheiden. Man kann durchaus schon mit nicht operativen oder radioonkologischen Mitteln die Lebensqualität verbessern und das vielleicht auch sehen. Aber Kopf-Hals-Tumor-Patienten und Patient-Reported-Outcomes sind ein sehr schwieriges Thema in der klinischen Routine.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Danke schön, ja. Da können insbesondere Morbiditätsereignisse auftreten, je länger die Wartezeit, desto eher. Aber da kann etwas passieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Kranz noch einmal.

**Herr Dr. Kranz:** Ja, nur, um das aus unserer Sicht einzuordnen: Der Hauptkritikpunkt, den wir hatten, war tatsächlich, im Interventionsarm werden die PRO im besten Fall an Tag 1 erhoben. Im Vergleichsarm konnte das auch vier Wochen später noch erfolgen. Dann hat man zwischen den Armen keine vergleichbare Baselineerhebung mehr. Wir haben es gerade gehört, in diesen vier Wochen kann etwas passieren, und dann haben wir schon zu Baseline Unterschiede zwischen den Gruppen, die potenziell nicht auf Unterschiede durch die Therapiekonzepte zurückzuführen sind, sondern auf einen längeren Zeitraum zwischen Randomisierung und erster Erhebung. Das war unser Hauptkritikpunkt. Dazu haben wir leider keine Daten bekommen, die gezeigt haben, wie groß dieser Unterschied in der Erhebung zu Baseline war, auch weil es eben anklagt, das hätte man nicht anders machen können. Man hätte direkt nach Randomisierung alle zwei Wochen in beiden Armen die PRO erheben können, unabhängig davon, wo sich die Patienten gerade im Therapiekonzept befinden. Dann hätte man eine parallele Erhebung in beiden Armen gehabt. Das ist auch etwas, was die FDA im Übrigen empfiehlt, wenn man so unterschiedliche Therapiekonzepte miteinander vergleicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hecker dazu und anschließend das Schlusswort. Bitte schön, Frau Hecker.

**Frau Hecker (MSD):** Noch einmal der Hinweis: Wir haben von den PRO an der Stelle keinen Zusatznutzen abgeleitet. Aber wir sehen hier, und ich glaube, Herr Professor Laban hat es eingangs erwähnt, wir sind in einer Add-on-Therapie-Situation zum etablierten Standard. Wir haben die PRO, glaube ich, gerade besprochen, aber dafür sehen wir keine Nachteile, sehen wir als positiv zu werten, weil wir in dieser Add-on-Therapie-Konstellation sind. Dem gegenüber stehen die klinisch relevanten und signifikanten Vorteile in der Wirksamkeit in

Bezug auf unseren primären Endpunkt EFS, aber auch den statistisch signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben, und – das wurde vorhin schon angesprochen – keine neuen Sicherheitssignale wurden in der Studie gezeigt. Wir haben ein etabliertes und bereits gut bekanntes Sicherheitsprofil von Pembrolizumab. Die Kliniker kennen Pembrolizumab bereits im Head & Neck-Bereich aus dem metastasierten, rezidierten Setting. Deshalb denke ich, vom Gesamtblickwinkel definitiv ein gutes Bild von den klinischen Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hecker. – Dann gebe ich jetzt dem pU, ich nehme an, Sie machen das wieder, Frau Frénoy, die Möglichkeit, eine kurze Zusammenfassung oder ein Fazit der letzten Stunde und sieben Minuten zu ziehen. Bitte schön, Frau Frénoy.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank, Professor Hecken, und vielen Dank für diese umfangreiche und konstruktive Diskussion. Wie Sie gesagt haben, würde ich die aus unserer Sicht wichtigen Punkte noch einmal aufgreifen wollen. Ich beginne damit, noch einmal zu betonen, was wir anfangs gesagt haben, aber wichtig aus unserer Sicht ist: In diesem Anwendungsgebiet gab es seit 20 Jahren keine neue therapeutische Option für diese Patientinnen und Patienten. Der therapeutische Bedarf war hoch, und wir können jetzt dank Pembrolizumab mit der perioperativen Therapie diesen hohen medizinischen Bedarf zumindest adressieren. Wir haben von den Klinikern gehört, es ist als neuer Therapiestandard in der deutschen Versorgung angekommen, und das möchten wir betonen.

Die Studiendaten haben wir umfangreich diskutiert. Von unserer Seite ist noch einmal zu betonen, die Vorteile von Pembrolizumab zeigen sich klar und deutlich in der Studie 689 bei den wichtigsten patientenrelevanten Endpunkten OS und EFS. Der Überlebensvorteil ist zu diesem frühen Zeitpunkt schon sehr deutlich zu erkennen. Das Risiko zu versterben konnte durch die perioperative Behandlung mit Pembrolizumab um nahezu ein Drittel gegenüber der Behandlung mit der Standardtherapie reduziert werden. Das zeigt wirklich einen beträchtlichen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben.

Zum Endpunkt EFS und zur Relevanz des Endpunkts EFS haben wir ausführlich gesprochen. Wir haben von den Klinikern gehört, natürlich ist es für sie aus klinischer Sicht durchaus relevant, dass EFS zusammen mit OS ein wichtiger Endpunkt ist. Wir haben zum Beispiel von den Fernmetastasen gehört, dass es ein Ziel der Therapie ist, diese Fernmetastasen zu verhindern, und wir sehen in der Studie 689, dass diese Rate an Fernmetastasen im Pembrolizumab-Arm halbiert wird, was zeigt, dass die Patienten länger in dieser kurativen Situation verbleiben können, dank der Zunahme von Pembrolizumab. EFS ist klinisch relevant. Für das AMNOG und die Nutzenbewertung haben wir, um den methodischen Anforderungen des IQWiG zu genügen, im Dossier, in der Stellungnahme zusätzliche und umfangreiche Analysen eingereicht. Wie auch immer wir die Daten betrachten, EFS bleibt signifikant. Ich möchte noch einmal betonen, das wird durch die konsistenten Überlebensdaten eindeutig gestützt.

Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! In der Gesamtschau zeigt Pembrolizumab beträchtliche Vorteile im Gesamtüberleben und im Endpunkt Scheitern des kurativen Therapieansatzes. Dem gegenüber steht ein bekanntes und gut handhabbares Sicherheitsprofil. Das haben wir heute noch einmal bestätigt und gehört. Sehr geehrte Damen und Herren, wir bedanken uns. Ich bedanke mich im Namen unseres Teams für die gute Diskussion heute. Wir wünschen Ihnen weiterhin gute Beratungen und einen schönen Tag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Frénoy, an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten. Herr Professor Wörmann, Sie bleiben, glaube ich, weiter dabei, wenn wir mit Asciminib weitermachen. Vom Rest der Kliniker verabschiede ich mich, wünsche Ihnen noch einen schönen Tag, und wir machen in zwei

Minuten weiter. Wir sind schon elf Minuten nach der Zeit. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr