

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. Juni 2017
von 10.00 Uhr bis 10.52 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Frau Dr. Ebert

Frau Dr. Fuchs

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

Frau Kucka

Frau Dr. Löser

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

Herr Dr. Dreher

Frau Dr. Steck

Frau PD Dr. Tschiesner

Frau Dr. Wendel-Schrief

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Stemmer

Herr Stengel

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

Herr Dr. Isbary

Herr Dr. Köhler

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

Herr Prof. Dr. Grohé

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

Herr Dr. Paulides

Herr Dr. Spehn

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns erneut im frühen Nutzenbewertungsverfahren, heute zu Keytruda als Erstlinientherapie des metastasierenden NSCLC. Basis der heutigen Anhörung ist die IQWiG-Dossierbewertung vom 10. Mai 2017, die Ihnen bekannt ist und zu der zum einen MSD SHARP & DOHME als pharmazeutischer Unternehmer und zum anderen die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der deutschen Krebsgesellschaft, die AIO, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, weiter die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KG, Boehringer Ingelheim, AstraZeneca, Medac, Novartis, Roche und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss jetzt für das Protokoll die Anwesenheit der einzelnen Personen, die für die Stellungnehmer erschienen sind, festhalten. Da haben wir zunächst für MSD SHARP & DOHME als pharmazeutischen Unternehmer Herrn Dr. Dreher, dann Frau Dr. Steck, Frau Dr. Tschiesner und Frau Dr. Wendel-Schrief – jawohl. Dann haben wir Herrn Professor Grohé für die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie, Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft – er ist da. Dann haben wir Herrn Professor Fetscher für die AkdÄ – er ist auch da.

(Herr Dr. Paulides [AkdÄ]: Professor Fetscher konnte heute nicht kommen!)

– Ach so. Dann haben wir Herrn Spehn; den haben wir damit abgehakt. Herrn Dr. Paulides haben wir auch. Dann haben wir Herrn Heidenwag für AstraZeneca. – Er fehlt? – Ich höre, AstraZeneca ist komplett abgemeldet.

Weiter haben wir Frau Dr. Ebert von Boehringer und Frau Dr. Fuchs von Boehringer – ja –, dann Frau Kucka und Frau Dr. Löser von Bristol – danke. Dann haben sich Herr Dr. Erdmann und Frau Reim von Medac wegen Bahnproblemen abgemeldet; ich weiß gar nicht, ob sie nicht noch kommen. Ebenso sind Herr Dr. Stemmer und Herr Stengel von Novartis irgendwo auf der Strecke geblieben; sie sind also nicht anwesend. Dann müssten noch Herr Dr. Isbary und Herr Dr. Köhler für Roche da sein – ja. Schließlich sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner für den vfa beide da. – Sitzt noch jemand hinten, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Somit haben wir die Anwesenheit überprüft.

Geschäftsleitender Hinweis, den Sie ja schon zur Genüge kennen: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte Mikrofon benutzen und jeweils entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft oder Institution nennen, die Sie vertreten.

Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zu einer kurzen Einführung und zum Eingehen auf die wesentlichen Punkte der IQWiG-Dossierbewertung geben. Uns interessiert besonders die Frage, ob der Nachweis zum Zusatznutzen für die gesamte Studienpopulation oder nur für die vom IQWiG ausgewertete Teilpopulation der KEYNOTE 024er-Studie abzuleiten ist, ferner die Frage, wie damit umzugehen ist, dass die Daten im Vergleich des jetzt zur Beurteilung anstehenden Wirkstoffs versus platinbasierte Chemotherapie bei Patienten mit ECOG-Status > 1 nicht vorliegen,

zudem die Frage, wie die PD-L1-Expressionsschwelle von über 50 Prozent im Hinblick auf die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Patienten mit PD-L1-Expression von unter 50 Prozent bis zu 50 Prozent zu werten ist.

Das sind aber nur drei Detailfragen, die angesprochen werden sollten. Daneben haben Sie natürlich die Möglichkeit, auch weiter auszuholen und grundsätzlich Ihre Position vorzutragen. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Frau Wendel-Schrief, bitte schön.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrter Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Zuerst möchte ich Ihnen meine Kollegen von MSD, die heute mit mir nach Berlin gekommen sind, kurz vorstellen. Das ist zu meiner Rechten Frau Uta Tschiesner, die bei uns die Abteilung Medical Affairs Onkologie leitet, dann ganz links Frau Natalie Steck, die bei uns Senior HTA-Managerin ist und das Dossier geschrieben hat, und neben mir Herr Bernd Dreher, der bei uns Market Access Manager Onkologie ist. Ich leite den gesamten Bereich Market Access bei MSD.

Wir haben uns heute hier in Berlin getroffen, um den Zusatznutzen von Keytruda in der Erstlinientherapie des Lungenkrebses zu diskutieren. An dieser Stelle möchte ich betonen, dass Keytruda die erste und bisher einzige immuno-onkologische Therapieoption für diese Patientengruppe darstellt. Stellen Sie sich vor, welche Erleichterung dies für die Patienten ist, die bis dato erst durch eine Chemotherapie mussten, um von den Vorteilen von Keytruda zu profitieren. Diese Zulassung von Keytruda hat die Erstlinientherapie des Lungenkrebses des letzten Jahrzehnts revolutioniert. Lungenkrebs ist häufig in Deutschland. Jeder von Ihnen hier im Raum kennt wahrscheinlich eine ihm nahestehende Person, bei der Lungenkrebs festgestellt wurde. Über 50.000 Menschen erkrankten im Jahr 2013 in Deutschland an Lungenkrebs, Tendenz zunehmend. Bei Frauen ist es der dritthäufigste, bei Männern der zweithäufigste Tumor.

Wir möchten heute in dieser Anhörung hauptsächlich auf folgende Punkte eingehen, nämlich erstens das Ausmaß des Zusatznutzens, zweitens die Größe der Patientenpopulation, die Sie eben ja auch schon angesprochen hatten, Herr Hecken, und drittens die Einstufung des Schweregrades der Endpunkte Dyspnoe, Mundschmerzen, Dysphagie und periphere Neuropathien.

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 signifikanten Verbesserungen der Überlebensdauer, der Symptome, der weitgehenden Vermeidung von Nebenwirkungen sowie der Verbesserung der Lebensqualität. Wir betrachten dies als erheblichen Zusatznutzen für die Patienten.

In der Arzneimittelnutzenverordnung heißt es unter § 5 in Abs. 7:

1. 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 Absatz 3 erreicht wird, insbesondere eine Heilung der Erkrankung, eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwer-

wiegenden Symptomen oder die weitgehende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen.

Die in der Arzneimittelnutzenverordnung genannten Kriterien werden von Keytruda in dieser Indikation erfüllt. Daher beantragen wir aufgrund der Summe aller Eigenschaften für Keytruda in der Erstlinientherapie des Lungenkrebses insgesamt einen erheblichen Zusatznutzen.

Lassen Sie mich zum zweiten Punkt kommen. Auch bei dieser Indikation hatten wir wieder die Schwierigkeit, dass Carboplatin, das in Deutschland für diese Indikation nicht zugelassen ist, im Vergleichsarm verwendet wurde. Dies ist von Ihnen jedoch bereits in einem anderen Verfahren als zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Indikation akzeptiert worden. Außerdem entspricht Carboplatin auch in Deutschland dem Versorgungsalltag, und es ist in den Leitlinien enthalten. Darüber hinaus haben wir einen sogenannten TPC Survey, einen Treatment of Physician Choice Survey, durchgeführt, um die Rationale für die Therapieentscheidung jedes einzelnen behandelnden Arztes zu belegen, warum er Carboplatin verwendet hat. Daher vertreten wir die Position, dass der Zusatznutzen für die gesamte Patientenpopulation gilt.

Lassen Sie mich als Letztes noch kurz zu den Endpunkten Dyspnoe, Mundschmerzen, Dysphagie und periphere Neuropathien kommen. Entgegen der Einschätzung des IQWiG sehen wir diese Endpunkte als schwer bzw. schwerwiegend an, weshalb deren Linderung einen entsprechenden therapie-relevanten und patientenrelevanten Zusatznutzen von Pembrolizumab darstellt.

Lassen Sie mich abschließend unsere Position zusammenfassen: Erstens. Wir sehen das Ausmaß des Zusatznutzens als erheblich an. Zweitens. Der Zusatznutzen gilt für die gesamte zugelassene Patientenpopulation. Drittens. Die Endpunkte Dyspnoe, Mundschmerzen, Dysphagie und periphere Neuropathien sehen wir als schwer bzw. schwerwiegend an. – Nun freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Wendel-Schrief. – Ich schaue in die Runde. Wer möchte beginnen? Erste Frage? – Niemand. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich möchte zu Ihrer Einführung zwei Anmerkungen machen. Zum einen geht es noch einmal um die Frage, nach welchen Kriterien Carboplatin in der Studie eingesetzt wurde. Sie haben darauf hingewiesen, dass dies aus Ihrer Sicht eine individuelle Entscheidung des Arztes für den jeweiligen Patienten war. Nun geht aus Ihrer Befragung der Ärzte allerdings hervor, dass bei den Patienten, die Carboplatin erhalten haben, in 65 Prozent der Fälle die Ärzte gesagt haben: Das geschah deshalb, weil das in unserer Praxis Therapiestandard ist. – Das würden wir nun nicht als eine patientenindividuelle Entscheidung entlang der Kriterien der Arzneimittelrichtlinie einstufen.

Sie haben es allerdings dankenswerterweise durch Ihr Studiendesign möglich gemacht, dass wir diese Population, in der wir tatsächlich wissen, dass das auf einer patientenindividuellen Entscheidung beruht – – Das Studiendesign ermöglicht also, dass wir diese Population auswerten können, und das haben wir auch getan. Für diese Population fehlt uns allerdings eine Reihe von Angaben, insbesondere zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen, die Sie mit der Stellungnahme nicht vorgelegt haben. Das heißt, wir haben für diese Population keinen vollständigen Datensatz. Das ist da-

hingehend kritisch, als in der Gesamtpopulation diese immunvermittelten unerwünschten Ereignisse unter Pembrolizumab in relevantem Maße auftreten und sie sicherlich auch in die Abwägung zum Zusatznutzen eingehen sollten.

Dann komme ich noch einmal auf die Einschätzung des Schweregrades der Symptome und Nebenwirkungen zurück, die Sie benannt haben, zum Beispiel Dyspnoe. Natürlich stimmen wir mit Ihnen überein, dass diese Symptome und Nebenwirkungen auch schwerwiegend sein können. Es hängt natürlich davon ab, wie sie jeweils bei den Patienten in der Studie ausgeprägt sind, die wir hier betrachten. Wir schauen in die Daten und beziehen uns dann auf die Schweregradeinstufung, die für diese Ereignisse vorgenommen wird, und da sehen wir in der Studie, dass diese Ereignisse nur zu einem sehr geringen Teil nach der CTCAE-Klassifizierung als schwer oder schwerwiegend eingestuft werden. Beispielsweise haben in den Gruppen 22 Prozent und 16 Prozent der Patienten das Ereignis einer Dyspnoe erlitten, und nur 2 Prozent und 3 Prozent der Patienten hatten eine schwere Ausprägung dieser Symptomatik. Deshalb haben wir insgesamt diese Symptomatik in der vorliegenden Population und Datenkonstellation als nicht schwerwiegend bezeichnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte replizieren? – Frau Wendel-Schrief, bitte.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Das waren einige Fragekomplexe. Ich versuche sie jetzt noch einmal kurz zu rekapitulieren, um festzustellen, ob ich all das erfasst habe, was Sie, Frau Wieseler, gerade eben gesagt haben.

Ein Punkt ist die Verwendung von Carboplatin laut TPC, wozu Sie sagten, bei 65 Prozent sei „Therapiestandard“ als Antwort gegeben worden. Diesen Themenkomplex wird die Kollegin Natalie Steck übernehmen.

Weiter hatten Sie angemerkt, dass Sie im TPC Angaben vermissen, vor allen Dingen zu den unerwünschten Ereignissen, und Sie haben dann den Themenkomplex „immunvermittelte Ereignisse“ aufgemacht. Zum TPC kann sicherlich auch Frau Steck noch etwas sagen. Zu dem Themenkomplex immunvermittelte Ereignisse bitte ich Frau Tschiesner zu antworten, die Kollegin aus der Medizin, ebenso zur Einstufung der Endpunkte als schwerwiegend. Insofern würde der erste Teil der Antwort von Frau Steck kommen und der zweite Teil von Frau Tschiesner.

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

Frau Dr. Steck (MSD): Die Befragung des TPC Survey war eine Initiative aus Deutschland, die relativ kurzfristig für die Studie KEYNOTE 024 angeschoben wurde. Das heißt, retrospektiv wurden alle Prüfärzte nach der Therapierationale für Carboplatin befragt. Das erschien uns ein gangbarer Weg, um auch den hier geltenden Anforderungen gerecht zu werden.

Hinsichtlich der Antworten, die gegeben wurden, komme ich zu der Anmerkung von Frau Wieseler zurück, wir hätten belegt, dass ungefähr 65 Prozent für Cisplatin geeignet gewesen wären und trotzdem Carboplatin bekommen haben. Auch das belegt eine patientenindividuelle Therapieentscheidung des Arztes. Unter den Gründen, wie sie auch im Dossier angegeben sind, finden sich unter anderem Pati-

entenpräferenzen, aber auch eine kürzere Administrationsdauer von Carboplatin. Dort findet sich aber auch die Angabe, dass es sich um einen älteren Patienten handele, dem man Cisplatin nicht haben zumuten wollen. Zum anderen haben wir unter den Gründen auch die Antwort „Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin“ gefunden. Wenn man nun die Arzneimittelrichtlinie und die Gründe betrachtet, die dort aufgeführt werden, zum Beispiel Niereninsuffizienz, Herzinsuffizienz etc., dann ist auch das aus unserer Sicht ein valider Grund, weshalb der Arzt sich für eine Carboplatintherapie entschieden hat. Deswegen haben wir diese Patientenpopulation im Dossier auch so ausgewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu? – Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ja, direkt dazu: Wir sind Ihnen dabei ja auch gefolgt, indem wir diejenigen Patienten, für die ein günstigeres Nutzen-Risiko-Profil zugunsten von Carboplatin angenommen wurde, in die Auswertung mit hineingenommen haben.

Ich habe mich auf denjenigen Anteil der Patienten bezogen, für den angegeben wird, dass sie Carboplatin einfach deshalb erhalten haben, weil dies Therapiestandard in dem betreffenden Zentrum war. Da vermisste ich die patientenindividuelle Rationale, warum dieser Patient Carboplatin und nicht Cisplatin bekommen hat. Mit 65 Prozent derjenigen, die eben Carboplatin bekommen haben, ist dieser Anteil an Patienten relativ hoch, und aus diesem Grund halten wir eben die Gesamtpopulation für fraglich. Aus diesem Grund haben wir die Teilpopulation herangezogen. Wie gesagt, dies war eben in Ihrer Studie möglich, weil Sie diese Therapieentscheidung vor die Randomisierung gesetzt haben und wir deshalb diese Auswertung durchführen konnten. Es geht nicht um die Patienten, die Sie zum Beispiel genannt haben, bei denen die Ärzte das Nutzen-Risiko-Profil für Carboplatin einfach günstiger einschätzen, sondern um diejenigen, die einfach deshalb Carboplatin bekommen haben, weil in dieser Praxis jeder Carboplatin bekommt.

Frau Dr. Steck (MSD): In diesem Zusammenhang kann ich auch nur anmerken, dass bei der Befragung die Nennung von Mehrfachgründen angegeben wurde.

Frau Dr. Wieseler: Da kann ich gleich auf einen weiteren Punkt zurückkommen, darauf, dass diese ganze Befragung für uns relativ intransparent ist. Auch in den Stellungnahmen gab es dazu keine weitere Information. Wir hätten uns gewünscht zu erfahren, wie der Fragebogen aussieht. Es ist uns zum Beispiel unklar, ob die Antworten, die Sie hierbei ausgewertet haben, vorformulierte Antworten waren oder ob es da Freitexte gab, die Sie klassifiziert haben. Wir hätten uns also durchaus mehr Informationen zu dieser Befragung gewünscht. Das haben wir auch in unserem Bericht geschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, ergänzend dazu.

Frau Bickel: Mich würde einfach die Position der Kliniker zur Frage Carboplatin versus Cisplatin interessieren, auch vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Herr Dr. Spehn und dann Herr Professor Grohé.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): In der Tat ist in der Versorgungsrealität, wie es genannt wird, Carboplatin häufiger angewandt, obwohl es einen Anhalt dafür gibt, dass Cisplatin ein Stück wirksamer ist. Die einzig relevante Metaanalyse dazu ist zehn Jahre alt. Da wurden beim nichtkleinzelligen Bronchialkarzinom die Studien hinsichtlich Cisplatin und Carboplatin verglichen. Es kam heraus, dass ein Vorteil für Cisplatin in der Remissionsrate vorhanden war – er war signifikant –, zudem ein knapp die Signifikanz verfehlender Trend mit einem Hazard Ratio von 1,07 auch im Überleben. Danach begründet sich auch die Empfehlung, dort, wo es geht, Cisplatin einzusetzen. Cisplatin ist schwerer handelbar: Die Patienten müssen vorher hydriert werden, also ihre Kochsalzinfusion bekommen, sie müssen sie hinterher bekommen, sie brauchen eine intensivere antiemetische Therapie. Es ist also ein Stück komplexer, und dann, wenn man nicht aufpasst, ein Stück risikoreicher, sollte aber in einer onkologischen Institution handelbar sein.

Carboplatin ist für die Patienten ein Stück bequemer – vielleicht auch für die Anwender ein Stück leichter anwendbar – und hat sich aufgrund dessen durchgesetzt. Trotzdem ist unter dem Strich der Unterschied zwischen Carboplatin und Cisplatin in der Wirkung wohl vorhanden, aber vermutlich gering bis sehr gering.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Herr Professor Grohé.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Die Daten, die Herr Spehn gerade geschildert hat, beruhen auf einer Metaanalyse, die vor gut zehn Jahren abgeschlossen wurde. In diesen zehn Jahren sind unsere Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom im Durchschnittsalter auch zehn Jahre älter geworden. Das Durchschnittsalter liegt jetzt bei Anfang 70. In diesen zehn Jahren hatte ein Großteil dieser Patienten kardioresnale Ereignisse im Sinne von koronarer Herzerkrankung, ischämischem Insult oder weiteren Komplikationen. Das führt dazu, dass man in der Versorgungsrealität auf ein Medikament aus der Platingruppe zurückgreift, das deutlich besser verträglich ist, wenn es um kardiovaskuläre Komorbiditätsinduktion geht. Das setzt sich jetzt auch um, weshalb wir in den aktuellen Leitlinien, die hoffentlich jetzt im August erscheinen werden, für das Stadium IV eben den Standard setzen, dass Carboplatin und Cisplatin gleichgeordnet sind. Das ist der Tatsache geschuldet, dass die Komorbiditätslast der Patienten in der betreffenden Altersgruppe über 70 deutlich zugenommen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel? – Befriedigende Antwort. – Dann zum zweiten Teil der Frage Frau Dr. Tschiesner.

Frau PD Dr. Tschiesner (MSD): Frau Dr. Wieseler, ich würde zunächst auf Ihre Frage zu den immunvermittelten Nebenwirkungen eingehen, einen Schnitt machen und danach auf die Endpunkte in der Symptomatik und den Gesundheitszustand eingehen. Ist das okay?

Die immunvermittelten Nebenwirkungen haben wir meines Erachtens in diesem Kreis für Immunonkologie schon ein paarmal angesprochen. Wie Sie schon gesagt haben, hängt das Therapieprinzip der Immunonkologie, weshalb Sie auch die überzeugenden Überlebensraten sehen, aufgrund derer nach einem Jahr noch sieben von zehn Patienten leben, daran, dass diese Art der Therapie das Immunsystem, das der Tumor geblockt hat, reaktiviert. Das heißt, die Überlebensraten hängen ursächlich damit zusammen, dass das Immunsystem aktiviert wird.

Wir sehen inzwischen mit einer Kohorte von 3.194 Patienten sehr konstante Ergebnisse, nicht nur bei der heute diskutierten Erstlinientherapie in der Lunge, sondern über alle. Die Zulassungsbehörde schreibt nach gründlicher Prüfung dieses großen Datensatzes inklusive der KEYNOTE 024 hinein, dass diese immunvermittelten Nebenwirkungen insgesamt sehr gut behandelt werden können und auch früh identifiziert werden sollen. Wir haben deshalb schon mit der Erstzulassung in Rücksprache mit dem Paul-Ehrlich-Institut verschiedene Unterlagen an den Markt gebracht, die auch in Sprachen der Patienten übersetzt werden.

Mit dem Rückblick auf 2015 scheint das sehr gut zu funktionieren: Die immunvermittelten Nebenwirkungen werden früh erkannt, und sie können mit Kortison und anderen Mitteln gut behandelt werden. Die häufigste immunvermittelte Nebenwirkung, die wir sehen, ist die Schilddrüsenunterfunktion, wenn die Schilddrüse ausbrennt. Auch das lässt sich gerade im deutschen Versorgungskontext mit der Substitution von Schilddrüsenhormonen gut behandeln.

Ein schöner Punkt gerade an dieser Studie ist, dass wir insgesamt in der KEYNOTE 024 keinen einzigen Todesfall durch immunvermittelte schwere Ereignisse haben und zudem in Summe, um das einmal auf einen Gesamtkontext zu setzen, die schweren Nebenwirkungen, die Grad-III- und IV-Nebenwirkungen, diejenigen, die den Patienten und seine Familie maßgeblich beeinträchtigen, insgesamt gegenüber der bislang üblichen platinhaltigen Chemotherapie unter der Therapie mit Pembrolizumab halbiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, dann Herr Müller.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht direkt dazu: Das hat eigentlich meine Frage nicht adressiert. Unbenommen der Tatsache, dass wir die immunvermittelten Nebenwirkungen besser verstehen, als es in den ersten Studien der Fall war, treten sie auf und sollten in die Bewertung einbezogen werden. Sie haben sie für die Teilpopulation nicht vorgelegt, weder in Ihrem Dossier noch, nachdem wir das in der Bewertung bemängelt haben, in Ihrer jetzigen Stellungnahme. Das heißt, für die Teilpopulation der Patienten, die gemäß Arzneimittelrichtlinie behandelt werden, haben wir die Information nicht. Das war mein Punkt. Es ist mir nicht nachvollziehbar, warum Sie diese Daten nicht vorgelegt haben. Unbenommen allen Wissens über diese Nebenwirkungen sollten sie natürlich in die Bewertung dieses Präparates eingehen, weil sie in der Studie aufgetreten sind. Ich sehe, die Studie ist für den Datenschnitt, den wir haben, von September 2014 bis Mai 2016 durchgeführt worden. Die Nebenwirkungen, die da aufgetreten sind, sind also teilweise auch schon unter den neuen Gegenmaßnahmen aufgetreten. Das heißt, es ist einfach eine relevante Information, die uns hier für die Teilpopulation nicht vorliegt.

Frau Dr. Steck (MSD): Frau Wieseler, ich würde darauf gerne kurz antworten. Wir sehen ja nicht diese Teilpopulation alleinig als relevant für die Nutzenbewertung, sondern unsere gesamte Studienpopulation. Das ist auch der Grund, weshalb wir im Dossier diese Daten nicht präsentiert haben. Wir haben die Daten für die gesamte Studienpopulation präsentiert, und die Teilpopulation, die Sie auch berücksichtigt haben, diejenigen Patienten, die nach Zulassungsstatus und Arzneimittelrichtlinie belegt dargestellt wurden, sind 70 Prozent der Patienten. Das heißt, die immunvermittelten unerwünsch-

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

ten Ereignisse, die für die gesamte Studienpopulation dargestellt wurden, sind ja auch Teil der Teilpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller.

Herr Müller: Ich meine, die Stellungnahme hier dient ja gerade dazu, dass Sie auf die IQWiG-Nutzenbewertung reagieren können. Wenn das eine relevante Population ist, die das IQWiG gesehen hat, dann haben Sie drei Wochen Zeit, die Daten hierzu nachzureichen. Ich nehme jetzt also mit, dass Sie nicht bereit wären, uns diese Daten zu übermitteln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Derzeit ist für die betreffende Teilpopulation diese Datenmenge tatsächlich nicht vorhanden. Wir haben ja die gesamte Datenmenge abgeliefert. Wir können es jetzt nicht in die Teilpopulation, die das IQWiG interessiert, und den Rest der Patienten aufsplitten. Das ist derzeit nicht vorhanden, nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler noch einmal, dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wieseler: Die anderen Daten für die Teilpopulation liegen vor. Es fehlen eben die Auswertungen für die spezifischen unerwünschten Ereignisse und für die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Wenzel-Seifert und Frau Bickel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich hatte jetzt eigentlich eine Frage an die AkdÄ stellen wollen. – Sie hatten sich in Ihrer Stellungnahme auch dafür ausgesprochen, die Gesamtpopulation zu betrachten. Vielleicht könnten Sie das noch einmal aus Ihrer Sicht erläutern.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Gerne. Wir hatten das diskutiert. Wir sehen es genauso wie das IQWiG, dass ein Anteil von 68 Prozent Carboplatinpatienten für dieses Kollektiv – medianes Alter 64 Jahre, ECOG 0 oder ECOG 1 – ein Stück zu hoch ist. Es ist ja auch angesprochen worden, dass ein Teil der Patienten durchaus Cisplatin hätte bekommen können. Aber wir meinen trotzdem, dass man das Ganze auf dem Boden des Gesamtkollektivs bewerten sollte, weil das andere, die Befragung, ja eine Post-hoc-Analyse ist, die in methodischer Hinsicht die Unsicherheit nicht verkleinern dürfte, und weil auch in der relevanten Teilpopulation ein fast identisches Ergebnis im Gesamtüberleben mit einem Hazard Ratio ebenfalls um 0,60 herauskommt. Von daher halten wir es für methodisch sauberer, dann doch mit den Einschränkungen „zu wenig Cisplatinpatienten“ das Gesamtkollektiv der Bewertung zugrunde zu legen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, Herr Mayer und dann Frau Wieseler. – Hatten Sie noch eine Frage, oder geht das direkt dazu? – Dann stellen Sie Ihre Frage direkt dazu.

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Frau Dr. Wieseler: Es ist sicherlich ein Punkt, der zu diskutieren ist, wie man insgesamt dann mit der Bewertung umgeht; das ist auch genau das, was hier im Ausschuss im Anschluss an die jetzige Anhörung passieren soll. Der Punkt ist nur: Die Informationen zu der Teilpopulation, die insgesamt eine relevante Fragestellung in dieser Bewertung betreffen, liegen nicht vollständig vor, weil die Angaben zu den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen und zu den spezifischen unerwünschten Ereignissen auch nach der Stellungnahme nicht vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, Herr Mayer.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Mir ist nicht ganz klar, warum Sie für bestimmte Endpunkte diese Selektion machen können, für diese Endpunkte wiederum nicht. Könnten Sie noch einmal erläutern, warum das nicht ging?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Steck, bitte.

Frau Dr. Steck (MSD): Wir haben uns beim Dossier dazu entschieden, Zusatznutzen auf Basis der gesamten Studienpopulation abzuleiten und diejenige Teilpopulation, die ein wenig den Zulassungsstatus oder die Arzneimittelrichtlinie abbildet, in Form einer Subgruppenanalyse zu analysieren. Dadurch liegen für die Subgruppe nur die Auswertungen für die übergeordneten primären Endpunkte und eben keine detaillierteren Auswertungen vor. Dennoch ist zu betonen, dass wir bei dieser Subgruppenauswertung einmal die Population betrachten, die vielleicht den formalen Kriterien hier gerecht wird, und zudem die andere Population; hierbei sehen wir keine Interaktionen. Das heißt, wir sehen bei diesen Populationen keinen signifikanten Interaktionstest. Auch aus diesem Grund sehen wir die gesamte Population für die Ableitung des Zusatznutzens als relevant. – Hat das Ihre Frage beantwortet? – Okay.

Frau Dr. Wieseler: Nein.

Frau Dr. Steck (MSD): Ich kann es auch noch einmal anders probieren. – Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ja, ich würde da gerne nachhaken; denn das wäre meine Frage gewesen. Sie ist jetzt schon mehrfach gestellt worden: Warum können Sie bestimmte Endpunkte für diese Population auswerten und tun es nicht? Also, wir machen schon über 250 oder 300 Bewertungen, und dabei ist es mir noch nie passiert, dass das nicht gehen sollte. Das ist unter biometrischem Aspekt bei einer prästratifizierten Subgruppe nicht nachvollziehbar. Das ist nichts, was man jetzt irgendwie post hoc machte – da würde ich Herrn Spehn widersprechen –, sondern es ist stratifiziert. Damit ist es eigentlich vorzulegen.

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

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Natürlich geht es. Nur müssen wir auch immer sämtliche Analysen irgendwie anfragen, und zwar speziell immer für die Dossiererstellung. Ich weiß nicht, wie viele Tau-

sende von Analysen wir da anzufragen haben. Man muss sich dann irgendwann auch einmal entscheiden, welche Analysen wir nun vorlegen und welche wir nicht anfragen lassen.

Natürlich könnte man sagen, man kann das in den drei Wochen nachholen. Tatsächlich ist es aber so, dass unsere Biostatistikgruppe so unter der Arbeitslast steckt, dass wir dort nicht noch einmal alles nachhaken können. Es ist so, dass uns die Daten derzeit nicht vorliegen, weil wir auch, wie Frau Steck eben schon ausgeführt hat, Interaktionstests gemacht haben und wir die gesamte Patientpopulation als die relevante ansehen. Sie haben alle Informationen zur Gesamtpopulation vorliegen – sie haben wir vorgelegt –, und in der Bewertung ist die Gesamtstudie letztendlich auch in die Bewertung einzubeziehen. Natürlich kann man noch Zehntausend Subpopulationen machen; das machen wir ja auch alles. Aber irgendwann ist dann die Grenze dessen erreicht, was wir in dieser Zeit an Analysen machen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage. – Dann Herr Müller.

Herr Dr. Mayer: Zehntausend Subgruppenanalysen wurden hier gar nicht angefragt, keine präspezifizierte Subgruppe, sondern ein Endpunkt, der meines Erachtens patientenrelevant ist, immunvermittelte Nebenwirkungen. Mir ist nicht so ganz klar, warum dies für Sie nicht zumindest mittlere bis obere Priorität hätte sein können. Viele andere zehntausend Subgruppen lösen nicht wirklich – – Mir ist schleierhaft, warum Sie die Wertigkeit dieser Nebenwirkung so weit unten ansiedeln. Auch wenn Sie aus Ihrer Sicht die Gesamtauswertung als relevant ansehen, wollte das IQWiG diese Daten haben. Orientiert an den Arzneimittelrichtlinien – wir sind in Deutschland –, ist es zumindest eine relevante Subpopulation; ob sie der G-BA später als maßgebliche Gruppe heranzieht, ist ja erst einmal dahingestellt. Aber wenn der G-BA diese Daten nicht hat, dann weiß er gar nichts dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Müller ergänzend.

Herr Müller: Meines Erachtens ist das insofern schade, weil genau diese Nebenwirkungskategorie eine hohe Aufmerksamkeit genießt. Es gibt Veröffentlichungen dazu, auch von den Bundesoberbehörden. Vielleicht rekapitulieren Sie noch einmal, wie die Ergebnisse in dieser spezifischen Nebenwirkungskategorie in der Gesamtpopulation sind. Ich bitte die Fachgesellschaften darum, noch einmal darzustellen, wie sie diese Art der Nebenwirkung für die Patienten einschätzen. Wir haben Überlebenszeiten, die sich in beiden Armen doch deutlich über 50 Monate bewegen, sodass ich auch davon ausgehe, dass dies für die Patienten sehr relevant ist. Deswegen legen wir ja auch so großen Wert darauf. Deswegen bitte ich Sie, auf die Frage einzugehen, wie die Ergebnisse in der Gesamtpopulation in genau dieser spezifischen Nebenwirkungskategorie sind, und die Vertreter der Medizin, noch einmal darzutun, wie sie das einschätzen.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielleicht ganz kurz, Herr Müller: Die Gesamtpopulation liegt ja vor. Folgendes können wir machen: Wir können diese Teilpopulation, die Nebenwirkungen, noch einmal anfragen und nachreichen. Das können wir machen, wenn das hilfreich ist.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Dem würde ich mich auch anschließen. Das wäre, glaube ich, ein gutes Angebot.

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ja, dasselbe: Die Zahlen können wir brauchen, vor allen Dingen für die späten Nebenwirkungen, die zum Teil eben auch gravierend sein können. Das heißt, auch wir halten es für wünschenswert, dass wir sie erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Zahlen brauchen wir binnen einer Woche, damit wir die Informationen verwenden können.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Wir werden sie innerhalb einer Woche nachreichen.

Herr Müller: Ich würde gern von den Medizinern noch einmal den Stellenwert dieser Nebenwirkungen für die Patienten erfahren.

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Sicherlich sind wir in diesem Bereich der immunonkologischen Therapie, insbesondere in der Erstlinie, noch mitten in einer Lernkurve; insofern sind solche Datensätze von zentraler Bedeutung, wie Herr Spehn schon ausgeführt hat. Wir wissen wenig über Spätwirkungen, wie Frau Tschiesner gesagt hat. Es gibt bestimmte zentrale Organe wie die Schilddrüse, die besonders anfällig sind. Bei dieser sehr wichtigen Studie wäre es sicherlich wünschenswert, dass wir Datensätze generieren können, die dazu dienen, Patientensicherheit und vor allen Dingen auch Nebenwirkungsprofile besser zu erfassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. – Herr Spehn noch einmal.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ich möchte das Gesagte noch ergänzen. Als wesentliche Nebenwirkung wurde von Ihnen die Schilddrüsenunterfunktion angesprochen. In der Tat ist das natürlich mit einer Tabletteneinnahme ohne große Probleme zu behandeln. Die späten immunologischen Nebenwirkungen, um die es uns geht, können auch früher auftreten, und sie sind eben zum Teil letal. Das sind mittlerweile Myokarditiden, also Herzmuskelentzündungen – ich meine, da sind schon zwölf Fälle unter PD-L1-gerichteter Therapie berichtet –, es sind die Pneumonitiden, die auch eine gewisse Letalität haben, und es sind die Cholitiden. Das heißt, dass einige doch seltene, aber dann eben sehr schwere Nebenwirkungen auftreten können. Dafür brauchen wir eigentlich ein Register.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Tschiesner.

Frau PD Dr. Tschiesner (MSD): Kurz zu Herrn Spehn: Wir wissen, welche schweren immunologischen Nebenwirkungen in dieser Studie, über die wir uns heute unterhalten, aufgetreten sind. Ich kann Ihnen sagen, dass zum Beispiel die Myokarditis nicht unter den schweren Nebenwirkungen enthalten war und dass bei den schweren Pneumonitiden von einer Fallzahl von n=4 die Rede ist. Wir sprechen also hier in dieser Studie wirklich über außerordentlich kleine Fallzahlen. Ich weiß nicht, wie viel Erkenntnisgewinn es tatsächlich bringt, davon noch eine Subpopulation zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Paulides.



Herr Dr. Paulides (AkdÄ): Ich wollte dazu nur noch einmal Folgendes sagen: Sie haben aber relativ kurze Beobachtungszeiträume und auch eine Operationalisierung, die nicht das gesamte Ausmaß der Nebenwirkungen zeigt, nämlich Zeit bis zum ersten Auftreten. Wir haben hier schon mehrfach diskutiert, dass dies aus klinischer Sicht nicht die beste Operationalisierung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel und dann Frau Wieseler.

Frau Bickel: Das ist auch noch einmal eine Frage an die Kliniker: Wann treten die genannten Nebenwirkungen wie Herzmuskelentzündung, Pneumonitiden etc. denn auf? Treten sie erst später auf, oder hätten sie auch gut im Bereich der Studienlaufzeit auftreten können?

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Man muss ganz klar Folgendes sagen: Es gibt zwei verschiedene Entitäten, die relativ interessante Verlaufskurven haben; sie sind über alle immunonkologischen Therapeutika sehr gut abgebildet. Es gibt also bestimmte Fälle, die früh auftreten können, dann gibt es einen Gipfel nach vier bis sechs Wochen; es gibt welche, die direkt auftreten können, und es gibt welche, die spät auftreten.

Die Myokarditis, auch diejenige, die wir in unserem Haus gesehen und auch erstbeschrieben haben, tritt relativ mit einer Verzögerung auf und ist – – Da geht es einfach auch darum, ob wir in der Lage sind, Patientensicherheit zu erzeugen, indem wir in der ambulanten Verordnung dieser Medikamente darauf hinweisen, also die Langzeitverläufe darstellen. Das muss man sagen, auch für die KEYNOTE 024, die aufgrund der sehr guten Signifikanz einen relativ frühen Datenschnitt hat; auch sie braucht Sicherheit, indem sie einfach Langzeitverläufe dokumentiert. Es ist sicherlich ein Klasseneffekt, der unterschiedlich stark auftreten kann. Aber dies den verabreichenden Kollegen bewusst zu machen, ist von ganz zentraler Bedeutung.

Sicherlich gibt es auch große ethnische Unterschiede: Pneumonitis ist im mitteleuropäischen Bereich deutlich seltener als im ostasiatischen, während Myokarditis eher in Kaukasien auftritt; auch das müssen wir lernen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht noch ganz kurz: Die Daten für die Gesamtpopulation zeigen da große Effekte, was einfach in der Natur der Sache liegt, da die Komparatortherapien diesen Typ von unerwünschten Ereignissen eben nicht auslösen. Wir haben bei den immunvermittelten UEs ein Hazard Ratio von 7, bei immunvermittelten schwerwiegenden UEs eines von 18 und bei Grad-III-UEs eines von 15. Das sind also große Effekte, und insofern muss ich schon sagen: Wenn Sie in der Teilpopulation alle Endpunkte vorlegen, die den Vorteil Ihres Präparates zeigen, und dann ausgerechnet diejenigen Auswertungen fehlen, die diesen Nachteil zeigen, dann empfinde ich das als verstörend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann etwas gegen die Verstörung von Frau Wieseler tun? – Wir haben es jetzt mehrfach probiert. – Frau Tschiesner, probieren Sie es noch einmal.

Frau PD Dr. Tschiesner (MSD): Frau Wieseler, Sie hatten eingangs noch einen dritten Themenkomplex angesprochen, in Bezug auf den ich beauftragt war zu antworten. Ich würde jetzt gern noch ein-

mal zu Ihrer Frage zur Endpunktesymptomatik und zum Gesundheitszustand Stellung nehmen, dazu, inwieweit sie als schwerwiegend anzusehen sind.

Das Erste ist: Sie hatten als Kriterium die CTCAE-Beurteilung angeführt. Die CTCAE-Kriterien werden von dem behandelnden Studienarzt ausgefüllt. Wir sprechen hier aber von patientenbezogenen Endpunkten. Wie viele Studien zeigen, gibt es einen Unterschied in der Wahrnehmung dessen, was der Patient wahrnimmt, und desjenigen, was der Arzt wahrnimmt. Von daher würden wir dafür plädieren, den Schwerpunkt der Argumentation auf die Patientensicht zu legen.

Lassen Sie mich kurz die Endpunkte beschreiben, um die es da geht. Das ist allen voran die Atemnot. Ich glaube, jeder hier im Raum, der schon einmal einen schweren Asthmaanfall oder einen Schwimmunfall gesehen hat, weiß, wie lebensbedrohlich, wie existenziell bedrohlich ein derart akutes schweres Luftnotgefühl ist. Das ist sehr patientenrelevant.

Der zweite Punkt ist: Eine Nebenwirkung der Chemotherapie, die durch Immunonkologie vermieden wird, ist die Mukositis. Das heißt, wenn die Schleimhäute im Mund rot werden, sie schmerzen, sie zerstört werden, wenn sich Hautteile in Fetzen ablösen, dann ist das etwas, was den Patienten sehr wehtut. Sie merken es bei jedem Schluck Wasser, bei jedem Trinken, bei jedem Bissen, den sie essen wollen. Das hat einen wahnsinnigen Einfluss auf die Patienten. Ich habe selber vor vielen Jahren in einer Klinik in der Tumornachsorgesprechstunde Patienten und ihre Angehörigen gesehen, die sagten: Wir wissen nicht, ob wir diese Therapie überhaupt gemacht hätten, wenn wir das gewusst hätten. Also, aus Patientensicht würde ich auch den zweiten Punkt als unbedingt schwerwiegend sehen.

Der dritte Punkt ist die periphere Polyneuropathie, auch durch Chemotherapie verursacht, etwas, bei dem wir statistisch zeigen, dass es durch die Immunonkologie deutlich weniger auftritt. Polyneuropathie ist nicht nur das Kribbeln und die Taubheit in Händen und Füßen; vielmehr hat dies auch unmittelbaren Einfluss auf das tägliche Leben: beim Anziehen, beim Öffnen einer Flasche, beim Zuknöpfen eines Hemdes. Das ist etwas mit direktem Einfluss auf die Patienten, etwas, worunter sie jeden Tag leiden. Deshalb plädieren wir dafür, dies durchaus als schwerwiegende Nebenwirkungen aus Patientensicht darzustellen.

Frau Dr. Wieseler: Die Dinge, die Sie geschildert haben, sehe ich eigentlich in dem CTCAE-System abgebildet. Ich glaube nicht, dass ein Arzt, der einen Patienten vor sich hat, dem die Mundschleimhäute abfallen, das als CTCAE Grad 1 spezifizieren würde. Gerade die CTCAE-Klassifizierung geht in den Stufen, die sie beschreibt, sehr wohl auf den Einfluss der Ausprägung des UEs auf den Patientenalltag ein. Ich glaube auch nicht, dass ein Arzt, der eine Beschreibung des Patienten bekommt, dass eine Luftnot besteht, die existenzielle Ängste auslöst, dies als CTCAE Grad 1 definieren würde. Das heißt, ich halte diese Klassifizierung hier für aussagekräftig. Die Daten in Ihrer Studie zeigen einfach, dass das nur in sehr wenigen Fällen diese schweren Ausprägungen erreicht.

Wenn Sie die Einstufung nicht akzeptieren wollen und da mehr Patientenurteil hineinbringen wollen – mittlerweile gibt es Patientenskalen, um so etwas im Verlauf der Studie zu bewerten, und es ist auch ein Patientenrating entwickelt worden –, dann schlage ich vor, dass Sie dies in Ihren zukünftigen Studien zusätzlich erheben, sodass wir dann Daten haben, wie die entsprechenden Symptome unter ei-

ner bestimmten Therapie in der betreffenden Studie ausgeprägt sind, und nicht darüber diskutieren müssen, was wir annehmen, wie stark diese Symptome ausgeprägt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Tschiesner.

Frau PD Dr. Tschiesner (MSD): Es gibt in der Lebensqualitätsforschung mehrfach Anhaltspunkte dafür, dass diese CTCAE, die nun einmal aus Arztsicht ausgefüllt worden sind, oftmals erheblich von dem abweichen, was die Patienten nehmen. Eine Luftnot, die vor zwei Tagen schwerwiegend aufgetreten ist, wird oft in der Sprechstunde beim Arzt, in der Tumornachsorgesprechstunde, so nicht berichtet. Aber vielleicht darf ich das an die Fachgesellschaften weitergeben, die vielleicht ihre Einschätzung dazu einbringen, wie die Symptome und schwerwiegenden Nebenwirkungen hier in diesem Fall einzuschätzen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Bitte schön, Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Die Luftnot ist eines der gravierendsten Probleme bei Patienten mit einem fortgeschrittenen Bronchialkarzinom. Sie ist eben erkrankungsbedingt anders zu werten als eine vorübergehende oder meist vorübergehende Nebenwirkung einer Chemotherapie. Sie ist mit Recht an erster Stelle bei der Morbidität und bei den Krankheitssymptomen gebracht worden. Allerdings fiel auf, dass die anderen Parameter zur Krankheitssymptomatik keinen signifikanten Vorteil zeigten. Das waren Bluthusten, Husten generell und Schmerzen. Das blieb unbeeinflusst. Die anderen Parameter dieser Skalen waren Toxizitätsparameter: die Obstipation, auch aufgrund der Begleitmedikation der Chemotherapie, die durch Chemotherapie bedingte Polyneuropathie, und Mukositis, die Sie genannt haben. Das sind Toxizitäten, die allerdings hier wirklich deutlich unterschiedlich waren und wahrscheinlich auch mit dazu beigetragen haben, dass die Lebensqualitätsanalysen einen Vorteil für Pembrolizumab gezeigt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte noch eine andere Frage zu der PD-L1-Grenze von 50 Prozent stellen. Das ist aus unserer Sicht ein relativ willkürlicher Wert; vielleicht können Sie das anders darstellen. Wie kommt es zu diesem Wert, zu dieser Grenze, und was macht man mit den Patienten, die einen Wert von 49 oder 45 oder so haben? Würden sie da nicht ansprechen? Warum wurden diejenigen nicht untersucht? Wie kam es dazu?

Herr Prof. Dr. Grohé (AIO): Das Thema, das Sie ansprechen, ist ein ganz wichtiges Thema. Es geht um Folgendes. Wir nehmen in der Lernkurve, die auch wir hatten, einfach an, dass PD-L1-Expression durchaus von zentraler Bedeutung für das Ansprechen auf die entsprechende immunonkologische Therapie ist. Wenn wir prospektive Daten aus dem deutschsprachigen Raum sehen, dann zeigt sich, dass ein Drittel der Patienten über 50 Prozent hat, fast keiner in dem Bereich 48 bis 52 Prozent liegt, sondern ein Drittel einen Wert deutlich unter 50 Prozent aufweist, und ein Drittel keine Expression hat. So verteilt sich das in drei Entitäten.

Grundsätzlich muss man dazu sagen, dass das Hauptproblem zurzeit nicht die Expressionstatsache ist, sondern die qualitätsgesicherte und durch Goldstandards gesicherte Überprüfung des Antikörpers, der heutzutage mit verschiedenen Möglichkeiten getestet wird. Die Deutsche Gesellschaft für Pathologie hat ein Qualitätssicherungsprogramm entwickelt, um sicherzustellen, dass die Expression auch die wahrhaftige Expression ist, mit einem entsprechenden Zertifikat. Das ist so ähnlich zu sehen wie HER2 bei Neuexpression, die vor Einführung eines Standards bei Mammakarzinom ungefähr bei 30 Prozent lag. Seit dieser Standard genutzt wird, liegt sie deutlich niedriger. Ich glaube, das ist das Wichtigste: der richtige Antikörper mit einem qualitätsgesicherten Muster in einem zertifizierten pathologischen Institut. Dann findet sich die Expression bei deutlich über 50 Prozent, und diese Zwischenwerte, die wir auch befürchtet haben, sind laut der zertifizierten pathologischen Institute nicht gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. Die Patientenzahlen haben wir angesprochen, okay. – Dann brauchen wir binnen einer Woche, wenn es Ihnen möglich ist, die Feindifferenzierung, die Aufspaltung zu den Immunnebenwirkungen. – Ansonsten kann ich Ihnen das Wort zur Zusammenfassung geben. – Bitte schön.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank für die wiederum sehr interessante Diskussion, die wir gehabt haben. Auf zwei Punkte will ich noch einmal ganz kurz eingehen.

Das eine ist: Wir werden die Daten zu den immunvermittelten Nebenwirkungen in der Teilpopulation innerhalb einer Woche nachreichen. Ich betone jedoch noch einmal, dass die Gesamtzahlen ja vorhanden sind. Es ist nicht so, als ob sie von uns irgendwie versteckt wurden. Wir haben keinen Todesfall wegen immunvermittelter Nebenwirkungen in der Studie, und wir haben 9,7 Prozent der Fälle in Grad 3 bis 5. Selbst wenn Sie sie alle in die Teilpopulation packten, wäre das meines Erachtens kein Grund, verstört zu sein. Insofern sind die Daten ja da; es ist nur nicht klar, in welcher Teilpopulation was auftritt. Aber für die gesamte Population sind die Daten vorhanden.

Das andere, worauf ich noch einmal kurz eingehen möchte, ist die Verwendung von Carboplatin, weil wir auch der Ansicht sind, dass die Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung zu betrachten ist. Wir haben heute gehört: Es ist Versorgungsrealität. Es gibt gute Gründe, warum man Carboplatin vielleicht sogar als Praxisstandard oder Therapiestandard in der Praxis verwendet: Es sind eben ältere Patienten, die Cisplatin nicht vertragen. Wenn man das aufgrund dessen dann als Therapiestandard in seiner Praxis hernimmt, dann ist das meines Erachtens trotzdem ein Grund, den man berücksichtigen sollte. Insofern sehen wir die Gesamtpopulation als relevant an, wozu Sie dann auch alle Informationen haben. Aber nichtsdestotrotz werden wir sie innerhalb einer Woche nachreichen, sodass Sie auch sehen, wie die Aufteilung in den beiden Teilpopulationen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Zusage. – Keine Anmerkungen? – Dann können wir die Anhörung an dieser Stelle schließen. – Danke, dass Sie da waren und Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das jetzt entsprechend im Nachgang zu bewerten haben.

Schluss der Anhörung: 10.52 Uhr