

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

Wirkstoff: Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Mai 2019
von 10:00 Uhr bis 10:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Kusick

Frau Storck

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

Frau Dr. Sahakyan

Herr Dr. Simang

Herr Weißflog

Frau Dr. Wieland-Schulz

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Dr. Buhck

Herr Hildebrandt

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU):**

Herr Prof. Dr. Miller

Angemeldete Teilnehmerin für das **Universitätsklinikum Charité:**

Frau Dr. De Santis

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben es ein bisschen kühl gemacht, damit wir uns hier frühlingshaft treffen können und es niemandem zu warm wird.

Wir sind im Stellungnahmeverfahren Pembrolizumab, erneute Nutzenbewertung wegen neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse. Basis des Stellungnahmeverfahrens ist die Ihnen bekannte Dossierbewertung des IQWiG vom 27. März 2019, zu der MSD Sharp & Dohme Stellung genommen hat, zudem die DGHO und die Deutsche Gesellschaft für Urologie in einer gemeinsamen Stellungnahme, dann Frau Privatdozentin Dr. Maria De Santis von der Interdisziplinären Urologischen Onkologie hier an der Charité, weiter Bristol-Myers Squibb, Roche Pharma AG und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, da wir Wortprotokoll führen, wie üblich die Anwesenheit feststellen. Ich bitte Sie zugleich, wenn Sie nachher das Wort ergreifen, jeweils das Mikrofon zu benutzen und Ihren Namen zu nennen, damit das entsprechend protokolliert werden kann. Für MSD Sharp & Dohme, also den pharmazeutischen Unternehmer, müssten Frau Dr. Sahakyan, Herr Dr. Simang, Herr Weißflog und Frau Dr. Wieland-Schulz da sein – ja. Ferner müssten Herr Professor Dr. Miller von der Deutschen Gesellschaft für Urologie und Frau Dr. De Santis da sein – jawohl –, dann für Bristol-Myers Herr Dr. Kusick und Frau Storck – ja –, für Roche Herr Dr. Buhck und Herr Hildebrandt – jawohl – und für den vfa Herr Dr. Rasch. Damit sind alle anwesend, die da sein müssten.

Ich werde dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Gelegenheit zu einigen einleitenden Worten geben. Uns würde nachher als Fragestellung an die Kliniker interessieren, welchen Stellenwert Pembrolizumab aktuell in der Erstlinientherapie insbesondere unter Berücksichtigung des PD-L1-Expressionsstatus der Patienten hat, ebenso die Frage, inwieweit die Ergebnisse der derzeit laufenden Phase-III-Studie KEYNOTE-361 für das vorliegende Anwendungsgebiet von Relevanz sein könnten. Daneben werden sicherlich auch eine Reihe anderer 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 natürlich für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Bevor ich aber gleich in die Materie einsteige, möchte ich Ihnen noch meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir nach Berlin gekommen sind. Ganz links von mir ist es Herr Dr. Simang, der maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war. Links neben mir sitzt meine Kollegin Narine Sahakyan, im Bereich Market Access unter anderem verantwortlich für das Urothelkarzinom, und rechts von mir meine Kollegin Elfriede Wieland-Schulz, im Bereich Medizin unter anderem verantwortlich für die Indikation des Urothelkarzinoms. Mein Name ist Jan Weißflog; ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Wir haben es hier heute mit einer Neubewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu tun. Ich möchte trotzdem noch einmal eine kurze Bemerkung zum Versorgungskontext bei diesem Krankheitsbild voranstellen; denn für Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasierendem Urothelkarzinom, die nicht für eine Cisplatin-Therapie geeignet sind und deren Tumoren PD-L1 mit einem Score CPS ≥ 10 exprimieren, existiert im deutschen Versorgungsalltag bis heute kein einheitlicher Therapiestandard. Dies ist eine Patientengruppe, deren Tumorerkrankung weit fortgeschritten ist und die gleichzeitig die empfohlene cisplatinhaltige Chemotherapie aufgrund von Komorbiditäten nicht erhalten kann. Die Hälfte der Patienten in unserer Studie hatte einen ECOG-Performance-Status von

mindestens 2, drei Viertel aller Patienten wiesen schon Viszeralmetastasen auf, und knapp die Hälfte hatten erhebliche Einschränkungen der Nierenfunktion. Für diese Patienten wird in allen relevanten Leitlinien trotz fehlender Zulassung einzig die Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin empfohlen. Insofern besteht ein erheblicher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen und verbesserten Therapieoptionen für diese Patientengruppe.

Für das heutige Verfahren ist aus unserer Sicht ein Punkt von besonderer Bedeutung; Herr Vorsitzender, Sie sprachen es bereits an: Die EMA hat in diesem Fall eines wirklich hohen medizinischen Bedarfs bei diesen prognostisch schlechtgestellten und schwer zu behandelnden Patienten auf dem Evidenzlevel einer Phase-II-Studie, nämlich der KEYNOTE-052, die Zulassung für Pembrolizumab erteilt. Die Studie KEYNOTE-052 ist auch nach der Änderung des Anwendungsgebietes die derzeit einzig verfügbare bewertungsrelevante Studie und damit die bestverfügbare Evidenz für Pembrolizumab zur Beurteilung des Zusatznutzens in diesem Indikationsgebiet.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet läuft noch eine randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie, die Studie KEYNOTE-361; Sie erwähnten sie. Mit Resultaten dieser ereignisgetriebenen Studie wird aber frühestens Ende 2019, eher 2020 gerechnet. Mögliche vorläufige Daten dieser Phase-III-Studie stehen ausschließlich einem externen Data Monitoring Committee zur Verfügung. Um die Studienintegrität nicht zu gefährden, darf MSD auf die ersten Ergebnisse dieser Studie natürlich erst nach Studienende zugreifen. Für die vorliegende Nutzenbewertung konnten wir deshalb ausschließlich die Ergebnisse der Studie KEYNOTE-052 in einem indirekten Vergleich mit der bestverfügbaren Evidenz zu der vom G-BA definierten zVT vergleichen, die es zu dem entsprechenden Zeitpunkt für diese Patienten gab.

Im Ergebnis sieht man: Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard wird unter Pembrolizumab das Sterberisiko deutlich gesenkt. Wir sprechen hier von einem medianen Gesamtüberleben der Patienten von 18,5 Monaten vs. 7 bis 10 Monaten unter Carbo/Gem. Jeder zweite Patient spricht auf die Therapie mit Pembrolizumab an, jeder fünfte Patient sogar mit einer Komplettremission. Neben diesen positiven Effekten bei der Krankheitslast und beim Sterberisiko weist Pembrolizumab ein gutes Sicherheitsprofil auf und ist gut verträglich. Entsprechend der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung ergibt sich daher der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgrund einer signifikanten Verlängerung der Überlebensdauer für diese sehr morbide und in ihrer Krebserkrankung weit fortgeschrittene Patientengruppe.

In der Gesamtschau leiten wir daher für Pembrolizumab wegen dieser nachhaltigen und bisher nicht gezeigten Vorteile unter gleichzeitiger Berücksichtigung der eingeschränkten Datenlage einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ab. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Weißflog, für diese Einführung. Ich äußere noch einmal die Frage an Herrn Miller und Frau De Santis, die ich eingangs gestellt habe: Wie sehen Sie jenseits der Frage der noch laufenden Studie und der vorhandenen Evidenz, die jetzt im Augenblick auf der Basis der aktuellen Zulassungsstudie relativ dünn ist, den aktuellen Stellenwert von Pembrolizumab in der Erstlinie? Wie sieht es in der realen Versorgungspraxis aus? – Herr Professor Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): In der realen Versorgungspraxis ist das für uns eine exzellente Therapiealternative zu dem, was wir bisher hatten; das kann man so bestätigen. Diese Kombination aus Carboplatin und Gemcitabin ist mäßig effektiv: Je kränker die Patienten sind, desto weniger effektiv ist sie. Im klinischen Alltag wird Pembrolizumab eingesetzt, wenn das indikationsmäßig passt, weil

das natürlich sowohl von der Effektivität bei eingeschränkter Datenlage als auch speziell von der Nebenwirkungssituation her eine ganz andere Therapie ist.

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

Frau Dr. De Santis (UK Charité): Danke vielmals. – Die Pembrolizumab-Immuntherapie hat für das Urothelkarzinom in der Zweit- und in der Erstlinie signifikante Verbesserungen bezüglich des Überlebens, des Ansprechens und natürlich auch der Verträglichkeit gebracht. Wie Professor Miller schon gesagt hat, vertragen Patienten in dieser Situation, die einen Performance-Status von 2 und eine eingeschränkte Nierenfunktion haben, Kombinationschemotherapie oft besonders schlecht, und die Daten für jene Patienten, die mehrere schlechte prognostische Faktoren haben, sind nicht gut. Das wissen wir auch aus der EORTC-Studie aus dieser Kombination.

Meines Erachtens dürfen wir auch nicht vergessen, dass sowohl die Kombination Gemcitabin/Cisplatin, die beim Urothelkarzinom uneingeschränkt Standard ist, als auch Carboplatin und Gemcitabin Standard geworden ist und aufgrund des geringeren Toxizitätsprofils vor allem bei Cis/Gem zugelassen wurde, nicht aber, weil jemals eine bessere Wirksamkeit gegenüber vorangegangenen Therapien festgestellt wurde. Das darf man nicht ganz außer Acht lassen. Das heißt, beim Urothelkarzinom ist es wirklich sehr schwierig und heikel, einen neuen Therapiestandard zu etablieren. Jetzt haben wir eine Immuntherapie, die wirklich für die Patienten deutlich besser verträglich ist. Die vorliegenden Daten, leider aus einer nicht kontrollierten Studie, sind durchaus sehr überzeugend. Ich denke, dies hat in der Zwischenzeit sehr vielen Patienten sehr viel Gutes gebracht.

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

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich möchte Sie auch noch etwas zum möglichen Vergleich fragen. In der IQWiG-Bewertung sind ja auch zugelassene Monotherapien erwähnt worden, so Methotrexat und Doxorubicin. Welchen Stellenwert haben sie denn, und wie würden Sie sie einschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Also, das ist exotisch. Ich kann mich nicht erinnern, auch nicht aus Gesprächen mit Kollegen, dass irgendwer Doxorubicin anwendet. Wenn die Patienten keine Gemcitabin und kein Carboplatin bekommen können, dann sind wir in einer Situation, in der wir sagen können: Wir wissen, dass diese Monotherapien ineffektiv sind. Dass man ihnen noch irgendeinen Nutzen daraus angedeihen lassen kann, ist extrem unwahrscheinlich. Ich will nicht sagen, es werde nicht gemacht – „nicht“ kann man in der Medizin nie sagen –; aber es wird extrem selten gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Frau De Santis.

Frau Dr. De Santis (UK Charité): Für mich haben diese beiden Monotherapien keinen Stellenwert. Beim Urothelkarzinom hat Monotherapie in der Erstlinie, aber auch in der Zweitlinie nie einen besonderen Nutzen gebracht, und beide Medikamente werden als Monotherapie in der Praxis nicht verwendet. Ich behandle diese Tumore seit 1997 und habe noch keinen einzigen mit Monotherapie, mit Anthrazyklinen, also Doxorubicin oder Adriblastin, oder mit Methotrexat-Monotherapie behandelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet? – Nein. Fragen? – Niemand mehr.

(Zurufe: Doch! Doch!)

– Ich frage nur. Wir müssen langsam auf Betriebstemperatur kommen. Wir sind ja so wie die Eidechsen: Wir kommen erst bei 30 Grad Raumtemperatur, aber das wird bis etwa 16 Uhr dauern. – Bitte schön, Frau Wenzel.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Deswegen frage ich weiter; dann wird mir auch etwas wärmer. – Sie haben hier einen gematchten Vergleich vorgelegt, wobei wir auch zur Methodik relativ wenig Informationen haben. Vielleicht könnten Sie einmal kurz erläutern, was da gemacht worden ist.

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

Herr Dr. Simang (MSD): Ich kann Ihnen hierzu gerne einen kurzen Überblick geben. Wir haben zunächst die bestverfügbare Evidenz identifiziert, sprich aufseiten von Pembrolizumab die KEYNOTE-052 und für die zVT, also für Carboplatin/Gemcitabin, die entsprechenden Studien; das waren sechs Studien. Diese Ergebnisse haben wir entsprechend in unserem Dossier deskriptiv gegenübergestellt und haben aus diesem deskriptiven Vergleich einen Vorteil für Pembrolizumab ableiten können, den wir aufgrund der Evidenzsituation als nicht quantifizierbar ableiten. Ergänzend dazu haben wir dann noch weitere Analysen gefahren und versucht, diesen Therapieeffekt zu quantifizieren. Unseren Zusatznutzen und auch den Vorteil, den wir für Pembrolizumab sehen, leiten wir aber aus dem deskriptiven Vergleich ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wenzel und dann Frau Müller.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Erstens ist es ja ein gematchter Vergleich; da muss es ja Matching-Faktoren gegeben haben. Insofern würde mich durchaus interessieren, welche verwendet worden sind.

Das Zweite ist: Sie haben sich ja dann in der Vergleichstherapie gegen Patienten verglichen, bei denen der PD-L1-Status nicht bekannt ist. Sehen Sie in diesen fehlenden Daten nicht irgendeine Einschränkung, was diesen Vergleich anbetrifft?

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

Herr Dr. Simang (MSD): Ich möchte auf die erste Frage eingehen. Der Kern unseres Dossiers und auch das, woraus wir den Zusatznutzen entsprechend abgeleitet haben, ist eine rein deskriptive Gegenüberstellung zwischen der KEYNOTE-052 und den Daten zu Carboplatin/Gemcitabin. Wir haben dann ergänzend einen Matching Adjusted Indirect Comparison durchgeführt. Hierbei haben wir natürlich bestimmte Baseline-Kriterien angelegt, um die Patientenpopulationen mit Carboplatin vergleichbar zu machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieland-Schulz.

Frau Dr. Wieland-Schulz (MSD): Vielleicht noch ergänzend zu der Frage, weshalb für Carboplatin/Gemcitabin keine Daten für den PD-L1-Biomarkerstatus gegeben sind: Laut der aktuellen S3-Leitlinie gibt es zurzeit keinen prädiktiven Biomarker, der für den Erfolg einer Chemotherapie spricht. Dieser PD-L1-Biomarker hat erst durch die Immuncheckpoint-Inhibitoren an Bedeutung gewonnen. Deswegen haben wir jetzt quasi den Vergleich zu der momentan bestmöglichen Evidenz durchgeführt. Die EMA oder die Zulassungsbehörde hat sozusagen wegen des medizinischen Bedarfs die Zulassung bereits aufgrund einer Phase-II-Studie frühzeitig gegeben, um den Patienten bereits jetzt die Chance auf eine Immuntherapie zu geben.

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

Frau Dr. Müller: Ich würde gerne gleich an das anknüpfen, was Sie zum PD-L1-Status ausgeführt haben. Sie haben eben selber klar gesagt, dass bei der Vergleichsgruppe dazu aus verständlichen Gründen – das war damals nicht Standard – keine Daten vorliegen. Daher ist meine Frage – Frau Wenzel-Seifert hat auch schon danach gefragt –, wie Sie daraus den Gesamtüberlebensvorteil ableiten können, wenn das Kriterium, das bei der EMA dazu geführt hat, dass eine Zulassungseinschränkung ausgesprochen wurde, sozusagen nicht erhoben wird. Es wäre schön, wenn Sie dazu nochmals ein, zwei Sätze sagen könnten. Da haben wir keinen Vergleich. Sie haben ja nur einen Vergleich, den Sie jetzt auch neu vorgelegt haben, alle gegen PD-L1-Score über 10.

Außerdem würde ich gerne noch etwas von Ihnen dazu hören, vielleicht auch von der DGU, wie Sie als Kliniker diesen Cutoff-Wert von 10 Prozent hinsichtlich der Erhebungsmethodik einschätzen. Wir haben ja auch im angrenzenden Anwendungsgebiet andere Arzneimittel, die andere Cutoffs verwenden. Vielleicht sagen Sie auch noch mal etwas zu PD-L1 auf Tumor- versus Immunzellen versus kombiniertem Score aus Tumor- und Immunzellen usw. Sie haben zwar gesagt, die vergleichenden Daten, aufgrund derer sich die EMA für die Zulassungseinschränkung entschieden hat, lägen Ihnen nicht vor. Aber vielleicht können Sie auch noch ein paar Punkte dazu sagen, warum Ihnen da nichts vorliegt usw.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Das waren jetzt mehrere Fragenkomplexe. Zum ersten Teil, der Änderung des Anwendungsgebietes auf Patienten mit einem CPS-Score ≥ 10 , zum Überlebensvorteil. Das ist natürlich der Anteil derjenigen Patienten, den wir durch die Biomarkerselektion identifizieren können und die in diesem Indikationsgebiet am besten von Pembrolizumab profitieren können. Dort können wir eben diesen Überlebensvorteil von 18,5 Monaten zeigen. Wie es zum Cutoff-Wert ≥ 10 kommt, wird Frau Wieland-Schulz ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieland-Schulz, bitte.

Frau Dr. Wieland-Schulz (MSD): Die Verwendung des CPS-Scores für den PD-L1-Biomarker bei Pembrolizumab basiert auf ersten Ergebnissen bzw. Erkenntnissen aus einer Phase-Ib-Studie, der KEYNOTE-012. Da wurde gezeigt, dass quasi die Anreicherung der Patienten, die auf Pembrolizumab ansprechen, größer wird, wenn man sowohl die PD-L1-Färbung der Tumorzellen als auch die PD-L1-Färbung der Immunzellen berücksichtigt. In der darauffolgenden Phase-II-Studie, KEYNOTE-052, wurde dann der Grenzwert von CPS ≥ 10 anhand der Wirksamkeitsdaten von Pembrolizumab bestimmt, wobei gezeigt wurde, dass cisplatin-ungeeignete Patienten mit CPS ≥ 10 ein längeres Gesamtüberleben mit einem Median von 18,5 Monaten im Vergleich zu den historischen 7 bis 10 Monaten hatten.

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

Frau Dr. Müller: Zuerst einmal vielen Dank für die Erläuterungen. Dazu würde ich gerne noch mal nachfragen. Wir haben eben das Problem, dass wir unterschiedliche Scores haben, die unterschiedlich verwendet werden, und somit ein Problem hinsichtlich der Vergleichbarkeit.

Aber ich möchte nochmals auf etwas eingehen, was Sie, Herr Weißflog, eben ausgeführt haben. Sie haben gesagt, dass die Patienten mit einem PD-L1 über dem Cutoff von 10, also mit einem PD-L1-Score von über 10, mehr profitiert hätten. Vorhin sagten Sie, die Zulassung wäre von der EMA wegen

des Medical Needs und wegen der Safety-Vorteile erteilt worden, und zwar eben noch auf Grundlage der früheren Studien. So habe ich Sie zumindest verstanden.

Die EMA hat ja eine Zulassungseinschränkung ausgesprochen. Sie hat sozusagen die Zulassung aufgrund von noch nicht reifen Ergebnissen – das haben Sie ja auch gesagt; die finalen Ergebnisse stehen noch aus – für Patienten eingeschränkt, die einen niedrigen Score hatten. Meine Frage ist, ob diese Patienten einen Nachteil hatten. Ansonsten könnte ich nicht nachvollziehen, warum die EMA die Zulassung einschränkt, wenn es nur keine so großen Vorteile wie für diejenigen mit einem höheren Score gibt und dazu auch Safety-Vorteile, auf denen ja wohl die Zulassung basierte. Ist Ihnen das bekannt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Wieland-Schulz.

Frau Dr. Wieland-Schulz (MSD): Das Gegenteil ist der Fall. Durch den PD-L1-Biomarker mit dem CPS-Score beim Urothelkarzinom, der ja auf Datenbasis etabliert wurde, kann man quasi nun die Patienten identifizieren, die medizinisch in bedeutendem Maße von Pembrolizumab profitieren, was sich in dem medianen Gesamtüberleben von 18,5 Monaten widerspiegelt: Jeder zweite spricht an, jeder fünfte mit einer Komplettremission, sodass da der Vorteil überwiegt.

(Herr Prof. Dr. Miller [DGU]: Darf ich dazu noch einmal etwas sagen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, Herr Miller.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Die Frage, die Sie gestellt haben, ist genau richtig: Haben die anderen einen Nachteil? Erstens gibt es dafür zurzeit aus meiner Sicht als Kliniker überhaupt keinen Anhalt. Zweitens profitiert wahrscheinlich auch die Gesamtgruppe. All diese Scores waren ja auch sehr heterogen, über verschiedene Antikörper, über verschiedene Bestimmungen etc. Jetzt sind nochmals diese 18 Monate betont worden. Bei der Gesamtgruppe waren es, wenn ich es richtig im Kopf habe, elf Monate. Auch das sieht besser aus als das, was wir früher hatten. Wir reden hierbei ja von deskriptiven Vergleichen und nicht von einer konfirmatorischen Statistik. Es entspricht auch unserer klinischen Erfahrung, dass diese Patienten tatsächlich davon profitieren. Das heißt, wenn die EMA uns nicht diese Entscheidungsgeschichte aufs Auge gedrückt hätte, hätten wir die Patienten unabhängig vom PD-L-Status auch weiterhin mit diesen Medikamenten behandelt, weil die Bilanz aus Wirkung und Nebenwirkung bei ihnen besser ist als bei dem, was wir bisher hatten, mit Gem/Carbo zum Beispiel. Das ist auch einhellig von den Klinikern so zurückgespiegelt worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Es ist eigentlich relativ ungewöhnlich, dass die EMA nur deshalb, weil sie vielleicht eine geringere Wirksamkeit oder keine Überlegenheit in einer bestimmten Patientengruppe sieht, die Zulassung einschränkt, es sei denn, der pharmazeutische Unternehmer hätte es gewollt – das wäre ja eine Variante –, um den Zusatznutzen zu erhöhen: kleinere Population, aber signifikantere Ergebnisse. Vor diesem Hintergrund ist die Fragestellung durchaus relevant. Alle Fälle von Zulassungseinschränkungen, die wir bislang hatten, korrespondierten in irgendeiner Form mit bestimmten Risiko- oder Alarmsignalen, und deshalb erstaunt mich, wenn Sie sagen, Herr Miller, das sei Ihnen im klinischen Kontext nicht untergekommen, und die Community sagt, ätschi, bättschi, da sehen wir nichts. Nur eine fehlende Überlegenheit hindert die EMA gemeinhin nicht an der Erteilung einer Zulassung oder veranlasst sie gar zu einer Zulassungseinschränkung. Insofern ist das schon ein bisschen komisch.

Herr Prof. Dr. Miller (DGU): Ich will nicht zu sehr ins Detail gehen. Die 361er-Studie hat ja eine ganz andere Fragestellung. Das ist eine dreiarmlige Studie etc. Wenn man da sieht, dass in einem Arm

möglicherweise gegenüber Vergleichstherapien – – Man darf nicht vergessen: Wir haben hier gemischte Patientenpopulationen, cisplatin-geeignete plus cisplatin-nichtgeeignete Patienten, und das macht wieder eine ganz andere Situation aus. Da muss man vorsichtig sein. – Punkt eins.

Punkt zwei, weil Sie jetzt von der EMA gesprochen haben: Ein Beispiel weiß ich zumindest, Radium 223, Einschränkung Drittlinie, kastrationsresistentes Prostatakarzinom. Das ist durch die Datenlage in keiner Weise in irgendwelchen Situationen abgebildet; das war einfach eine Vorsichtsmaßnahme. Die Daten, die das getriggert haben, geben diese Indikationseinschränkung nicht wirklich her. – Dies merke ich nur an, weil Sie sagten, die EMA mache das normalerweise nicht. Manchmal macht sie es schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Na ja, eine reine Vorsichtsmaßnahme ist ja schon eine reine Vorsichtsmaßnahme. – Okay, jetzt Herr Weißflog, damit wir wieder zu einer geordneten Diskussion kommen, dann Nachfrage Frau Müller, Frau Grell, Frau Bickel und Herr Vervölgyi.

(Frau Dr. Müller: Hat sich erledigt!)

– Okay. Danke.

Herr Weißflog (MSD): Vielleicht noch ganz kurz ergänzend zu dem, was Sie vorher gefragt haben: Zu der Änderung des Anwendungsgebietes hat ja der Antrag auf Protokolländerung der KEYNOTE-361 geführt, also bei der KEYNOTE-052. Das ist das, was wir wissen. Die Daten, die dazu geführt haben, hat das Data Monitoring Committee angeguckt, und es hat diese Empfehlung ausgesprochen. Daraufhin haben wir natürlich einen Protokolländerungsantrag gestellt.

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

Frau Dr. Grell: Da müssen Sie mich noch einmal mitnehmen: In Ihrer eigenen Fachinformation steht zu KEYNOTE-361, was – da hat Professor Miller natürlich Recht – eine gemischte Population von mit und ohne Platin kombiniert Behandelten ist, dass Patienten mit einer PD-L1-Expression unter 10 Prozent ein verringertes Überleben im Vergleich zur Standardchemotherapie hatten. Jetzt müssen Sie mir helfen; denn das sehe ich doch als einen klaren Nachteil in Ihrer Fachinformation an. Oder bin ich nicht aktuell, März 2019?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte Frau Grell helfen? – Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Wir möchten hier gern zur Aufklärung beitragen. – Sie referieren jetzt auf die KEYNOTE-Studie 361. Vorhin war die Frage zur Studie KEYNOTE-052 gestellt.

Frau Dr. Grell: Nein, wir waren bei der Frage, warum die EMA die Einschränkung vorgenommen hat, und Frau Müller hatte gefragt, ob es Nachteile gegenüber der Chemotherapie gibt.

Frau Dr. Müller: Das bezog sich natürlich auf die vergleichende Studie, da diese Interimsanalyse ja die Grundlage der Einschränkung der Zulassung durch die EMA war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Das wissen wir im Moment nicht, weil wir die Daten ja nicht haben. Das wurde von einem externen Data Monitoring Committee begutachtet, und anschließend wurde eine Empfehlung ausgesprochen, das Label zu ändern, woraufhin wir einen Protokolländerungsantrag gestellt ha-

ben. Die Daten liegen uns aber so nicht vor. Die KEYNOTE-361 ist eine laufende kontrollierte Phase-III-Studie, deren Studienintegrität wir nicht gefährden können.

Frau Dr. Grell: Entschuldigung, Herr Weißflog: Sie kennen Ihre eigene Fachinformation nicht? Es war ein ganz normales Safety-Review, und daraufhin hat man diese Effekte gesehen, vorläufig im Review, sodass man die Protokolländerung durchgeführt hat, und Sie kennen das nicht? Habe ich das richtig verstanden?

Herr Weißflog (MSD): Nein, Frau Grell, da haben Sie mich missverstanden. Wir kennen unsere Fachinformation. Uns liegen nur keine weiteren Daten dazu vor.

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

Frau Bickel: Ich bin auch immer noch ein bisschen ratlos; denn letztendlich nimmt die EMA ja eine Nutzen-Risiko-Abwägung vor. Wenn die Zulassung eingeschränkt wird, dann sieht sie zumindest das Verhältnis von Nutzen und Risiko für diese andere Population, die jetzt ausgeschlossen ist, nicht mehr als gegeben an. So würde ich das, was die Zulassungsbehörde macht, zunächst einmal interpretieren.

Folgendes verstehe ich jetzt nicht ganz: Das ist ja Ihr Präparat, das ist Ihre Studie, das Label wird eingeschränkt, aber Sie haben dazu keine Anhörung bei der EMA gehabt. Ich meine, dies betrifft ja Sie als pharmazeutischen Unternehmer. Ich kann mir, ehrlich gesagt, nicht richtig vorstellen, dass Sie die Daten nicht kennen und Sie einfach über sich ergehen lassen müssen, dass die Zulassung eingeschränkt wird. Das ist für mich neu. Vielleicht können Sie mir da weiterhelfen.

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

Herr Weißflog (MSD): In der Tat bin ich dazu jetzt vielleicht nicht ganz sprachfähig, weil die Gespräche mit EMA und FDA zur Einschränkung bzw. Änderung der Anwendungsgebiete natürlich nicht in der deutschen Landesorganisation geführt werden. Soweit ich es hier sagen kann, sind die Daten, die zur Änderung des Anwendungsgebietes geführt haben, von einem externen Data Monitoring Committee begutachtet worden; daraufhin wurde die Empfehlung an den pU ausgesprochen, hier einen Protokolländerungsantrag zu stellen, was wir gemacht haben, um natürlich allen Empfehlungen dort nachzukommen. Wir lassen eine solche Änderung des Anwendungsgebietes nicht über uns ergehen, sondern wir folgen da natürlich allen Sicherheitsstandards nach bestem Vorgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu hatte sich jetzt noch Frau De Santis gemeldet.

Frau Dr. De Santis (UK Charité): Vielleicht noch einmal ganz kurz zur Klärung: Es ist eine wirklich sehr ungewöhnliche und sehr unerfreuliche Situation für alle, dass die Daten nicht bekannt sind. Aber nicht einmal die internationalen Steering Committees der Studie 361 bekamen Informationen über die Daten, sondern wirklich ausschließlich das IDMC, das Independent Data Monitoring Committee dieser Studie. Sie haben dann – das sind die internationalen Kriterien für IDMC – die Daten mit der EMA bzw. der FDA besprochen. Also, wir sind mit dieser Einschränkungsempfehlung sozusagen auch auf dem Trockenen gelassen worden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu, Frau Müller? – Ja, bitte.

Frau Dr. Müller: Es ist uns schon bekannt, dass das Independent Data Monitoring Committee natürlich deswegen besteht, damit der Rest verblindet bleibt. In diesem Fall ist es nur eben ein ungewöhn-

licher Schritt. Normalerweise führen solche Ergebnisse zum Beispiel dazu, dass man eine Studie nicht mehr rekrutiert oder einstellt oder abbricht oder so etwas und anschließend die Ergebnisse veröffentlicht werden. Was ich nicht kenne, ist ein Prozedere, dass eine Studie sozusagen so verblindet weiterläuft, obgleich eine solche Entscheidung gefallen ist. Gut, Sie sagen es jetzt so, und das, was dann in der Fachinformation steht, ist Ihnen natürlich auch bekannt, denke ich, also Overall-Survival-Nachteil, nicht, also ob das reif ist oder nicht.

Meine Frage ist jetzt: Wann sind reife Daten zum Overall Survival und zu relevanten Endpunkten zu erwarten? Sie haben es schon einmal kurz angedeutet. Könnten Sie da ein bisschen präziser werden, weil für einen primären Endpunkt ja bereits für den nächsten Monat die finale Analyse geplant ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Dr. Sahakyan.

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Die Studie KEYNOTE-361 ist eine ereignisgetriebene Studie. Die frühesten Ergebnisse erwarten wir Ende 2019; aber es kann auch 2020 werden. Das hängt davon ab, ob die Interimsanalyse 2 oder die finale Analyse die Zulassungsentscheidungskriterien erfüllt. Daher erwarten wir eher 2020 die ersten Ergebnisse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller nochmals.

Frau Dr. Müller: Jetzt sei noch einmal genau nachgefragt: Sie erwarten also Ende 2019, Anfang 2020 die eigentlich für Mitte dieses Jahres geplante Auswertung zum primären Endpunkt. Ist das richtig?

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Genau. Da die Daten für die Entscheidung für die Zulassung noch nicht reif sind, läuft die Studie noch weiter, bis die finalen Ergebnisse verfügbar sind.

Frau Dr. Müller: Was wird dann ausgewertet? Es gibt ja noch eine weitere geplante, eine spätere Analyse. Was wird zu diesem Zeitpunkt ausgewertet?

Frau Dr. Sahakyan (MSD): Genau. Da werden die spezifizierten primären Endpunkte ausgewertet, zu einem Gesamtüberleben, zum anderen progressionsfreies Überleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Vervölgyi. – Das hat sich erledigt, okay. – Weitere Fragen? – Es gibt keine Fragen mehr. Dann sind wir durch, und ich gebe Ihnen, Herr Weißflog, die Möglichkeit zusammenzufassen, wenn Sie möchten. – Bitte schön.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank für die heutige konstruktive Diskussion. Ich möchte zusammenfassen, was auch Herr Simang schon erwähnt hat, dass wir im vorliegenden Dossier unsere Studiendaten aus der KEYNOTE-052 mit den Ergebnissen der bestverfügbaren Evidenz zur zVT vollständig gegenübergestellt haben. Was wir in der Gesamtschau aller Daten für den Endpunkt Gesamtüberleben sehen, ist ein therapeutisch bedeutender Vorteil für Pembrolizumab für Patienten mit einem CPS-Score ≥ 10 bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, und dies bei höchst komorbiden Patienten, deren Tumorerkrankung weit fortgeschritten ist.

Heute mehrfach angesprochen wurde, dass es sich beim vorliegenden Anwendungsgebiet um einen Bereich handelt, in dem es an neuen Therapieoptionen für diese Patienten bisher gemangelt hat, und dass wir es gleichzeitig mit einer besonderen Evidenzlage zu tun haben. Wir leiten daher einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen ab, wenngleich die Quantifizierung derzeit noch nicht möglich ist.

Weitere Daten – und das wurde heute auch breiter diskutiert – werden anhand der kommenden Phase-III-Studie verfügbar sein. Sie sind aber, wie ich sagte, zum Schutz der Studienintegrität unter Verschluss. Hier und heute müssen wir aber mit der vorhandenen Evidenz in diesem Indikationsgebiet zu einer sachgerechten Lösung für die vorliegende Fallkonstellation kommen, die ich als besonders bezeichnen würde. – Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was jetzt hier besprochen wurde, selbstverständlich in unserer Entscheidungsfindung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 10:37 Uhr