

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 20. Dezember 2016
von 11.25 Uhr bis 12.30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Frau Ebert

Herr Jungcurt

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Pfeil

Herr Dr. Schütz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Borchardt-Wagner

Frau Röhring

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Frau Reim

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Dr. Sahakyan

Herr Dr. Schulz

Frau PD Dr. Tschiesner

Frau Dr. Wendel-Schrief

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Hufschmidt

Herr Meyerhuber

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Paulides

Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmerin für die **Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Frau Dr. Serke

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Griesinger

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pathologie e. V. (DGP)**, in diesem Protokoll (**DGPath**):

Herr Prof. Dr. Büttner

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP)**, in diesem Protokoll (**DGPneu**):

Herr Prof. Dr. Blum

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.25 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Sie hören es noch. Es hallt ein bisschen. Wir hatten kleinere technische Probleme, aber wir müssen trotzdem sehen, dass wir irgendwie klarkommen.

Herzlich willkommen zur Anhörung gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V, Frühe Nutzenbewertung Keytruda, Basis Dossierbewertung IQWiG vom 10. November 2016, die Ihnen hinlänglich bekannt ist. Dazu Stellung genommen haben zum einen MSD SHARP & DOHME GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, dann die AkdÄ, dann die DGHO, dann die AIO, dann die DPG, dann die DGPB, dann Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, dann Lilly GmbH, dann Boehringer Ingelheim, dann Roche Pharma, dann Medac und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll wieder die Anwesenheit kontrollieren, damit wir Sie auch entsprechend im Protokoll aufführen können. Für MSD müssten da sein Frau Dr. Sahakyan, ja, dann Herr Dr. Schulz, ja, dann Frau Privatdozentin Dr. Tschiesner, ja, und Frau Dr. Wendel-Schrief, ja. Dann haben wir für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Frau Dr. Serke, ja, dann Herrn Dr. Paulides von der AkdÄ, ja, dann Herrn Dr. Spehn, auch wieder da, dann haben wir Frau Ebert von Boehringer, ja, dann Herrn Jungcurt von Boehringer, ja, dann Herrn Pfeil von Bristol, ja, dann Herrn Dr. Schütz von Bristol, ja, dann Herrn Professor Griesinger von der DGHO, ja, und Herrn Wörmann von der DGHO, dann Herrn Professor Büttner von der DGP, jawohl, dann Herrn Dr. Blum von der DGP, ja, und dann Herrn Borchardt-Wagner und Frau Röhring von Lilly, ja, sowie Herrn Erdmann und Frau Reim von Medac – einer? Beide, jawohl. Hat sich noch jemand versteckt, der nicht aufgerufen worden ist? – Niemand.– Doch, wer ist noch da?

Frau Hufschmidt (Roche): Die Roche Pharma AG!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Roche, Frau Hufschmidt und Herr Meyerhuber. – Siehste, stehen alle auf dem Zettel; gut aufgepasst. Dann ist der Tag gerettet, das Weihnachtsfest kann beginnen. Wir müssen aber zuvor, wie gesagt, noch die Anhörung machen.

Ich würde wieder formal den Hinweis geben, dass wir Wortprotokoll führen. Deshalb, sofern es funktioniert, das Mikrofon benutzen. Wenn es nicht funktioniert, so lange an dem Kabel ziehen, bis Sie irgendein Mikrofon haben. Sonst müssen wir dem Stenografen ins Ohr flüstern. Bitte nennen Sie Ihren Namen, entsendendes Unternehmen und Institution, bevor Sie hier eine Wortmeldung abgeben. Wir werden zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, zur Dossierbewertung einfürend Stellung zu nehmen.

Ich wäre dankbar, wenn wir im Zuge der Anhörung eben auch über die Frage sprechen könnten, welche prognostische Bedeutung die PD-L1-Expression hat und wie stabil die PD-L1-Expression während des Verlaufs der Erkrankung ist. Dann interessiert mich die Validität der PD-L1-Testung an Tumorproben mit dem gängigen PD-L1-Testverfahren in der GKV. Das sind Fragestellungen, die auch in der einen oder anderen Stellungnahme adressiert worden sind. Aber zunächst einmal besteht die Möglichkeit für den pharmazeutischen Unternehmer, einzuführen. Wer möchte das tun? – Ja, bitte schön, Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses, liebe Anwesende! Erst einmal

möchte ich kurz meine Kollegen von MSD vorstellen, die mit mir heute nach Berlin gekommen sind. Das sind zu meiner Rechten Frau Uta Tschiesner, die die Abteilung Medical Affairs Onkologie leitet; dann ganz zu meiner Linken Frau Nara Sahakyan, die HTA-Managerin ist und das System zu verantworten hat; und hier zu meiner Linken Herr Stefan Schulz, der bei uns den Bereich Market Access Onkologie leitet, und ich leite den Bereich Market Access bei MSD insgesamt.

Jeder von Ihnen hier im Raum kennt wahrscheinlich eine ihm nahestehende Person, bei der schon einmal Lungenkrebs festgestellt wurde. Das ist nicht weiter verwunderlich; denn Lungenkrebs ist sehr häufig. Dem erst kürzlich erschienenen Bericht zum Krebsgeschehen vom Robert Koch-Institut kann man folgende Fakten dazu entnehmen: Über 50.000 Menschen erkrankten im Jahr 2013 in Deutschland an Lungenkrebs, und die Tendenz ist zunehmend. Bei Frauen ist es der dritthäufigste und bei Männern der zweithäufigste Tumor. Betrachtet man die Überlebensraten, sah es bisher nicht sehr gut aus. Patienten mussten damit rechnen, nur noch sechs bis acht Monate Lebenszeit nach der Diagnosestellung zu haben.

Daran hat auch die bisher zur Verfügung stehende Chemotherapie nichts geändert. Dafür ist sie aber sehr toxisch: Der Standard war bis vor Kurzem eine kombinierte Chemotherapie mit Cisplatin. Patienten, die dieses Cisplatin erhalten, leiden sehr stark: Sie können kaum Nahrung zu sich nehmen, leiden unter einer starken Übelkeit, Erbrechen und Mundschleimhautentzündungen, ihnen fallen die Haare aus, sie sind also äußerlich stigmatisiert. Wegen der nierenschädigenden Wirkung von Cisplatin müssen sie viel Flüssigkeit erhalten. Das bedeutet einen mehrstündigen Aufenthalt in der Praxis oder in der Klinik, in der die Therapie durchgeführt wird.

Einige Patienten entwickeln quälende periphere Polyneuropathien, die irreversibel sind. Das bedeutet für die Patienten erhebliche Einschränkungen in ihrem täglichen Leben. Sie können sich nicht mehr alleine anziehen, die täglichen Verrichtungen nicht mehr bewältigen, und auch der Schlaf ist sehr stark gestört. Diese Aufzählung ließe sich noch länger fortsetzen. Doch heute geht es darum, den Patienten nachhaltig mit Keytruda zu helfen.

Wir freuen uns, dass das IQWiG den in unserem Dossier dargelegten Zusatznutzen von Pembrolizumab bestätigt hat. Das IQWiG bescheinigt unserem Produkt einen beträchtlichen Zusatznutzen. Dieser beruht auf Reduzierung des Sterberisikos, Reduzierung schwerwiegender Symptome und der Reduzierung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Wir betrachten dies als erheblichen Zusatznutzen für die Patienten. In der entsprechenden Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung heißt es unter § 5 Abs. 7:

Ein erheblicher Zusatznutzen liegt vor, wenn eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens im Sinne von § 2 Abs. 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Dies ist mit der Reduzierung von schwerwiegenden Symptomen um 50 Prozent und der Reduzierung schwerwiegender Nebenwirkungen um 46 Prozent gegeben. Das sind für die Patienten ausschlaggebende Faktoren.

Daher beantragen wir aufgrund der Summe aller Eigenschaften und aller Dimensionen für Keytruda in der Zweitlinientherapie des Lungenkrebses einen sich insgesamt ergebenden Zusatznutzen. –Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank für diese Einleitung. Ich schaue einmal in die Runde. Fragen? – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe jetzt einmal Fragen an die Deutsche Gesellschaft für Pathologie, und zwar geht es um den prädiktiven Wert der PD-L1-Expression. Sie haben hier dargelegt, dass, abweichend von der früheren Bewertung, jetzt hier im Jahre 2017 im Rahmen der Harmonierungsstudie ein deutschlandweiter Zugang zu zertifizierten, reproduzierbaren PD-L1-Tests zu erwarten wäre. Korrigieren Sie mich, wenn das so nicht wiedergegeben ist.

Meine Frage ist – das ist sozusagen das, was Sie für die Zukunft erwarten –: Wie ist es im Moment? Sind denn insofern, als wir ja in den Studien, die nach PD-L1 differenziert haben oder nicht und auf deren Grundlage auch Zulassungen erteilt wurden, nach PD-L1 differenziert oder nicht, die Testverfahren, die da eingesetzt wurden, in dem Indikationsgebiet überhaupt vergleichbar? Ich frage, weil Sie dazu auch eine Veröffentlichung gemacht haben, wonach ich es so verstanden habe, dass es da erhebliche Unterschiede gab.

Dann habe ich noch eine zweite Frage; aber das kommt danach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte das machen? – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Büttner (DGPath): Wir haben komplett die Varianz überprüft. Ansonsten gab es in verschiedenen Studien unterschiedliche Schwellenwerte. Da werden unterschiedliche Testverfahren ... (akustisch unverständlich). Eine große Unklarheit war, welcher Schwellenwert denn eingesetzt werden kann. Deswegen haben wir alle Testverfahren miteinander verglichen, und zwar in einer Stufe 1, der sogenannten Inter-Observer-Konkordanz. Da bekommt man unterschiedliche Perioden zu dem gleichen Ergebnis. In einer zweiten Stufe ist auch die sogenannte Inter-Lab-Varianz; das heißt, wenn zwei unterschiedliche Labore testen und sozusagen dieselben ... (akustisch unverständlich). Die Antwort ist ganz klar: Es gibt einen Teil des Verfahrens ... (akustisch unverständlich) ... verfügbar 22C3, 28-8 und von Roche den ... (akustisch unverständlich) SP263 ... (akustisch unverständlich), vergleichbar mit einem ... (akustisch unverständlich) kommen. Insbesondere, wenn es jetzt hier um den Schwellenwert 1 Prozent geht, kommen wir da zu Kappa-Werten von 0,8, die die ... (akustisch unverständlich)

Wir haben daraufhin in einem dritten Verfahren die Testungen sozusagen in Zertifizierung pathologischer Labore in Deutschland vergeben ... (akustisch unverständlich). Das sind externe Ringversuche. Das heißt, nach den Probennahmen wird dann ein Ringversuch gemacht, den jetzt in der ersten Runde mit Stand von heute ganz aktuell 69 Labore bestanden haben; das heißt, wir haben mit Datum von heute 69 zertifizierte Labore in Deutschland mit zertifizierten Testverfahren. ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Nachfrage bitte, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, das habe ich jetzt verstanden. Also, für die Zukunft kann man erwarten, dass man sozusagen vergleichbare Ergebnisse bekommt, die auch entsprechend valide sind. Meine Frage war eigentlich, dass bei den Studien, die wir hier betrachten, bei den Checkpoints, die vorliegen, oder auch die von Nivolumab – ich kann es ja einmal nennen – ja noch nicht vergleichbare Tests verwendet wurden, wenn ich das richtig verstanden habe. Das heißt, die Ergebnisse, die man aus den Studien hat, wo man sagt, da ist ein Cut-off vielleicht bei 1 Prozent, bei 5 Prozent, bei 50 Prozent sinnvoll, wären nicht vergleichbar oder nicht übertragbar auf das, was ich nachher bei neuen Patienten teste.

Es geht also einfach darum, ob das, was ich den Studien bezüglich der PD-L1-Expression entnehme, valide genug und sowohl untereinander als auch mit den neuen Verfahren vergleichbar ist. Sonst kann ich ja nicht die Übertragung machen. Wenn ich sage, da profitieren beispielsweise nur Patienten mit einer PD-L1-Expression von über 50 Prozent und ich kann die jetzt sauber vergleichbar und valide messen, aber hinsichtlich der Datenbasis, auf der diese Differenzierung beruht, wurden keine vergleichbaren Messverfahren verwendet, sondern sehr unterschiedliche, dann würde ich sagen, es ist schwer, auch wenn jetzt neue Testverfahren zur Verfügung stehen, da eine Entscheidung zu treffen. Das war meine Frage, also danach, wie Sie das in den zugrunde liegenden Studien beurteilen. Vielleicht noch eine ganz kurze ergänzende Frage zum prädiktiven Wert: Wir haben hier ja sowohl Plattenepithelkarzinome als auch Nichtplattenepithelkarzinome. Sehen Sie den prädiktiven Wert ähnlich, den PD-L1-Status, oder gibt es da Unterschiede?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Wieder Sie. Sie sind Herr Professor Büttner? Es ist nur für das Protokoll. – Jawohl. Bitte, Herr Professor Büttner.

Herr Prof. Dr. Büttner (DGPath): Es geht hier um den Zusatznutzen des Medikaments Pembrolizumab. Diese Studie zu Pembrolizumab ... (akustisch unverständlich) und die verwendeten Testverfahren ... (akustisch unverständlich) dort verwendeten Schwellenwerten nicht ... (akustisch unverständlich). Er ist nach unserem Konsens und Konkordanzergebnissen mit hoher ... (akustisch unverständlich) 0,8 Prozent in den Kappa-Werten ... (akustisch unverständlich)

Darüber hinaus haben wir aber auch die Frage beantwortet: Was passiert dann, wenn ein Pathologe nicht die in dieser Studie verwendeten Tests 22C3 benutzt? In Amerika weiß man das, weil die FDA zwingend ein Compendium ... (akustisch unverständlich) Da muss ich jetzt sagen, ziemlich genau ... (akustisch unverständlich); aber sie haben keinen, sodass die EMA keinen einzelnen Test als Compendium zulässt, sondern insgesamt ein geeignetes Testverfahren. Deswegen haben wir auch die Frage untersucht, was denn passiert, wenn ich andere Testverfahren verwende. Unsere Werte zeigen, dass die drei Testverfahren 22C3, 28-8 und SP263 bei beiden potenziellen Anbietern vergleichbar waren.

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

Frau Dr. Müller: Zum Plattenepithel und Nichtplattenepithel histologische Subtypen?

Herr Prof. Dr. Büttner (DGPath): ... (akustisch unverständlich) Die werden auch identisch ausgewertet, mit dem sogenannten Proportion Score, mit Prozentzahl oder Prozentsatz. Das ist ... (akustisch unverständlich)

Frau Dr. Müller: Aber ich habe eine Veröffentlichung, an der Sie als Senior Author beteiligt waren, so verstanden, dass Sie gesagt haben, dass der PD-L1-Status für das Plattenepithelkarzinom keinen prädiktiven Wert habe. Habe ich das dann falsch verstanden?

Herr Prof. Dr. Büttner (DGPath): Das bezieht sich auf die Zulassung von Nivolumab, –

Frau Dr. Müller: Aha.

Herr Prof. Dr. Büttner (DGPath): – bei der die ganz negativen in einer kleinen ... (akustisch unverständlich)

(Unruhe)

... (akustisch unverständlich) in Europa eine Zulassung ... (akustisch unverständlich) Die Daten, die sie jetzt vorgelegt hat, ist eine Zulassung von Pembrolizumab. ... (akustisch unverständlich) ist eine verbesserte – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das müssen wir rekonstruieren für das Protokoll.

(Stenograf: Mal gucken, vielleicht haben wir Glück, dass die Tonaufzeichnung da oben so gut ist, dass wir – – Zuruf: Die Strippe ist nicht länger, da können wir nichts machen!)

– Ja, okay. Weitere Fragen? – Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Herr Professor Büttner, ich danke. Ich hoffe, die Stimme hält noch ein bisschen. Sie hatten auch einen Test dazwischen, den Ventana-SP142, wo Sie gesagt haben, der hatte nicht so gute Ergebnisse. Können Sie uns noch einmal helfen? Sind eigentlich diese Teste als Medizinprodukt zertifiziert in Europa?

Und das Zweite: Ich finde es immer wirklich sehr lobenswert, wie die Deutsche Gesellschaft sich da um die Qualität bemüht. Aber ist es ausgeschlossen, dass in Deutschland zulasten der GKV ein nicht zertifiziertes Institut abrechnet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Büttner.

Herr Prof. Dr. Büttner (DGPath): Können Sie die Frage noch einmal nennen?

Frau Dr. Grell: Ich wollte wissen, ob die Teste als Medizinprodukt zertifiziert sind. Sie hatten ja gesagt, es sind kommerzielle Hersteller.

Herr Prof. Dr. Büttner (DGPath): Der Test 22C3 ist ein ... (akustisch unverständlich) Diagnostikum und wurde in Europa als geeignetes Testverfahren ... (akustisch unverständlich) eingesetzt werden. Vier Testverfahren sind als 22C3 ... (akustisch unverständlich)

Sie sprechen das Thema an: Kann jemand, der nicht zertifiziert ist, trotzdem in der GKV abrechnen? Es ist im Prinzip so: Wir würden da auch gern einen Schritt weiter gehen, so wie das in der Studie in ... (akustisch unverständlich) gemacht wird, zwingende ... (akustisch unverständlich) Es ist allerdings so: Wir haben zunehmend mehr Testpatienten in zertifizierten onkologischen Zentren behandelt, etwa im Darmzentrum bei Dickdarmkarzinompatienten ... (akustisch unverständlich) sowie in Brustzentren. Das heißt, dort wird geprüft, bei der Zertifizierung und bei jeder Rezertifizierung, ob der diagnostisch entscheidende Pathologe dann auch mit dem Risiko erfolgreich besteht. Da müssen ... (akustisch unverständlich) vorliegen. ... (akustisch unverständlich) Ich gehe davon aus, dass innerhalb kürzester Zeit alle ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Vielleicht kann mir Herr Professor Griesinger da helfen. Wie viele Patienten werden denn mit Lungenkarzinom außerhalb dieser zertifizierten Zentren behandelt, so ungefähr?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Wir rechnen etwa mit 30 Prozent, nachdem die zertifizierten Zentren, derzeit Lungenkrebszentren ... (akustisch unverständlich) kein Patient derzeit behandelt werden würde, aber auch, dass zwei Drittel der Patienten außerhalb sind, die da behandelt werden. Es ist so,

dass wir momentan eine große Register-Initiative gestartet haben, die es seit einem Jahr gibt; sie nennt sich CRISP. Sie sieht vor, dass nur zertifizierte Pathologen, die auch die entsprechenden Seminare besucht haben und auch PD-L1-Testung, die übrigens jetzt in 2016 bereits bei 30 Prozent aller Patienten durchgeführt worden ist, obwohl es noch keine Medikamente gab, wie das ... (akustisch unverständlich) Da sehen Sie, wie schnell das geht mit dem Aufkommen. Selbstverständlich würden wir uns auch sehr wünschen, dass nur zertifizierte, ringzertifizierte Zentren mit einer externen Qualitätskontrolle Pathologie die Tests abrechnen dürfen. Übrigens wird in der neuen S3-Leitlinie, die jetzt hoffentlich demnächst publiziert werden wird, jetzt eindeutig stehen, dass sämtliche molekularen Verfahren, natürlich auch die PD-L1-Testung, in einem externen, unabhängigen Qualitätssicherungsverfahren überprüft werden sollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Ja, es ist erschreckend: 70 Prozent außerhalb. Ich überlege, ob man da nicht bei der qualitätsgesicherten Anwendung etwas hineinschreiben kann; denn die Hoffnung stirbt zuletzt, das ist doch klar. – Weitere Fragen? – Frau Teupen, bitte; und dann Frau Müller.

Frau Teupen: Ja, vielen Dank. Ich habe Fragen zu den Lebensqualitätsdaten. Da gab es ja keine Unterschiede im Behandlungsarm. Jetzt noch einmal eine Frage zu den Vorteilen, die Sie haben. Müsste man die Aspekte der Verschlechterung von Symptomen wie zum Beispiel Polyneuropathie und Mundschmerzen nicht eher der Chemotherapie bzw. Docetaxel zuordnen? Das ist eine Frage, die auch in den Stellungnahmen damals kam. Vielleicht können Sie kurz etwas dazu ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Das macht Herr Schulz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schulz, bitte schön.

Herr Dr. Schulz (MSD): Danke, Frau Teupen. – Wir haben in der Stellungnahme, die Sie schon ansprachen, dazu auch etwas geschrieben. Grundsätzlich geht es um die Einordnung der Mundschmerzen oder auch der peripheren Polyneuropathie als schwerwiegend. Das Deutsche Krebsforschungszentrum schreibt dazu, dass es durchaus schwerwiegend sein kann in der Ausprägung. Die Symptome reichen ja von Kribbeln bis hin zu schmerzhaften Polyneuropathien in den Gliedmaßen, sodass auch alltägliche Verrichtungen zum Teil nicht mehr gemacht werden können. Dass die EMA auch die Polyneuropathien unter „important medical events“ listet, ist ein weiterer Hinweis auf die schwerwiegende Symptomatik oder Nebenwirkungen, je nachdem, wie man es hier sieht. Bei den Mundschmerzen ist es ganz ähnlich, dass das auch bis hin zur Verweigerung der Nahrungsaufnahme oder Unmöglichkeit der Nahrungsaufnahme gehen kann. Insofern würden wir beides als schwerwiegend einordnen, auch wegen der meist irreversiblen Schädigungen bei Polyneuropathie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Teupen.

Frau Teupen: Sie hatten vorhin im Statement auch gesagt, dass es zum Beispiel auch ein Vorteil ist, dass Alopezie bei Pembrolizumab nicht auftritt. Meine Frage war ja, ob das nicht auch eher durch die Chemotherapie hervorgerufene Symptome sind. Also, ob schwer oder nicht, ist keine Frage.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Geht es jetzt um die Klassifizierung, Frau Teupen, also darum, ob es als Symptom oder Nebenwirkung klassifiziert ist, oder geht es Ihnen um den Unterschied der Chemotherapie zu Pembrolizumab? Das ist mir momentan nicht so ganz klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen, präzisieren Sie.

Frau Teupen: Die Frage ist: Ist es ein Vorteil durch das Arzneimittel oder der Nachteil von Docetaxel, der eigentlich dadurch überlagert wird? Das war einfach nur so – – Bei der Alopezie, haben Sie ja vorhin gesagt, tritt dann – –

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Wir haben im Dossier dazu dargestellt, dass es auch ein bisschen zu Pembrolizumab Effekte sind, und es ist nicht vom Docetaxel-Arm ... (akustisch unverständlich). Das Material genau für diese Analyse ... (akustisch unverständlich), wie wir dargestellt haben, dass es zugunsten von Pembrolizumab Effekte ... (akustisch unverständlich) sich aufgrund der ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Die Alopezie ist die klare Nebenwirkung der Docetaxel-Chemotherapie, die Polyneuropathie auch und die Mukositis im Mund ebenfalls. Das gehört in die Toxizität, das gehört zu den SUEs oder zu UEs, je nachdem. Es ist aber in Ihrem Dossier in der Zusammenfassung auf Seite 165 auch die Krankheitssymptomatik genannt worden. Alopezie ist nicht Krankheitssymptomatik, Alopezie ist eine Gott sei Dank reversible Nebenwirkung, und auch die Polyneuropathie ist keine Krankheitssymptomatik. Es ist also falsch, wenn das der Fragebogen so einbezieht. Da haben wir nämlich einmal die ... (akustisch unverständlich) Akzente. Man unterscheidet zwei Kategorien: das sind die Symptome, die die Patienten belasten, und die Erkrankung, ... (akustisch unverständlich), Husten, Schmerzen, Bluthusten, Fatigue diese Dinge. Dann gibt es abgetrennt davon andere Items – das ist nachzulesen –, und diese Therapietoxizität wird hier eigentlich im falschen Kapitel genannt; denn die Therapietoxizität ist bei den PROs genannt.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ich verstehe jetzt Ihre Frage besser. Ich glaube, das liegt an der Systematik, die von uns gefordert wird. – Frau Sahakyan wird weiter antworten.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Wir haben das sehr detailliert erhoben und dazu die krankheitstypischen ... (akustisch unverständlich), und sie wurden der Krankheitssymptomatik zugeordnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, erzählen Sie uns, ob Sie dieser Einordnung folgen.

Frau Dr. Wieseler: Ja, vielen Dank. – Ich kann die Ausführungen von Herrn Spehn nur unterstützen. Es ist richtig, dass in diesem EORTC-Fragebogen auch Nebenwirkungen – im Grunde genommen Therapienebenwirkungen, Therapiefolgen – erfasst werden. Das liegt in der Systematik dieses Fragebogens. Wir selbst würden jetzt primär nicht so weit gehen, die einzelnen Fragen, die einzelnen Komponenten dieses Fragebogens auseinanderzuziehen und sie den Nebenwirkungen und der Symptomatik zuzuordnen. Wir lassen sie so, wie der Fragebogen entwickelt wurde, in der Gesamtheit da stehen, schauen uns dann aber an, ob wir die Effekte, die wir in diesem Fragebogen sehen, so auch in den Nebenwirkungen sehen, um diese Problematik dann in der Gesamtabwägung zu berücksichtigen. Hier ist es in der Tat auch so, dass wir die Effekte, die eher Nebenwirkungen darstellen und die wir in diesem Symptomfragebogen sehen, genauso auch in den Terms aus der UE-Erfassung abgebildet finden. Also, wir haben die Effekte ja beim Mundschmerz, bei der Neuropathie und der Alopezie, und bei den Nebenwirkungen sehen wir im Grunde genommen parallel dazu Effekte bei den Gastrointestinalerkrankungen, im Nervensystem und bei dem SOC-Haut- und Unterhautzellgewebe.

Da können wir diese Nebenwirkungen einordnen. Wir haben also parallele Effekte in dem Fragebogen und in der UE-Erhebung.

Wenn wir dann in unserem Bericht die verschiedenen Effekte darstellen und in die Abwägung gehen, ist es nicht so, dass wir das sozusagen zweimal als Vorteil zählen, sondern wir schauen uns die Gesamtheit der Effekte an, ordnen diese in der Symptomskala abgebildeten Nebenwirkungen parallel mit den in der UE-Erhebung identifizierten Nebenwirkungen zu und gehen in eine Gesamtabwägung. Das ist im Moment unser Umgang mit dem Fragebogen, einfach deshalb, weil der Fragebogen, so wie er entwickelt wurde, tatsächlich eine parallele Erhebung von Nebenwirkungen und Krankheits-symptomatik vornimmt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist nicht das erste Mal, dass wir das diskutieren. Das ist so mittelfristig, wie wir über eine offene Teilung reden: Patient reported Outcome Krankheit, Patient reported Outcome Nebenwirkungen, wobei eben dieser sequenzielle Bruch auch nicht gut genug validiert ist, als erhebliche Patientenströme eingegangen sind ... (akustisch unverständlich) Das ist für uns aber trotzdem ein kritischer Punkt. Wir haben es bei der AMVSG-Anhörung gesagt, dass es um die natürlichen Wirkstoffe geht, und die Diskussion erwähnt, ob natürliche Wirkstoffe auch evaluiert werden müssen. Docetaxel ist eigentlich ein natürlicher Wirkstoff; Taxus, die Eibe, ist eines der größten Giftzeuge, das wir haben. Insofern sind wir schon dankbar, wenn Pembrolizumab von den Nebenwirkungen her erheblich weniger von diesen Nebenwirkungen bietet, selbst wenn es gar nicht wirksamer wäre, was es obendrein noch ist. Ich merke es ja bei den Patienten: Es sind Weltenunterschiede. Wir sehen natürlich auch Patienten, denen wir wahrscheinlich in Zukunft gar kein Docetaxel mehr geben werden, weil sie wirklich anderes ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Also, dieser Bewertung der Giftigkeit schließe ich mich nicht an. Ich habe ja einmal eine andere Chemotherapie hier als Rattengift bezeichnet. Sie wissen, dass mich das wochen- und monatelang verfolgt hat. Deshalb äußere ich mich überhaupt nicht zu solchen Dingen. Das war Ihre Aussage, Herr Wörmann, der ich aber eine gewisse Sympathie entgegenbringe, klammheimlich. – Frau Müller und dann Frau Grell.

Frau Dr. Müller: Ich hätte eine Frage an den pU zu den Lebensqualitätspunkten. Das wurde ja eben schon einmal kurz von Frau Teupen thematisiert. Ich frage noch einmal: Da gab es ja bei den Rücklaufquoten bereits zu Beginn der Studie ganz große Unterschiede. Im Comparator-Arm fehlten dreimal so viele Bögen wie im Pembrolizumab-Arm, und ein ähnlicher Unterschied und auch in eine ähnliche Richtung zeigte sich das ja auch beim ECOG EQ-5D bei der visuellen Analogskala für den Gesundheitszustand. Da wurde es aus diesem Grund vom IQWiG nicht einmal herangezogen, weil der Unterschied sogar über 15 Prozent ausgemacht hat.

Zum einen: Könnten Sie kurz etwas dazu sagen, wie Sie sich das erklären? Im Studienverlauf könnte man sich das ja vorstellen, wenn sozusagen Patienten mehr abrechnen oder keine Lebensqualitätsbögen mehr ausfüllen, weil es ihnen so schlecht geht. Aber warum gab es zu Beginn einen großen systematischen Unterschied? – Danach hätte ich noch eine Frage zur Safety, aber an die Fachgesellschaft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Sie sprechen einen sehr wichtigen Punkt an, Frau Müller. Wir müssen uns immer vergegenwärtigen, dass eine solche Studie bei sehr schwerkranken Patienten ge-

macht wurde, von denen dann natürlich auch einige innerhalb der Studienlaufzeit versterben. Das ist durchaus auch problematisch. Aber im Detail kann darauf die Kollegin Sahakyan noch einmal eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Das ist richtig. Wir haben im Docetaxel-Arm ungefähr 70 Prozent des Rücklaufs offen, und im Pembrolizumab-Arm waren es über 70 Prozent, also ... (akustisch unverständlich) über die gesamte Studie um die 70 Prozent. Deswegen haben wir die eingehenden Analysen vor dem Dossier auch dargestellt, wie über den gesamten Beobachtungszeitraum untersucht wurde. Hier wurden leider die Rücklaufquoten zu Woche zwölf auch nicht erreicht. Wir geben uns Mühe ... (akustisch unverständlich), also höhere Rücklaufquoten zu erzielen. Es ist uns bewusst, dass diese Daten, die Lebensqualitätsdaten, für die Nutzenbewertung und für die Ausweisung des Zusatznutzens sehr wichtig sind, und wir bemühen uns, ... (akustisch unverständlich) für immer Indikation höhere Rücklaufquoten zu erzielen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich glaube, da gab es ein bisschen Missverständnis. Ich meinte jetzt nicht die Rücklaufquoten im Verlauf der Studie – das haben wir ja häufiger –, sondern bereits zu Beginn: Bereits zu Beginn fehlten im Comparator-Arm, wenn ich das richtig verstanden habe, ungefähr dreimal so viele Bögen, zumindest Lebensqualitätsbögen, wie im investigativen Arm. Ich sage einmal: Für den QLQ-C30, Pembrolizumab, fehlten 7,6 Prozent, im Docetaxel-Arm fehlten 20,4 Prozent, für QLQ-LC13 fehlten 7,3 Prozent im Pembrolizumab-Arm und im Docetaxel-Arm 21 Prozent, und dies bereits zu Beginn. Das habe ich nicht verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Das ist richtig. Für das Placebo wird gleich zu Studienbeginn nicht erreicht. Deswegen haben wir und hat auch das IQWiG diese Daten als nicht auswertbar eingestuft. Für den LC13- und den C30-Fragebogen waren die Unterschiede zwischen beiden Behandlungsarmen unter 15 Prozent; deswegen konnte man diese Daten als relevant für die primäre Nutzenbewertung betrachten. Das IQWiG hat ... (akustisch unverständlich) für die Zusatznutzenaussage ... (akustisch unverständlich), weil so viele Daten fehlten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller fragt aber nach der Ratio.

Frau Dr. Müller: Ich frage nach dem Warum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie kann man das erklären?

Frau Dr. Müller: Es war bei QLQ knapp unter 15 Prozent, bei der VAS war es darüber. Das wurde nicht herangezogen. Aber warum gab es solche Unterschiede in den Armen? Das ist einfach ein Fragezeichen, was da gegeben ist. Ich zweifle nicht an, dass man die Daten trotzdem für die Lebensqualität heranziehen kann. Aber warum? Ich verstehe es nicht.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Es geht darum, wie man im Dossier alle Daten ... (akustisch unverständlich) Es gibt Tabellen, die ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Wieseler ergänzend.

Frau Dr. Wieseler: Ich glaube, da hat eine Rolle gespielt, dass es in dieser offenen Studie in dem Docetaxel-Arm ganz am Anfang relativ häufig zum Studienabbruch kam.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Ach so, ja.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Das war erschöpfend. – Dann hätte ich noch eine Frage an die Fachgesellschaft, wenn das möglich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, bitte schön!

Frau Dr. Müller: In der Studie sehen wir für Pembrolizumab fast flächendeckend Safety-Vorteile bis auf die Autoimmunnebenwirkungen, die ja für diese Wirkstoffgruppe bekannt sind und in den Checkpoint-Inhibitoren auftreten. Meine Frage ist: Wie sind Ihre klinischen Erfahrungen damit, insbesondere Arme der Therapierbarkeit dieser Autoimmunnebenwirkungen, Dauer der Nebenwirkungen und Reversibilität, und vielleicht, weil das von der AkdÄ auch noch thematisiert wurde, wann sie typischerweise auftreten, also eher später oder eher früher? Vielleicht noch als letzte Frage: Wegen autoimmuner Nebenwirkungen muss ja die Therapie häufig unterbrochen werden, wenn ich richtig informiert bin. Wie sind die Auswirkungen auf die Wirksamkeit? Das wird ja, glaube ich, auch kontrovers diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Griesinger, dann die AkdÄ.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Was die Wirksamkeit angeht, gibt es keine systematischen Daten. Aber die Daten, die vorliegen, besagen zumindest, dass auch dann, wenn man wegen autoimmunen Nebenwirkungen behandeln muss –in der Regel ist es ja dann mit Cortison oder bei Colitis mit Rituximab –, die Effektivität der Substanzen nicht beeinträchtigt wird. Was das Auftreten angeht, gibt es Schemata, die sich im Wesentlichen auf das Ipilimumab beziehen. Auch bei den PD-L1-Inhibitoren gibt es Nebenwirkungen, die relativ schnell auftreten können, innerhalb von wenigen Wochen. Es gibt aber auch späte Nebenwirkungen, sodass auch bis zu einem Jahr nach Absetzen des Medikaments Nebenwirkungen auftreten können.

Aus der klinischen Erfahrung: Wir haben jetzt bei uns am Zentrum – ich selber vertrete etwa 80 Patienten – mit Nivolumab oder auch ... (akustisch unverständlich) mit Pembrolizumab behandelt. Man muss sagen, bis dato sind die Nebenwirkungen selten. Die Nebenwirkungen, die auftreten, betreffen im Wesentlichen die Schilddrüse. Das sind die endokrinen Nebenwirkungen Hyperthyreose oder Hypothyreose. Sie kann man gut screenen und auch sehr gut behandeln.

Was zudem auffällt, sind die Koliden. Sie sind teilweise so, dass der Patient dann eben auch entsprechend immunsuppressiv behandelt werden muss und einige wenige Patienten halt stationär für eine entsprechende Flüssigkeitsbehandlung und gegebenenfalls auch für eine Infliximab-Therapie aufgenommen werden müssen. Das sind aber einige wenige Patienten. Jeder von uns, der mehr Patienten behandelt, wird schon auch einmal schwere Nebenwirkungen, die zum Teil dann auch andere Organsysteme betreffen, behandelt haben, in der Regel aber mit einer Mono-Anti-PD-1-Therapie oder demnächst PD-L1-Therapie. Da sind die Nebenwirkungen gering, insbesondere was auch Nebenwirkungen gegenüber der Chemotherapie angeht.

Jetzt noch ganz kurz zu den Autoimmungeschichten: Es ist ja jetzt nicht so, dass wir einen Strauß an superwirksamen Medikamenten bei Lungenkarzinomen hätten. Vielmehr sind wir da, selbst jetzt mit der Immuntherapie, ja immer noch ziemlich limitiert. Insofern gibt es bei den Melanomexperten erste Erfahrungen, was passiert, wenn ich Anti-PD-1-Inhibitoren auch bei Vorliegen einer Autoimmuner-

krankung einsetze. Hier werden eben auch Erfahrungen mit ... (akustisch unverständlich). Das ist natürlich dann eigentlich nicht in Studien abgesichert, aber in der Regel geht das auch erstaunlich gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es Ergänzungen, weil die AkdÄ noch angesprochen war? – Dann habe ich noch Herrn Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Keine wesentliche Ergänzung: Diese Immunphänomene sind ... (akustisch unverständlich), können man aber bei der Pneumonitis eben auch einmal fatal verlaufen. Neu sind auch Karditiden, die fatal verlaufen können. In der Studie jetzt zu Pembrolizumab ... (akustisch unverständlich) kam es im Pembrolizumab-Arm ja auch zu zwei Todesfällen eben durch immunvermittelte Pneumonitis. Das ist die wichtigste Nebenwirkung bzw. Erkrankung nach Häufigkeit und Besatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Blum, dann Herr Wörmann und dann Frau Tschiesner.

Herr Dr. Blum (DGPneu): Wir haben bei uns am Zentrum die Arztdaten ausgewertet, 82 Patienten. Die häufigste Nebenwirkung war Pneumonitis in sechs Fällen, fünf davon waren schwerwiegend. Wir haben keinen einzigen Todesfall. Die andere schwerwiegende Nebenwirkung war an sich sehr selten, eine ZNS-Nebenwirkung, wozu es ... (akustisch unverständlich) Informationen gab, die sich dann aber auch durch die Cortison-Therapie zurückgebildet hat. Wir haben bei zwei Patienten auch Schilddrüsennebenwirkungen, Hyperthyreosen und Hypothyreosen, die sich gut handeln lassen. In Summe konnten wir bis auf die schweren Karditiden und eben das ZNS- ... (akustisch unverständlich) auch alle ... (akustisch unverständlich) behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann und Frau Tschiesner.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist ja fast die ganze Charité hier im Raum. Es ist offensichtlich eine Lernkurve. Wir behandeln unser Kollektiv, was ... (akustisch unverständlich) Dadurch sind auch die Todesfälle jetzt nicht mehr da. ... (akustisch unverständlich) Diese Nebenwirkungen ... (akustisch unverständlich) vom Behandlungskonzept ... (akustisch unverständlich) ist deutlich unterschiedlich, Fatigue ist schon etwas, was die Patienten sehen, wenn das so ist. Es ist deutlich unterschiedlich; es ist das, was wir in der letzten Woche, wo wir entschieden haben, die Kombinationstherapie mit Ipilimumab ... (akustisch unverständlich). Es ist eine andere Art der Nebenwirkungsspektren und auch der Häufigkeit der SUEs; das sehen wir deutlich häufiger hier auf Station. Das sind ... (akustisch unverständlich)

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

Frau PD Dr. Tschiesner (MSD): Zum Ersten möchte ich die Punkte von Frau Wieseler mit den Daten aus unserem Studienprogramm stützen. Wir sehen im Gesamtstudienprogramm, dass die autoimmunen Nebenwirkungen im Bereich Hepatitis oder Hyperthyreose nach etwa 1,5 Monaten auftreten und ein bis zwei Monate dauern, während die Pneumonitis, die Hypothyreose als die häufigste und die Colitis nach etwa 3,5 Monaten auftreten und dann im Median etwa ein bis zwei Monaten dauern.

Zum Zweiten würde ich gerne auf den Punkt von der AkdÄ zu den beiden Todesfällen eingehen. Es stimmt, wir haben in der KEYNOTE-010-Studie Daten, zwei Todesfälle im Pembrolizumab-Arm bei immunvermittelten Nebenwirkungen. In sehr ähnlicher Weise haben wir aber auch zwei Patienten, die leider verstorben sind, im Docetaxel-Arm, exakt die gleiche Anzahl, wieder zwei, die immunvermittelte Nebenwirkungen hatten und verstorben sind. Das sind sehr tragische Fälle. Ich denke, es liegt hier

einfach an der Gesamtkonstellation der Patienten; es ist eine wirkliche Lebensendsituation, ein schweres Tumorstadium. Wenn Sie in die Patientencharakteristika der KEYNOTE-010-Studie gucken, sehen Sie über 90 Prozent der Patienten in Stadium IV, was prognostisch das schlechteste ist; Sie sehen zu nur 40 Prozent Patienten in der Zweitliniensituation und zu 30 Prozent Patienten, die in einer Dritt- oder Viert- oder weiteren Linie waren. Diese Patienten sind prognostisch schlechter, auch im Hinblick auf die Metastasen. Die Tumormetastasierung im zentralen Nervensystem ist eher höher. Ich denke, dass das zum Teil eben auch der Patientenpopulation geschuldet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir Frau Dr. Grell, Herrn Müller und Frau Müller.

Frau Dr. Grell: Ich wollte auf die Subgruppenbildung bei der Expression zurückkommen. Das ist ja doch ein Rieseneffekt bei Patienten, die zu 50 Prozent und höher eine PD-L1-Expression hatten. In den USA haben Sie ja die First-Line-Zulassung auch für Patienten, die eine PD-L1-Expression von 50 Prozent und höher haben. Da stellt sich also angesichts dieses wirklich sehr großen Effektes in dieser Subgruppe durchaus die Frage, ob man nur diese Patienten behandeln sollte oder nicht. Vielleicht könnten wir uns der Frage auch über – – Die zusätzliche mich bewegende Frage ist: Welche Erkenntnisse haben wir eigentlich heute zu diesem Biomarker, zur intraindividuellen Varianz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu was sagen? – Ja, bitte schön.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Die Subgruppe PD-L1 ... (akustisch unverständlich),
(Unruhe)

die in unserer Studie untersucht wird, ... (akustisch unverständlich) sehr schwache Expression, und auch die schwache ... (akustisch unverständlich) sehen wir, wenn auch nur ... (akustisch unverständlich) bei Pembrolizumab. Das sieht man an der Ansprechdauer – gibt man Pembrolizumab, verdoppelt sich die Ansprechdauer –, und das sieht man auch an einigen Lebenszeitgruppen, die im späteren Verlaufsarm dichter ... (akustisch unverständlich) Da sieht man schon, dass es einen großen Behandlungseffekt für schwache PD-L1-Expression gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Büttner, Sie hatten sich gemeldet. – Entschuldigung. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Büttner (DGPath): Die KEYNOTE-010-Studie zeigt sehr schön die Bedeutung des Biomarkers über verschiedene Schwellenwerte hinweg. Es ist ganz eindeutig, dass an einigen Stellen ... (akustisch unverständlich) ein Ansprechen da ist, neben den Lebensqualitätsdaten. ... (akustisch unverständlich) Pembrolizumab. Die Merkmale, die Sie ansprechen, sind natürlich auch sehr wichtig: Wie stabil ist der Biomarker? Welche Zeiten in ... (akustisch unverständlich)? Dazu gibt es natürlich viele wissenschaftliche Daten, deren Qualität ... (akustisch unverständlich) überprüfen können, aber an der KEYNOTE-010 sind auch dazu Daten gesammelt worden. Wie ist das eigentlich? Archivierte, alte Proben im Vergleich zu neuen, frisch gewonnenen Biopsien ... (akustisch unverständlich) in der Anfangszeit noch ... (akustisch unverständlich) nach einer Therapie, die da gewonnen wurden. Da sieht man statistisch nicht signifikante Unterschiede. Ich halte es schon für einen Unterschied. Aber es ist nicht so, dass es völlig kreuz und quer geht, sondern es ist schon eigentlich ein PD-L1-positiver Patient ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger: Ich kann das unterschreiben. Wir alle, glaube ich, sind gerade etwas überrascht gewesen, dass in der KEYNOTE-010 das tatsächlich so herauskam – das war das Material, das ja vor der Erstlinientherapie zur histologischen Sicherung entnommen worden war, versus Material, das direkt vor der Zweitlinientherapie oder vor der ... (akustisch unverständlich) entnommen wurde –, dass das dieselben Effekte betrifft des prädiktiven Werts für den Effekt von Pembrolizumab ergeben hat. Ich sage es einmal so: Ich glaube, wir wissen noch nicht so ganz genau, wie diese Medikamente wirken. Es ist nicht so einfach, hoch PD-L1 – gute Wirksamkeit, halb PD-L1 – schlechte Wirksamkeit. Da gibt es zwar Tendenzen; aber es gibt ganz klar PD-L1-negative Patienten, die trotzdem ansprechen, auch auf diese PD-L1-Inhibitoren. Insofern wäre es meines Erachtens ein Fehler, jetzt zu sagen, wir behandeln nur noch die über 50-Prozentigen. Dass diejenigen mit einem Wert von über 50 Prozent besser ansprechen, ist klar. Aber es gibt auch Patienten unter 50 Prozent, die hervorragend ansprechen und ... (akustisch unverständlich) profitieren, und die auch hier im Rahmen dieser Studie, sowohl was das Überleben angeht als auch PFS angeht, einen Vorteil haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Müller, Ihre Frage war damit beantwortet? – Wen hatten wir sonst noch? – Herr Professor Spehn und dann Frau Müller mit Nachfrage dazu.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich stimme zu, dass es kein Essay gibt und keine Methode, mit der man eine Patientengruppe sicher definieren kann, die nicht ansprechen kann, in der kein Patient einen Benefit haben kann. Das geht nicht. Es gibt Patienten, die keine Expression haben und die ansonsten eine Remission haben. Nun ist die Korrelation der KEYNOTE-1-Studie – Die erste geht über fünf Stufen, unter 1, 1 bis 24, dann ... (akustisch unverständlich) bis Ende, und das ist ein kontinuierlicher Anstieg: 8, 13, 19, 30, 45 Prozent. In allen Studien, auch in den Nivolumab-Studien, auch in Atezolizumab, das jetzt erst auf dem Kongress gekommen ist, zeigt sich ein treppenförmiger Anstieg. Wir haben keine Kurve gesehen, die hin und her geht, sondern es ist immer eine Korrelation da. Daher halten wir das für einen validen Biomarker; in der Publikation von Herbst wurde von einem validen Biomarker gesprochen. Das ist auch der Grund, warum wir in der AkdÄ meinen, dass man die beiden Gruppen getrennt bewerten sollte, wobei ein Zusatznutzen in beiden Gruppen da ist, sowohl in der Gruppe von 1 bis 49 als auch in der über 50 Prozent. Nur ist er bei den Patienten über 50 Prozent ungleich größer. Der Überlebensvorteil ist bei den Patienten mit 1 bis 49 Prozent nur als Trend zu ahnen; das sind 0,89. Von daher könnte man hier nur eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens vornehmen, dessen Wirksamkeit auch in der wenig exprimierenden Gruppe da sein kann; ob er nicht ... (akustisch unverständlich) ist noch umstritten. ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Spehn: Können Sie uns vielleicht einen Anhaltspunkt geben, wie sich die Zahlen auf die beiden Gruppen verteilen, wenn man jetzt einmal das Patientengut betrachtet?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich würde aus dem Kopf sagen, etwa 30 Prozent liegen über 50 Prozent, etwa 35 Prozent sind gar nicht exprimierend, und die anderen liegen dazwischen.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe zu dem Thema auch noch einmal eine Nachfrage, und zwar wird ja von der EMA ebenfalls thematisiert, dass auch Patienten mit völlig fehlender PD-L1-Expression teilweise gut und dauerhaft ansprechen. Sie haben ja noch weitere Auswertungen zu anderen, möglicherweise ebenfalls prädiktiven Biomarkern gefordert, und es wird auch damit in Zusammenhang gebracht, also

dass PD-L1 möglicherweise nicht der einzige ist. Es wird auch, glaube ich, bis 2020 gefordert, zum Beispiel PD-L2 oder andere – – Ich weiß nicht, ob man Herrn Professor Büttner – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der arme Herr Büttner, jetzt wird er fertig gemacht. Also, „Stille Nacht“ brauchen Sie nicht mehr zu singen, Herr Büttner. Aber ich habe noch eine Schallplatte von Heintje, die kann ich Ihnen ausleihen; der singt das auch ganz schön. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Büttner (DGPath): Zig Wissenschaftler arbeiten an dem, was in Zukunft entwickelt werden, werden schon ... (akustisch unverständlich) eine sehr komplexe Immunsequenzierung und Extraktionsmuster ... (akustisch unverständlich) sind in der Praxis heute klinisch-praktisch nicht anwendbar, und wir wissen auch nicht ihre Bedeutung, nicht, weil sie ... (akustisch unverständlich) und nicht mit klinischen Daten zum Ansprechen Overall ... (akustisch unverständlich) Das sind wissenschaftliche Daten. Deswegen, glaube ich, haben wir hier ... (akustisch unverständlich) einen klinisch validierten Marker, der auch in der klinisch-praktischen Tätigkeit verfügbar ist. Jedes pathologische Labor in Deutschland verfügt über die Möglichkeiten der Immunhistochemie und kann sich zertifizieren, kann dafür auf Lizenz und die Qualität ... (akustisch unverständlich) reproduzieren. Deswegen denke ich, dass das im Moment eigentlich der Marker ist, der geeignet ist, um Patienten zu detektieren, die eine erhöhte Ansprechwahrscheinlichkeit haben, einen erhöhten Nutzen zu bekommen. Alles andere wird man noch wie ein Medikament in einer klinischen Studie validieren müssen. Aber es wird auch klar sein, dass man keine flächendeckende Versorgung in Deutschland in den pathologischen Laboren bekommt, die nicht Biomarker ... (akustisch unverständlich) in Millionen von Beratungssequenzierungen eine Vorhersage zur Progressionsstreckung machen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Büttner. – Frau Dr. Grell, Sie hatten sich zu Wort gemeldet oder zumindest skeptisch geguckt. Bitte schön, Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Nein, ich wollte das noch einmal nachfragen: Herr Griesinger, wir kennen ja diese Patienten, die keinen PD-L1 exprimieren und trotzdem ansprechen. Da stellt sich immer die Frage: Behandeln wir sie heute, und wenn wir sie behandeln, wozu brauchen wir dann überhaupt die PD-L1-Bestimmung? Wir haben ja hier eine Dreiteilung. Wir wissen, dass es Patienten gibt, die ohne PD-L1 ansprechen. Wir wissen, dass die mit 50 Prozent – – Meines Erachtens ist das für diese Tumorentität, in der Secondline über 60 Wochen, ja schon mal eine Hausnummer, nicht? Also, wie machen Sie das in der Praxis?

Herr Prof. Dr. Griesinger: Das ist eine schwierige Diskussion. In der Praxis haben wir sowohl bei den Empfehlungen ... (akustisch unverständlich) als auch bei den S3-Leitlinien so diskutiert, dass Patienten, die keine PD-L1-Expression haben und die schnell rezidiert sind – das sind nur wenige, dass sie ... (akustisch unverständlich) Chelsea nicht abgebildet sind –, erst eine Chemotherapie kriegen sollten und erst in der Drittlinie dann eine Immuntherapie bekommen sollten. Aber es wurde auch klipp und klar gesagt: Dadurch, dass wir keine Alternativen haben, würden wir auch den Effekt, wenn er auch stärker limitiert ist bei einer Immuntherapie bei PD-L1-negativen Patienten – – Ein Patient, der PD-L1-negativ ist ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das war eine klare Antwort. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU noch einmal die Gelegenheit geben, wenn Sie es wünschen, aus Ihrer Sicht die letzte Stunde kurz zusammenzufassen. Wer macht das? – Frau Wendel-Schrief, bitte schön.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank für die interessante und engagierte Diskussion heute zur Zweitlinientherapie des Lungenkrebses mit Pembrolizumab. Wir haben gesehen, die Diskussion fokussierte sehr stark auf den prädiktiven Wert des Biomarkers und auf die Cut-off-Wert. Ich will hier noch einmal kurz in Erinnerung rufen: Die Indikation für Pembrolizumab besteht in der Zweitlinientherapie bei PD-L1 über 1 Prozent. Das ist von der Indikation umfasst.

Wir haben auch über die Nebenwirkungen und die Klassifizierung der Symptome kurz gesprochen, darüber, ob es Symptome oder Nebenwirkungen sind. Da wir unseren Zusatznutzen letztendlich mit beidem belegen, ist das meines Erachtens zwar eine Klassifizierungsfrage; aber die Fakten sind hier relativ eindeutig. Der Nutzen für die Patienten ist unserer Ansicht nach auch deshalb als erheblich anzusehen, weil sowohl schwerwiegende Symptome als auch die Nebenwirkungen um die Hälfte reduziert werden.

Auf jeden Fall sind wir sehr froh, diesen Patienten, die sich bereits, wie wir ja auch in der Diskussion gehört haben, in einem sehr fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung befinden, bereits heute mit Pembrolizumab helfen zu können.

Es wurde heute auch schon einmal kurz angeklungen: Wir hoffen, dass wir demnächst, in nur wenigen Wochen, vermutlich Patienten bereits von Anfang an erstmals mit Keytruda eine bessere Therapie anbieten können. Wir denken, dass Sie alle hier sich Ihrer Verantwortung für diese Patienten bewusst sind, dass sie bessere Therapien erhalten. Deswegen wünschen wir Ihnen bis zu unserer nächsten Diskussionsrunde alles Gute und gute Tage bis dahin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank für die Beantwortung der Fragen. Dann können wir diese Anhörung auch beenden. Wir werden das für unseren Beschluss auszuwerten haben.

Danke, dass Sie da waren. Frohe Weihnachten und einen guten Rutsch ins neue Jahr, mit oder ohne Lungenkrebs, hoffentlich für alle ohne.

Schluss der Anhörung: 12.30 Uhr