

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 25. Februar 2019
von 12:06 Uhr bis 12:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Prof. Dr. Maschmeyer

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

Frau Dr. Dauber
Herr Ebner

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde - Kopf- und Halschirurgie (DGHNO-KHC)**:

Herr Prof. Dr. Dietz

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHNO-KHC)

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Merck Serono GmbH**:

Frau Dr. Flügel
Herr Dr. Mundel

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann
Frau Reim

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH**:

Herr Herz
Frau Metterlein
Frau Dr. Pöllinger
Herr Weißflog

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:06 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Es geht um Pembrolizumab, also KEYTRUDA, heute im Anwendungsgebiet Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder metastasierenden Plattenepithelkarzinoms in der Kopf-Hals-Region. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Januar diesen Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme, zum anderen die DGHO, die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde – Kopf- und Halschirurgie, die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Merck Serono, Medac und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wie üblich kommen wir zur die Feststellung der Anwesenheit, die wir für das Protokoll vornehmen müssen. Wir führen wie üblich Wortprotokoll; deshalb der Hinweis, nachher bitte, wenn Sie das Wort ergreifen, Namen sowie entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft zu nennen, damit das entsprechend richtig protokolliert wird.

Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Herr Herz, Frau Metterlein, Frau Dr. Pöllinger und Herr Weißflog da sein – ja –, dann Herr Professor Ludwig sowie Herr Professor Maschmeyer für die AkdÄ – jawohl –, weiter Herr Professor Dr. Dietz für die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde – Kopf- und Halschirurgie – jawohl –, dann Herr Professor Wörmann für die DGHO – jawohl –, dann Frau Dr. Daubner und Herr Ebner für Bristol – ja –, ferner Herr Erdmann und Frau Reim von Medac – ja –, Frau Dr. Flügel sowie Herr Dr. Mundel für Merck – ja – sowie die Herren Rasch und Werner für den VfA – ja. – Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie noch einmal.

Wir werden jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, einzuführen und die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte aus der Dossierbewertung zu adressieren. Wir sollten uns über die Frage unterhalten, hinsichtlich derer wir wieder ein Problem haben, nämlich ob die festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie den aktuellen Therapiestandard widerspiegelt. Das ist natürlich eine Fragestellung, die ganz wesentlich ist. In diesem Zusammenhang müssen wir uns auch mit dem Stellenwert von Nivolumab in diesem Therapiegebiet beschäftigen; das ist ja ganz klar. – Dann muss vor dem Hintergrund der sehr kleinen MTX-Teilpopulation erörtert werden, inwieweit es sinnvoll sein könnte, die größere TPS-Teilpopulation heranzuziehen. Das ist jetzt aber keine abschließende Aufzählung zum Fragenkomplex, sondern selbstverständlich können dann alle anderen und weitere Fragen erörtert werden. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Herr Weißflog, bitte schön.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Bevor ich gleich in die Materie einsteige, möchte ich Ihnen aber noch ganz kurz das Team vorstellen, das heute mit mir nach Berlin gekommen ist.

Ganz links von mir sitzt meine Kollegin Veronika Metterlein, die maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war; links neben mir sitzt meine Kollegin Bernadette Pöllinger im Bereich Market Access, unter anderem verantwortlich für die Kopf-Hals-Tumore, rechts von mir Kollege Tobias Herz, der bei MSD den Bereich Medizin für Kopf-Hals-Tumore und weitere Indikationen leitet. Mein Name ist Jan Weißflog; ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Lassen Sie mich eine kurze Bemerkung zum Versorgungskontext bei diesem Krankheitsbild voranstellen; denn im deutschen Versorgungsalltag existiert bislang noch kein einheitlicher Therapiestandard nach Versagen einer platinbasierten Therapie bei Plattenepithelkarzinom der Kopf-Hals-Region. Die Versorgungsrealität in Deutschland zeigt, dass zum einen Methotrexat, Strahlentherapie und Operationen zum Einsatz kommen. Es werden aber auch einige Medikamente off-label angewendet, wie Cetuximab und Docetaxel. Insofern besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf an neuen, wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe.

Für das heutige Verfahren – Sie sagten es bereits, Herr Hecken – ist auch aus unserer Sicht die Diskussion über die Umsetzung der zVT und die dafür betrachtete Subpopulation von besonderer Bedeutung. In der Studie Keynote 40 wurde anhand einer Befragung des behandelnden Arztes, der sogenannten Treatment of physician's choice, kurz TPC-Survey, die jeweilige medizinische Rationale für einen Off-Label-Use erhoben. Die dort genannten Gründe verdeutlichen, dass die Entscheidung des Prüfarztes für oder gegen eine Therapie jeweils auf Basis der individuellen Situation des Patienten und in Anlehnung an die in Leitlinien gegebenen Empfehlungen gefällt wurde und eben nicht nur nach Zulassungsstatus. So konnten zum Beispiel Bedenken hinsichtlich des Nutzen-Risiko-Profiles patientenindividuell berücksichtigt werden.

Wie im Dossier dargestellt, umfasst die relevante Subpopulation alle Patienten, für die eine Behandlung mit Methotrexat oder eben, wenn eine medizinische Rationale für den Off-Label-Use vorlag, eine Behandlung mit Docetaxel bzw. Cetuximab infrage kam. Somit umfasst der Vergleichsarm Therapieoptionen, die in der klinischen Praxis zur Anwendung kommen und eben die Versorgungsrealität in Deutschland widerspiegeln. Der TPC-Survey stellt daher aus unserer Sicht eine adäquate Umsetzung der vom G-BA bestimmten zVT, der patientenindividuellen Therapie nach Wahl des Arztes, dar.

Im Ergebnis sieht man: Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard wird unter Pembrolizumab das Sterberisiko erheblich gesenkt. Wir sprechen hier von einem um knapp vier Monate verlängerten Überleben der Patienten. Außerdem führt eine Behandlung mit Pembrolizumab zu einer Verringerung von nicht schwerwiegenden bzw. zu einer Abschwächung schwerwiegender Symptome. Neben diesen positiven Effekten beim Sterberisiko und der Krankheitslast weist Pembrolizumab ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf und ist gut verträglich. Entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ergibt sich der Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber der zVT aufgrund einer signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer.

In der Gesamtschau leiten wir daher für Pembrolizumab durch diese nachhaltigen und bisher nicht gezeigten Vorteile für Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stellen uns natürlich gerne der Diskussion und Ihren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Dann beginne ich zunächst einmal zur zVT. Die AkdÄ hatte sich dazu ja ebenso geäußert wie die DGHO. Vielleicht fangen wir mit Ihnen an. – Herr Professor Maschmeyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Danke für die Einladung und danke für die Gelegenheit, dazu Stellung zu nehmen. – Ich glaube, dass die Vergleichstherapie in dieser Situation der Vorbehandlung mit cisplatinbasierter Therapie, häufig ja auch nach einer platinbasierten Radiochemotherapie im Rahmen der adjuvanten Behandlung, richtigerweise Cetuximab, Docetaxel und auch Methotrexat mit einschließen sollte. Methotrexat wird in Deutschland nur sehr selten in dieser Situation eingesetzt, und zwar nicht deshalb, weil es einfach altmodisch ist, sondern weil es extrem wenig Wirksamkeit hat.

Es gibt eine durchaus repräsentative Studie zum Vergleich von Afatinib mit Methotrexat aus dem Jahr 2016, veröffentlicht im *Lancet Oncology*, bei der es einen einheitlichen Behandlungsarm mit Methotrexat in einer vergleichbaren Indikation gab. Dort lag das Ansprechen zwischen 6 und 10 Prozent und das progressionsfreie Überleben bei 1,7 Monaten, also sechs bis sieben Wochen. Das sind relativ aktuelle Zahlen zur Wirksamkeit von Methotrexat. Deswegen ist Methotrexat nicht nur unbeliebt, sondern bekanntermaßen in dieser Situation auch wenig effektiv. Es als einzige Vergleichstherapie heranzuziehen, scheint mir deshalb weder rational zu sein noch auch die Versorgungsrealität abzubilden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Maschmeyer. – Herr Wörmann oder Herr Professor Dietz?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das entspricht exakt dem, was wir beim letzten Mal zu Nivolumab im ähnlichen Setting schon gesagt hatten, nämlich dass Methotrexat deutlich zu schmal ist; Herr Maschmeyer hat das noch einmal bestätigt. Wir hatten jetzt hier noch ergänzt, dass wir inzwischen schon auch merken, dass, wegen der geringeren Nebenwirkungen, Nivolumab seinen Stellenwert findet. Hier wurde eben zitiert, wie das in der Versorgung ist: Es ist eine zunehmende Erfahrungskurve, die damit stattfindet. Deswegen denken wir, dass genauso, wie Herr Maschmeyer es gesagt hat, es breiter sein muss, off-label – das sind dann Docetaxel und Cetuximab –, aber Nivolumab gehört auch dazu. Sie haben einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt. Insofern gehört es inzwischen auch zur Standardtherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Herr Dietz ergänzend.

Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO-KHC): Herr Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde schließt sich den Vorrednern vollumfänglich an. Wenn man sich die Versorgungsrealität draußen anschaut, so ist es letztlich identisch zu dem, was in der Studie dargestellt wurde, eher noch zuungunsten von Methotrexat, weil vorzugsweise in dieser Situation Cetuximab mono und Docetaxel mono gegeben werden. Interessanterweise tragen das auch die Kostenträger. Ansonsten sind diese Patienten prognostisch extrem schlecht. Das ist auch der Grund, warum es keinen Standard in der Second Line gibt. Von der operativen Warte her ist in der Regel, wenn Operation, Bestrahlung und vor allen Dingen Platin durch sind, eigentlich keine sinnvolle Option für ein wirklich tragfähiges Konzept mehr so wirklich vorhanden. Man hat also eine ganze Menge gemacht zur Lebensverlängerung usw., und wir haben jetzt tatsächlich nicht nur durch Nivo, sondern auch mit der Keynote 40 tatsächlich einen Riesenschritt nach vorne in genau dieser Indikation. – Insofern volle Unterstützung der Vorredner.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Frau Ossevorth.

Frau Ossevorth: Ich habe als Allererstes eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Dabei geht es jetzt um diejenigen Patienten, die MTX hätten bekommen können und kein MTX bekommen haben. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung auf Seite 44 geschrieben, es bleibe unklar, warum die Patienten, die laut Befragung für MTX geeignet gewesen seien, kein MTX bekommen hätten. – Das ist aus diesem Survey nicht ganz hervorgegangen. Können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen?

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

Frau Dr. Pöllinger (MSD): Wichtig ist es in dieser Situation, dass auf patientenindividueller Basis die richtige Wahl getroffen wird. Grundsätzlich stehen mehrere Therapieoptionen zur Verfügung, und

selbst wenn das so ist, wäre die eine oder andere für die patientenindividuelle Situation auch bezüglich Tumorentität und Vorbehandlungen besser geeignet. Insofern hat der Arzt zum Glück in dieser Situation die Möglichkeit abzuwägen, trotz mehrerer potenziell geeigneter Therapien, welche denn für diejenige Patientin bzw. denjenigen Patienten die beste Lösung wäre.

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

Frau Ossevorth: Uns stellt sich dann natürlich die Frage, warum Sie in der schriftlichen Stellungnahme nicht die Möglichkeit ergriffen haben, das noch einmal zu klären. Insofern bleibt diese Unsicherheit jetzt bestehen.

Die nächste Frage, die ich noch an den pharmazeutischen Unternehmer habe, bezieht sich auf die Analysepläne. Da hat das IQWiG sehr klar nochmals darauf abgestellt, dass die Frage nicht beantwortet werden kann, warum der finale Analyseplan, der ja doch auch im Verlauf der Studie mehrfach geändert wurde, letztlich nicht eingehalten wurde, also nach dem Tod von 340 Patienten die finale Analyse zu fahren; dafür ist dies dann, wenn ich es richtig sehe, nach 388 Todesfällen durchgeführt worden. Können Sie dazu sagen, warum man sich nicht an den finalen Analyseplan gehalten hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Metterlein.

Frau Metterlein (MSD): Diese Fragen wurden bereits im Rahmen des EMA-Zulassungsprozesses adressiert. Man sieht das auch, wenn man in diesen Joint Assessment Report hineinschaut. Es stimmt, dass noch mal zwölf Todesfälle nach dem Database Lock von Juni dazugekommen sind. Man wusste aber, dass diese Patienten verstorben sind. Es fehlten lediglich noch Informationen, und da der Endpunkt Gesamtüberleben sehr wichtig ist, hat man sich eben entschlossen, noch abzuwarten, bis alle diese Informationen in der Datenbank drinnen sind, und hat dann eben im Oktober den Database Lock durchgeführt.

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

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an die AkdÄ: Wie sehen Sie den Stellenwert von Nivolumab in dieser Therapie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Maschmeyer.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Ich glaube, dass die Daten, die wir von Nivolumab in der Situation der zweiten Linie kennen, wenn cisplatinbasierte Therapie vom Typ EXTREME-Protokoll nicht möglich oder nicht mehr möglich ist oder durch ist, diese Daten, die ja von Ferris et al. im *New England Journal* publiziert wurden, und die Daten von der Keynote-40-Studie, was das Einjahresüberleben der Patienten angeht, zum Beispiel absolut vergleichbar sind. Das sind 34 vs. 36 Prozent der Patienten. Insofern kann man glaube ich die Daten in dieser Situation durchaus vergleichen.

Wenn man aus der Indikation der Zweitlinien- oder Drittlinientherapie herausgeht und einmal einen Blick auf die Daten wirft, die wir jetzt bereits kennen, die Daten von der Primärtherapie, wobei Pembrolizumab gegen das EXTREME-Protokoll randomisiert geprüft worden ist – die Daten liegen ja seit dem ESMO vor – und es nach den Daten hinsichtlich der harten Endpunkte Overall Survival etc. klar überlegen war, dann weiß man, dass Pembrolizumab mindestens gleichwertig ist.

Bei Nivolumab sind mir solche Daten einer erfolgreichen Prüfung in der ersten Linie nicht bekannt, aber in der zweiten oder dritten Linie ist es für uns natürlich eine ausgesprochen hilfreiche Option. Neben dem Ansprechen und der Verträglichkeit, was in der Regel bei dieser kritischen Patientenpo-

pulation gut zu managen ist – die meisten von ihnen sind ja gezeichnet von Alkoholismus und Kettenrauchen und eben entsprechender Komorbidität –, ist es eben so, dass einige dieser Patienten ungewöhnlich lange profitieren. Das ist ja etwas, was wir bei den Checkpoint-Inhibitoren auch bei anderen Tumorerkrankungen sehen, dass nicht nur das Ansprechen und das Überleben, sondern ein Plateau von 10, vielleicht 20 Prozent der Patienten, die initial angesprochen haben, zu beobachten ist, was vermutlich auf den speziellen Wirkmechanismus der Checkpoint-Inhibitoren zurückzuführen ist. Wenn sie einmal ihren Effekt getan haben, dann ist die Effektivität bei einigen Patienten beeindruckend langanhaltend. Deswegen ist es für uns eine extrem wichtige Option.

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

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch mal bei dem Stellenwert von Nivolumab einhaken. Wie sehen Sie vonseiten der AkdÄ den Stellenwert in der derzeitigen Situation, also Nivolumab im Vergleich zu den hier genannten, den in der TPS-Population angewandten Alternativen? Das ist das eine: Werden diese Alternativen auch noch angewendet, wird nur Nivolumab gemacht, in welcher Größenordnung bewegt sich das?

Dann vielleicht noch eine Anmerkung dazu: Wir haben ja nun von beiden Fachgesellschaften gehört, dass die Wirksamkeit von Methotrexat im Vergleich zu den beiden OLU-Alternativen Cetuximab und Docetaxel eher problematischer gesehen wird. Sie haben das auch ein bisschen begründet. Jetzt ist meine Frage: Bei der Bewertung von Nivolumab wurde ja damals die Methotrexat-Teilpopulation bewertet. Wenn man so guckt, Gesamtpopulation vs. Teilpopulation, war der Effekt noch etwas größer in der Teilpopulation vs. Methotrexat. Das wäre ja etwas, wozu vielleicht noch etwas gesagt werden könnte – ich meine, bei aller extremen Vorsicht, wenn man so etwas sieht, was auch in diese Richtung deuten könnte –, dass möglicherweise Methotrexat nicht ganz so wirksam ist wie die beiden anderen off-label eingesetzten Alternativen.

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

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Danke. Dazu nehme ich gerne nochmals Stellung. – Ich hatte schon gesagt, dass die Vergleichsgruppe in der Nivolumab-Studie – Ferris et al., *New England Journal* – für meine Begriffe sehr gut mit dem vergleichbar ist, was in dieser Studie mit dem Pembrolizumab gemacht wurde. Dass wir die anderen Substanzen in der zweiten oder dritten Linie doch immer noch gelegentlich einsetzen, liegt zum einen daran, dass zum einen nicht jeder Patient tatsächlich einen solchen Checkpoint-Inhibitor erhalten kann. Sie wissen, dass Patienten, die eine bekannte Autoimmunerkrankung oder so etwas haben, dafür nicht infrage kommen. Zum anderen schauen wir uns schon natürlich auch die PD-L1-Expression auf dem Tumor an. Wenn sie null ist, dann zögern wir eher, einen Checkpoint-Inhibitor, also einen PD-L1-Inhibitor, einzusetzen als wenn sie eben 20 oder 50 Prozent überschreitet. Insofern haben die anderen Substanzen schon auch noch ihren Stellenwert, aber die Standardentscheidung in der Situation fällt heutzutage immer zugunsten von Nivolumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Wörmann und Herr Professor Dietz.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir sind da ganz nah beieinander. Ich glaube, es ist sehr hilfreich, bei diesem schwierigen Patientenkollektiv eine Differentialtherapie in der Hand zu haben, und es gibt in der Tat weiterhin Patienten, die mit MTX behandelt werden. Es gibt eine relativ aktuelle Studie bei sogenannten Frail-Patienten, also Patienten in schlechtem Allgemeinzustand, wo Methotrexat alleine in Deutschland noch einmal in einer Phase-II-Studie getestet wurde, mit An-

sprechraten. Herr Maschmeyer hat ja gesagt, das ist nicht wahnsinnig überzeugend, verglichen mit Afatinib; da gab es einen geringeren Überlebensvorteil. Trotzdem ist es weiterhin eine Option. Also, ich tue mich immer schwer mit dieser Indirektologie, dann kleine Subgruppen zu machen und damit zu vergleichen. Im Groben würde ich im Moment sehr deutlich formulieren, dass ich Nivolumab und Pembrolizumab als vergleichbar ansehe; alles andere geht dann sehr in kleine Subgruppen hinein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Dietz.

Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO-KHC): Also, nichts Ergänzendes. Es ist komplett ausgesprochen, was letztlich die Situation gut wiedergibt.

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

Frau Ossevorth: Ich habe noch mal zwei Fragen. Bei der Frage an den pharmazeutischen Unternehmer geht es um diejenigen Patienten, die einen späten Progress erleiden. Die Frage, die sich uns stellt, ist also, ob solche Patienten in dieser Studie untersucht wurden; denn dazu liegen uns keine Daten vor. Auch da haben Sie leider die Situation nicht genutzt, um dazu noch einmal Daten nachzureichen, damit wir dazu eventuell noch mal eine Aussage treffen können. Sprich: Wenn Sie dazu noch etwas nachreichen können, um wie viel Patienten geht es da?

Gerade im Anschluss daran geht folgende Frage an die stellungnehmenden Fachgesellschaften: Wie würden Sie diese Patienten aktuell behandeln? Ich habe den Stellungnahmen entnommen, auch gerade seitens der AkdÄ, dass tatsächlich eine Re-Therapie mit Platin für Patienten mit einem späten Progress durchaus sachgerecht wäre. Das ist nicht angeboten worden; die Patienten haben dies in der Studie also nicht bekommen. Die Frage ist: Wie sieht es in der Versorgungsrealität derzeit aus? Also, das war zuerst die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und anschließend die Frage an die Stellungnehmer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der pU, Herr Herz bitte.

Herr Herz (MSD): Ich werde auf den ersten Teil Ihrer Frage eingehen. Bei den Spätprogressern, wenn ich Sie richtig verstehe, geht es um diejenigen Patienten, die sozusagen nach der Platinvortherapie sehr, sehr lange angesprochen haben und dann erst einen Progress hatten. Wir haben natürlich bei uns, anders als das beispielsweise in der Checkmate 141 der Fall war, alle Patienten einschließen können, also sowohl diejenigen, die einen frühen Progress erlitten haben, wenn sie aus dem lokal rezidiven Stadium kamen, als auch diejenigen, die eben einen späten Progress bekommen haben. Nichtsdestotrotz haben wir danach nicht stratifiziert. Für uns galt in der Studie einfach nur, dass die Platinvortherapie gegeben sein musste; das war Einschlusskriterium. Wir haben uns eben nicht die Gruppe früh vs. der Gruppe spät angeschaut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Die Fachgesellschaften jetzt: Wie wäre die optimierte Therapie? – Bitte schön, Herr Maschmeyer.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Wir dürfen ja nicht vergessen, dass die Patienten in der Regel nicht nur einmal Platin bekommen haben, sondern im Rahmen der Radiochemotherapie bereits begleitend zur Bestrahlung Platin bekommen haben, und egal, ob man das wöchentliche Protokoll oder das dreiwöchentliche Protokoll nimmt: Es ist die Regel, dass man das nicht bis zum Ende durchziehen kann, weil die Patienten zwischendurch mit der Niere einbrechen und einfach zu krank sind. Das heißt, wir haben an dieser Stelle häufig schon das Problem, Cisplatin protokollgerecht durchzuführen.

Wenn man dann auf 30 mg/m² heruntergeht, liegt man einfach in einem Bereich, bei dem klar ist, dass die Wirksamkeit nicht vergleichbar ist. Deswegen sollte man das nicht tun.

Wenn die Patienten dann im ersten Rezidiv eine Kombination aus Platin/5-FU und Cetuximab bekommen haben, ist es häufig bei uns auch so – wir sind ein großes Zentrum für Kopf-Hals-Tumoren in Potsdam –, dass wir das EXTREME-Protokoll ebenfalls nur in einem sehr begrenzten Maße durchführen können.

Diejenigen Patienten, die das alles gut hinter sich gebracht haben und dann spät ein Rezidiv bekommen, sind zum einen aus meiner Erfahrung sehr selten. Wenn das so ist, haben sie häufig eine zweite Erkrankung. Das ist dann kein Rezidiv, sondern sie haben aufgrund des fortgesetzten Konsums von Alkohol und Zigaretten irgendwann an einer anderen Stelle im Kopf-Hals-Bereich wieder einen Tumor. Dann machen wir natürlich den Versuch, Platin noch einmal einzusetzen. Aber das ist so selten, dass mir diese Population, ehrlich gesagt, gar nicht in den Sinn gekommen wäre. Diejenigen Patienten, die so durch sind mit der Radiochemo- und der ersten klassischen Rezidivtherapie, bekommen früh ein Rezidiv, und für sie ist Platin keine Option.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Professor Dietz.

Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO): Ich würde gern aus HNO-Sicht noch Folgendes als weiteren Aspekt hineinbringen: Speziell bei den Patienten mit diesen Spätprogressen, wenn sie also hinreichend Platin bekamen, wie eben von Herrn Maschmeyer ausführlich dargestellt, wir also wirklich grenzwertige kumulative Dosen bei den Patienten haben, ist unsere Beobachtung oft, dass aufgrund der Spättox, also Fibrose, Dysphagie und diese Dinge, die einfach für die Patienten massiv belastend sind, viele nicht auf die Idee kommen, noch einmal Cisplatin zu geben, sodass wir insbesondere aus der Betrachtung der hohen Spättox in der Nachsorge heraus extrem froh sind, deutlich bessere Alternativen zu bekommen, die insbesondere, was die Tox angeht, unvergleichlich milder sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ossevorth noch einmal.

Frau Ossevorth: Dazu noch eine ganz konkrete Nachfrage: Wie würden Sie die Patienten jetzt aktuell behandeln, auch diejenigen Patienten, die im Grunde genommen unter Cisplatin oder Carboplatin einen relativ späten Progress erleiden? Diese Frage ist meines Erachtens jetzt noch nicht so ganz klar beantwortet, weil ich aus der schriftlichen Stellungnahme eigentlich schon entnommen habe, dass Patienten durchaus mit einer Platin-Re-Therapie noch behandelt werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich denke, da trifft das zu, was wir jetzt zusammengefasst haben. Wir meinen jetzt, dass wir mindestens fünf medikamentöse Optionen für diese Patienten haben. Wir hätten Docetaxel als Zweitlinientherapie – off-label, setzen wir aber ein –, wir hätten Methotrexat als zugelassene Therapie, wir hätten Cetuximab, wir hätten jetzt zusätzlich Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Zudem ist meines Erachtens deutlich geworden, dass es auch eine kleine Gruppe von Patienten geben kann, bei denen man sich traut, noch Platin zu geben. Aber die Re-Therapie ist absolut kein Standard in dieser Situation, weil es zu viele Patienten gibt, die durch die Tox vorher geschädigt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch einmal Herr Professor Maschmeyer.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Wenn ich das noch ergänzen dürfte: Carboplatin ist keine akzeptierte Alternative in der Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Maschmeyer. – Weitere Fragen? – Keine. Oh, dann ging das ja flott. – Wer macht die Zusammenfassung? – Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank, Herr Vorsitzender, vielen Dank auch für die sehr konstruktive Diskussion heute. Meines Erachtens ist nochmals deutlich geworden, dass die im vorliegenden Dossier dargestellten Ergebnisse belegen, dass Pembrolizumab im Vergleich zu den bisher in der klinischen Praxis in Deutschland verwendeten Therapieoptionen eine wirksamere und im Allgemeinen auch gut verträgliche Therapieoption darstellt.

Ein Punkt vielleicht noch zum Wettbewerberprodukt. Ich will, weil Sie nach dem Stellenwert fragten, nur noch einmal unterstreichen, dass wir uns hier in dieser Nutzenbewertung in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie direkt mit der vom G-BA vorgegebenen zVT verglichen haben; das wollte ich nur noch mal festhalten. Diese Daten sollten vielleicht auch im Mittelpunkt der heutigen Diskussion stehen, und dies mit dem erheblichen Überlebensvorteil, den wir da gezeigt haben.

Zum Thema TPC wollte ich nur noch zusammenfassen: Uns war es wirklich ganz wichtig, die Rationale zu verstehen und zu zeigen, warum eine Therapieoption für Kopf-Hals-Tumore off-label angewandt wurde, und dies so auch in der Subpopulation abzubilden. Das heißt konkret, dass der TPC-Survey aus unserer Sicht ein geeignetes Werkzeug in Versorgungssituationen mit Off-label-Therapiealternativen darstellt, um für die frühe Nutzenbewertung eben eine ethische und pragmatische Umsetzung der zVT im Rahmen von internationalen klinischen Studien zu gewährleisten.

Im Ergebnis zeigt sich – das kam heute mehrfach zur Sprache –, dass im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard unter Pembrolizumab das Sterberisiko erheblich, nämlich um 46 Prozent, gesenkt wird. Die Überlebenszeit der Patienten liegt im Median bei 11,6 Monaten vs. 7,9 bei der Standardtherapie. Ich denke, das rechtfertigt für Pembrolizumab bei der Behandlung von Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Weißflog. Nur, damit da kein Missverständnis aufkommt: Wir sind selbstverständlich sicher, dass Sie die vom G-BA 2014 beratene zVT umgesetzt haben; darüber brauchen wir gar nicht zu diskutieren. Dass sich gegenüber dieser zVT auch Effekte zeigen, über deren Ausmaß man selbstverständlich, was die Quantifizierung angeht, streiten kann, ist auch ganz klar.

Möglicherweise ist halt nur in der Zwischenzeit eine Veränderung im Therapiestandard eingetreten; deshalb haben wir uns damit beschäftigt. Das bedeutet aber nicht, dass – und das ist ja auch in der Dossierbewertung entsprechend geschehen - jetzt in irgendeiner Form hier infrage gestellt wird, dass der in Rede stehende Wirkstoff gegenüber der zVT eben Effekte zeigt, die – ich drücke mich jetzt zurückhaltend aus – eine positive Grundrichtung ausweisen. Es stellen sich halt nur folgende Fragen: Ist die alte zVT noch die geeignete, oder ist sie es nicht? Wie muss das jetzt weiter betrachtet werden? – Ich merke das nur an, damit das, was Sie da so locker mit einem Sätzchen in Hinausgehen noch gesagt haben, nicht so nackig im Protokoll stehen bleibt.

Danke, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das jetzt selbstverständlich zu beraten und zu wägen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:38 Uhr