

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Pembrolizumab D-446

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2019
von 10:00 Uhr bis 10:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)**:

Herr Prof. Dr. Gebhardt
Herr Prof. Dr. Weichenthal

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

Frau Dr. Glockner
Herr Nouvertné

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

Herr Prof. Dr. Keilholz
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dörfer
Herr Herz
Herr Weißflog
Herr Wiefarn

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

Frau Dr. Holzer
Frau Dr. Sommer

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Garbe
Herr Prof. Dr. Nindl

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer heutigen mündlichen Anhörung zum Wirkstoff Pembrolizumab zum Anwendungsgebiet Melanom begrüßen. Es ist eine mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 unserer Verfahrensordnung.

Zunächst einmal: Zu dieser Anhörung sind schriftliche Stellungnahmen eingegangen, so vom pU MSD Sharp & Dohme, von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, der ADO, von der DGHO, von Bristol-Myers Squibb, von Roche Pharma, von Sanofi-Aventis und vom vfa, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, führen wir ein Wortprotokoll. Daher muss ich zunächst einmal die Anwesenheit feststellen. Anwesend sind Herr Dörfer, Herr Herz, Herr Weißflog und Herr Wiefarn von MSD, dann von der ADO Herr Professor Gebhardt und Herr Professor Weichenthal. Von der DGHO ist Herr Professor Keilholz anwesend. Herr Wörmann kommt noch, wie ich gehört habe; er ist zumindest noch nicht da. Außerdem haben wir von Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Glockner und Herrn Nouvertné; schönen guten Tag! Ferner sind anwesend Frau Dr. Holzer und Frau Dr. Sommer von Roche, dann Frau Dr. Garbe und Herr Professor Nindl von Sanofi-Aventis sowie Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa. Seien Sie herzlich willkommen!

Meine Damen und Herren, bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort erteile, habe ich zwei Fragen, zum einen an den pharmazeutischen Unternehmer und zum anderen an die Kliniker. In die vorliegende Studie KEYNOTE-054 wurden Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen nicht eingeschlossen. Gibt es dafür einen bestimmten Grund? Das würden wir gerne erfahren. Vielleicht können Sie in Ihrem Eingangsstatement dazu etwas sagen.

An die Kliniker habe ich folgende Frage: In der Dossierbewertung wird der Beobachtungszeitraum der Studie KEYNOTE-054 als zu kurz betrachtet. Dies hatte auch Auswirkungen auf das Abstimmungsverhalten in der EMA. Dort stimmten zehn Stimmberechtigte mit Verweis auf ein zu diesem Zeitpunkt zu kurzes Follow-up nicht für eine Zulassung. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie eine Bewertung, nämlich die des Auftretens von Rezidiven, auf Basis der vorliegenden Daten ein? – Das sind meine Fragen.

Ich darf Sie nun bitten, bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort erteile, darauf zu achten, dass Sie bitte immer, da wir Wortprotokoll führen, Ihren Namen und die Organisation oder das Unternehmen benennen, von der oder dem Sie kommen. Seien Sie, weil wir hier eine schreckliche Akustik haben, bitte so freundlich, möglichst nahe an das Mikrofon heranzugehen, damit wir uns gegenseitig unangestrengt verstehen können. – Wer von Ihnen ergreift das Wort? – Herr Weißflog, bitte schön.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke für die Möglichkeit zu einer kurzen Einführung.

Bevor ich gleich in die Materie einsteige, würde ich Ihnen aber gerne noch die Kollegen vorstellen, die heute mit mir nach Berlin gekommen sind. Ganz links sitzt Stefan Wiefarn, der maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war, links neben mir Kollege Christoph Dörfer, im Bereich Market Access für das Melanom und weitere Indikationen verantwortlich, rechts von mir mein Kollege Tobias

Herz, bei MSD in der Medizin für das Melanom und weitere Indikationen verantwortlich. Mein Name ist Jan Weißflog; ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Bei 50 Prozent der Melanompatienten besteht nach einer erfolgreichen Operation das Risiko eines erneuten Auftretens der Erkrankung: Sie bekommen ein Rezidiv. Die einzig empfohlene und zugelassene Behandlungsoption war noch bis vor Kurzem eine adjuvante Interferontherapie. Wegen der toxischen Nebenwirkungen, die die Lebensqualität der Patienten erheblich eingeschränkt hat und zu vielen Therapieabbrüchen führte, kam dies allerdings nur für einen kleinen Teil der Patientinnen und Patienten infrage. Der Großteil der Patienten wurde nicht behandelt bzw. es wurde bis zum Auftreten eines Rezidivs abgewartet. Auch heute ist es noch so: Kommt für Patienten aus medizinischen Gründen eine adjuvante Therapie nicht infrage bzw. willigen sie aus anderen Gründen nicht in eine solche Therapie ein, wird unter engmaschiger Beobachtung abgewartet. Für diejenigen Patienten aber, die für eine adjuvante Behandlung infrage kommen, war und ist aufgrund der hohen Rezidivgefahr des Melanoms und der damit einhergehenden steigenden Sterblichkeit der Bedarf an besser wirksamen und vor allem an besser verträglichen adjuvanten Therapien sehr hoch.

Mit Pembrolizumab steht nun schon seit dem letzten Jahr eine Therapieoption zur Verfügung, die das rezidivfreie Überleben im Vergleich zum beobachtenden Abwarten erheblich verlängert und das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden, fast halbiert. Konkret bedeutet das für die Patienten eine Verringerung des Rezidivrisikos um 44 Prozent und damit eine große Steigerung der Aussicht auf Heilung. Das haben wir mit unserer randomisierten kontrollierten Phase-III-Studie mit über 1.000 eingeschlossenen Patienten im direkten Vergleich zu der vom G-BA benannten zVT gezeigt. Zudem haben wir damit die breiteste Evidenz in diesem Indikationsgebiet für Stadium-III-Patienten vorgelegt, nämlich für alle Substadien – A, B und C –, für PD-L1-positive wie –negative sowie für BRAF-positive wie -negative Patienten.

Für das heutige Verfahren ist neben den Punkten, die Sie schon erwähnten, für uns ein Punkt noch von besonderer Bedeutung: Die großen therapeutischen Fortschritte beim primären Behandlungsziel Heilung überwiegen unseres Erachtens den zu erwartenden Nachteil bei den Nebenwirkungen bei einem Vergleich gegen Placebo erheblich. Die Lebensqualitätsdaten unserer Studie zeigen zudem, dass sich die Nebenwirkungen nicht in einer verminderten gesundheitsbezogenen Lebensqualität niederschlagen. Eine Herabstufung des Ausmaßes des Zusatznutzens ist daher nach unserer Auffassung nicht gerechtfertigt.

Damit möchte ich es auch schon bewenden lassen und kurz zusammenfassen: Durch die Behandlung mit Pembrolizumab wird eine nachhaltige und bisher nicht gezeigte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens gegenüber der heute immer noch versorgungsrelevanten zVT „Beobachtendes Abwarten“ für die Patienten erreicht. Dieser Nutzen ergibt sich vor allem durch die erhebliche Verringerung des Rezidivrisikos und damit letztlich durch eine langfristige und dauerhafte Krankheitsfreiheit. In der Gesamtschau leiten wir daher für Pembrolizumab bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium III einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen und Ihre Fragen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Sie haben einiges zu den Lebensqualitätsdaten gesagt, ebenso zu den Morbiditätsdaten. Das IQWiG schreibt in seinem Bericht, dass die Daten nicht ausgewertet werden können, und argumentiert insbesondere dahingehend, dass die Datenanalyse post hoc durchgeführt worden sei. Können Sie dazu, warum Sie das so gemacht haben, etwas sagen?

Herr Weißflog (MSD): In der Tat macht es wahrscheinlich Sinn, dass wir noch einmal einen ganz kurzen Blick auf das Studiendesign werfen. Herr Wiefarn würde das übernehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte, Herr Wiefarn.

Herr Wiefarn (MSD): Sie haben es eben schon angesprochen: Die bestätigte Verschlechterung war im Studienprotokoll nicht präspezifiziert. Aber es war auch keine sonstige andere AMNOG-relevante Analyse im Protokoll präspezifiziert. Im Studienprotokoll der KEYNOTE-054 war weder die bestätigte noch die normale Verschlechterung präspezifiziert. Im Rahmen des AMNOG werden ja regelhaft Analysen post hoc durchgeführt, und die Analyse, die Sie ansprechen, haben wir ebenfalls post hoc durchgeführt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für die nochmalige Erläuterung, dass da tatsächlich im Protokoll keine Responderanalyse präspezifiziert war. Es ist richtig, dass wir dann durchaus auch mit Post-hoc-Analysen arbeiten, haben aber dann natürlich einen ganz besonders kritischen Blick darauf, ob da Möglichkeiten ergebnisgesteuerter Berichterstattung bestehen oder auch nicht.

Was uns jetzt hier in dieser Bewertung auffällt – da beziehe ich auch die Bewertung ein, die wir später am Vormittag beim Lungenkarzinom diskutieren werden –, ist der Umstand, dass Sie in den verschiedenen Projekten unterschiedlich vorgehen. Es ist immer post hoc, beim Melanom errechnen Sie eine bestätigte Verschlechterung, bei der Lunge eine Verschlechterung. Da ist für uns schon erst einmal nicht nachvollziehbar, warum Sie das unterschiedlich handhaben.

Was wir insbesondere beim Melanom für sehr kritisch halten, ist der Umstand, dass Sie nicht den gesamten Studienzeitraum auswerten, sondern dass Sie diverse Zensierungen nach der ersten Studienphase durchführen und es im Dunkeln bleibt, was mit den Ereignissen nach diesem Therapiewechsel geschieht, und das Ganze post hoc. Ich muss sagen, das ist für uns schwierig; da bestehen Gestaltungsmöglichkeiten, die wir so als nicht akzeptabel empfinden. Deshalb hätten wir uns vorgestellt, dass Sie einfach den gesamten Studienzeitraum mit allen Daten auswerten und nicht diese Auswahl treffen, also die Entscheidung fällen, beim Übergang von der Ersttherapie in die Folgetherapie zu zensieren. Aus ganz verschiedenen Gründen halten wir das für sinnvoller. Für mich steht also zuerst folgende Frage: Warum haben Sie beim Melanom post hoc bestätigt ausgewertet und bei der Lunge unbestätigt?

Die zweite Frage wäre erneut: Warum werten Sie nicht den gesamten Erhebungszeitraum aus? Ich meine, das ist ja etwas sehr Positives in dieser Studie, dass Sie über den Therapiewechsel hinaus beobachtet haben. Aber warum werten Sie das dann nicht aus?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Wiefarn.

Herr Wiefarn (MSD): Zunächst will ich auf die erste Frage antworten, warum wir uns für die bestätigte Verschlechterung entschieden haben. Besonders im adjuvanten Setting sind langfristige Effekte von großer Bedeutung. Wir denken, dass hier die bestätigte Analyse einfach das bessere Bild aufzeigt.

Zu Ihrer zweiten Frage, warum wir nur Teil 1 einbezogen haben: Die Studie KEYNOTE-054 gliedert sich in zwei Teile. Den Teil 1 bildet der adjuvante Teil; Teil 2 tritt ein, sobald ein Patient nach einem Rezidiv von dem Placebo- oder in dem Pembrolizumab-Arm wechselt oder eine erneute Behandlung mit Pembrolizumab erfährt. Ziel von Pembrolizumab ist es, Rezidive zu vermeiden, und diese Frage-

stellung wird ausschließlich in Teil 1 der Studie beantwortet. Aus diesem Grund haben wir unsere Analysen ausschließlich auf Teil 1 der Studie bezogen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend Frau Wieseler dazu.

Frau Dr. Wieseler: Ergänzend, einfach als Rückmeldung dazu: Wir denken, für die Patienten ist wichtig, was im weiteren Verlauf ihrer Behandlung nach dem Behandlungsstart dieser adjuvanten Pembrolizumab-Therapie passiert. Deshalb ist es für den Patienten aus unserer Sicht sehr relevant, auch zu wissen, welchen Einfluss diese adjuvante Therapie auf Folgetherapien und darauf hat, wie er sein Leben unter dieser Folgetherapie führen kann. Deshalb würden wir es nach wie vor für relevant halten, die Daten vollständig auszuwerten.

Noch etwas bezüglich der bestätigten Verschlechterung: Ja, es ist richtig, dass grundsätzlich eine solche bestätigte Verschlechterung uns mehr Sicherheit gibt, ob es tatsächlich etwas ist, was für den Patienten Bestand hat. Dann hätte ich allerdings erwartet, dass Sie das in den Lungenindikationen genauso auswerten, weil es da aus meiner Sicht die gleiche Rolle spielt. Auch ein Patient in einer späteren Linie der Therapie möchte natürlich eine nachhaltige Verbesserung seiner Lebensqualität erreichen, und er möchte im Zweifelsfall auch wissen, dass das nicht nachhaltig ist, was Sie da sehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Weil es in den Bewertungen und auch in der jetzigen Diskussion so intensiv debattiert wird, will ich es gerne auch noch einmal kommentieren: Für uns seitens der Klinik ist natürlich auch interessant, wie sozusagen der Verträglichkeitsaspekt einer adjuvanten Therapie ist. Nur muss ich ganz ehrlich sagen, dass ich, wenn dies jetzt über diesen zweiten Zeitraum mit ausgewertet würde, überhaupt nichts wüsste. Einmal abgesehen davon, dass es durch dieses Design, dass eben für die Placebo-Patienten dann noch einmal eine Therapieoption aufgemacht wird, hochverzerrt ist, wüsste ich mit diesen Raten gar nichts anzufangen. Ehrlich gesagt, sind für mich die Raten, die hier für den eigentlich entscheidenden Teil, nämlich die adjuvante Behandlung eines Hochrisikopatienten, angegeben werden, wesentlich aussagekräftiger. Nicht, dass ich die anderen nicht interessant finde; aber das ist für mich die zentrale Bewertung der Verträglichkeit der adjuvanten Therapie, denn dieser Switch hat mit der klinischen Praxis nicht so viel zu tun. Er war eine Option für diese Studienpatienten, aber für die Situation von Rezidivpatienten in der klinischen Praxis heute ist das eine artifizielle Situation.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu direkt Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich glaube, jetzt diskutieren wir über zwei unterschiedliche Dinge. Wir haben jetzt die Daten zur Lebensqualität und die Frage diskutiert, dass der Hersteller, wenn er sich entschieden hat, eine bestätigte Verschlechterung zu messen, dann nicht einfach mitten in der Studie einen Cut macht und das nicht weiter auswertet, obwohl er es beobachtet hat. Wir denken also, dass insgesamt die gesamte Studienphase ausgewertet werden soll.

Ich glaube, Sie sprechen jetzt primär über die unerwünschten Ereignisse, also die Nebenwirkungen. Meines Erachtens hört das Erleben des Patienten ja nicht damit auf, dass die adjuvante Therapie zu Ende ist, sondern es findet eine weitere Behandlung statt. Es ist ja so, dass das, was in der Studie als Folgetherapie angeboten wurde, nämlich eine Behandlung mit einer Pembrolizumab-Monotherapie, ein zugelassenes Medikament verwendet und deshalb, so würde ich annehmen, für diese Patienten in Deutschland auch zur Verfügung steht. Deshalb ist mir im Moment nicht ganz klar, warum Sie sa-

gen, das sei eine artifizielle Situation. Das ist also nichts, was nur in der Studie gemacht wurde, sondern dieses Präparat ist in der nächsten Linie als Monotherapie zugelassen, und deshalb würde ich annehmen, dass das auch entsprechend eingesetzt wird. Dann ist für mich schon auch Folgendes relevant: Wie geht es dem Patienten weiter auf seinem Lebensweg in dieser Therapie? Dabei ist unbenommen, ob man sich das auch getrennt anschaut, also ob man sich zunächst einmal die Daten bis zum Therapiewechsel anschaut und man sich dann auch die Daten anschaut, die in der Folge auftreten.

Meines Erachtens hat das alles seinen Informationswert, und man muss das in der Gesamtheit anschauen. Was wir aber im Moment in den Studien sehen – das ist etwas, was wir kritisieren –, ist der Umstand, dass die UE-Erhebung einfach aufhört, obwohl natürlich das Erleben des Patienten nicht aufhört und auch die Belastung von Patienten mit Nebenwirkungen nicht aufhört. Meiner Meinung nach sollten wir das weiter beobachten und anschließend in all den sinnvollen Fragestellungen auswerten, die dann bestehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Direkt dazu Herr Professor Keilholz und dann Herr Weißflog.

Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO): Ich bin hier Vertreter der DGHO, aber ich sehe mich auch ein bisschen als Vertreter der EORTC-Melanomgruppe, wo ich lange im Steering Committee war. Wir haben diese Studie als eine vierte von einer Serie adjuvanter Studien durchgeführt und in wesentlichen Teilen konzipiert.

Zu diesem Punkt direkt: Die Phase 2 ist ja noch gar nicht abgeschlossen. In vielen Ländern ist Pembrolizumab für diese Patienten nicht erhältlich, und diese Phase 2 läuft weiter. Was wir jetzt sehen, ist der erste Teil der Phase 2 derjenigen Patienten, die relativ früh nach Pembrolizumab oder unter Placebo zum Pembrolizumab in der Rezidivsituation wechseln. Da sehen wir, dass die Effizienz der Therapie nicht besonders hoch ist, und wir müssen da die Lebensqualitätsauswertung vornehmen. Sie machen wir auch über eine lange Zeit.

Wir sehen noch nicht den entscheidenden, wirklich längerfristigen Teil der Phase 2. Es wird noch einige Zeit dauern, bis wir wirklich diejenigen Patienten analysieren, die zwei, drei Jahre nach adjuvanter Therapie ein Rezidiv bekommen. Diese Daten können jetzt noch gar nicht vorliegen, aber seitens der EORTC arbeiten wir mit ganz ausführlichen Lebensqualitätsbögen; das ist ja unsere Tradition. – Ich kann später zu den anderen Fragen, die Sie gestellt haben, Herr Zahn, noch Stellung nehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Ich wollte auch nur noch kurz dazu etwas ergänzen, damit das nicht so im Raum stehen bleibt: Der Teil 1 der Studie und die ausgewerteten Daten beantworten die Fragestellung dieser adjuvanten Behandlung des Melanoms vollumfänglich. Es ist also nicht so, dass hier irgendeine Fragestellung nicht abschließend beantwortet ist. Ansonsten kann ich den Ausführungen nur zustimmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen, eine davon an den pU. Sie haben gesagt, dass sowohl die bestätigte Verschlechterung als auch die normale Verschlechterung post hoc untersucht wurden. Meine Frage ist einfach nur, warum Sie das bei der Lebensqualität eigentlich erst post hoc eingesetzt

und nicht von vornherein so geplant haben. Da bin ich etwas erstaunt. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, wie Sie da sonst vorgehen.

Die zweite Frage wurde eben schon andiskutiert, und zwar, inwiefern die Phase 2 der Studie in irgendeiner Art und Weise auch etwas abbildet, was nach der Phase 1 auch in der Praxis geschieht. – Sie, Herr Professor Weichenthal, haben gesagt, dies würde die Praxis nicht abbilden; ich nenne es jetzt einmal den Cross-over in dem Pembrolizumab-Arm für den Komparator-Arm und die Möglichkeit, im Pembrolizumab-Arm trotzdem noch einmal Pembrolizumab zu bekommen. Meine Frage ist: Bildet aus Ihrer Sicht der Vergleich nicht die Praxis ab, oder bildet die Option im Komparator-Arm, dann in der zweiten Linie doch noch Pembrolizumab zu bekommen, nicht die Praxis ab? Das würde mich erstaunen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Zu der zweiten Frage: Nein, nicht dass das missverstanden wird. Ein Patient, der jetzt eine Rezidiv-Stadium-III-Situation hat, also mit anderen Worten primär ein Stadium III mit positiven Sentinels hatte, was auch immer, eine Therapie bekommen oder auch keine Therapie bekommen hat und jetzt ein Rezidivstadium III hat, ist sehr wohl ein Kandidat für eine adjuvante Therapie.

Was ich sagen wollte, bezog sich auf Phase 1 dieser Studie, die ganz klar eine randomisierte adjuvante Behandlung analysiert, zusammen mit der Phase 2, die eben diesen sehr, sehr ungleichmäßigen Cross-over abbildet. Ich will es nur noch mal sagen: Wenn ich das recht erinnere, war es lediglich ein Patient aus dem Pembrolizumab-Arm, der wieder mit Pembrolizumab behandelt wurde, während hundert oder so aus dem Placebo-Arm in den Pembrolizumab-Arm wanderten. Insofern hätte ich ein Problem, hier eine Gesamtbetrachtung der unerwünschten Ereignisse klar auf einen dieser Teile zu beziehen. Ich wäre sehr wohl dabei, zu sagen, man schaut sich den Teil 2 an und betrachtet, ob das Spektrum der Verträglichkeit ähnlich ist wie in dem primären Teil 1. Da bin ich voll bei Ihnen, ebenso, dass dies die klinische Praxis abbildet. Die Situation ist insofern artifiziell, als dass sie durch die Randomisierung und den ungleichmäßigen Cross-over in die Zweitbehandlung mit Pembrolizumab eben keine klare Interpretation zuließe, wenn ich dann Gesamtraten betrachtete.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank.

Frau Dr. Müller: Sie haben sich mehr auf den Vergleich bezogen. Habe ich das richtig verstanden? Anderenfalls hätte mich das auch irritiert. – Ja, okay.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ja.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe auch noch eine Frage an den pU zu diesem Themenkomplex: Wie viele Patienten waren denn eigentlich zu dem Datenschnitt schon in Phase 2? Über wie viele Patienten reden wir also, für die sozusagen die Daten jetzt nicht vorliegen?

Herr Wiefarn (MSD): Insgesamt waren es 109 Patienten aus dem Placebo-Arm und ein Patient aus dem Pembrolizumab-Arm.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wieseler nochmals.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gern noch einmal auf diesen Punkt Phase 1 und Phase 2 zurückkommen. Allein die Tatsache, dass das so ungleich ist, also dass primär die Patienten aus dem Placebo-Arm in die Pembrolizumab-Monotherapie gehen, zeigt uns ja schon, dass das etwas mit der randomisierten Behandlung zu tun hat. Das ist eine direkte Folge dieser randomisierten Behandlung und beschreibt deshalb aus meiner Sicht einfach den Weg des Patienten, der entweder die adjuvante Therapie erhält oder diese Therapie nicht erhält. Wenn er die adjuvante Therapie nicht erhält, kommt es zu diesen Rezidiven, und danach kommt es jetzt in Deutschland – über diese Situation reden wir; in Deutschland steht Pembrolizumab in der Monotherapie in dieser Therapielinie zur Verfügung – zu dieser Pembrolizumab-Monotherapie. Damit bildet das meiner Meinung nach den Behandlungsweg des Patienten in Deutschland eigentlich recht gut ab. Deshalb haben wir einfach beschrieben, dass wir es für sinnvoll halten, diese Patienten tatsächlich mit in die Auswertung hineinzunehmen, sowohl für die Lebensqualität als auch für die unerwünschten Ereignisse, mit all den verschiedenen Auswertungen und Blickwinkeln, die man auf diese Daten haben kann.

Ich möchte erneut auf den Punkt zurückkommen, dass die Phase 2 ja noch nicht abgeschlossen ist. Soweit ich weiß, ist der erste Teil auch noch nicht abgeschlossen. Wir sind hier also in einer Situation, dass es eine Zulassung mit einer nicht abgeschlossenen Studie gibt. Wir sind gezwungen, hier diese Bewertung mit der nicht abgeschlossenen Studie durchzuführen. Dann sollten wir aber auch alle Daten aus dieser nicht abgeschlossenen Studie verwenden und nicht sagen: Wir nehmen nur den ersten Teil, da sind mehr Patienten durchgelaufen; in dem zweiten Teil fehlen uns noch mehr Patienten. – Meines Erachtens sollten wir, wenn wir in diesem Verfahren mit nicht abgeschlossenen Studien arbeiten, dies dann auch mit den Daten in Gänze tun.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Das passt ganz gut. Bevor ich Herrn Weißflog das Wort erteile, bitte ich Herrn Keilholz, noch zu meiner Frage zu kommen, um sie zu beantworten; denn das zielt ja genau in die gleiche Richtung. – Bitte schön, aber zunächst Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Nur noch einmal ganz kurz zur Konkretisierung: In dem zweiten Teil der Studie wird ja dann die Folgebehandlung abgebildet. Wir sprechen hier über das adjuvante Setting und zeigen in diesem Teil auch das primäre Studienziel, also dieses rezidivfreie Überleben, und beantworten damit die hier aufgeworfene Fragestellung für diese Nutzenbewertung; dies vielleicht nochmals zur Einordnung. – Herr Dörfer würde gern noch kurz etwas ergänzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dörfer, bitte.

Herr Dörfer (MSD): Ich gehe noch einmal auf die Frage der Nachbeobachtungsdauer der nicht abgeschlossenen Studie ein: Per Protokoll hatte man in der Interimsanalyse I nach circa 330 Rezidiven eine Auswertung geplant. Sie trat dann schon nach einer medianen Beobachtungsdauer von 16 Monaten ein. Dieses sehr gute Ergebnis bei der Vermeidung von Rezidiven haben wir dann im nachfolgenden Datenschnitt, der weitere sieben Monate später erfolgte, noch einmal bestätigt. Aus unserer Sicht kann man mit dieser Datenlage schon sehr gut einen Zusatznutzen ableiten und auch bewerten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Keilholz.

Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO): Herr Zahn, Sie haben zwei spezifische Fragen gestellt, die auch extrem wichtig sind. Das eine ist die Frage: Wie sind die bisherigen Erfahrungen mit der Behandlung von Rezidiven? – Aus dieser Studie gibt es nur unvollständige Daten. Bei Placebo sind es Unbehandelte; das ist natürlich das Gleiche wie Pembrolizumab im metastasierten Stadium de novo. Hinsicht-

lich der Patienten, die Pembrolizumab bekamen, haben wir unvollständige Daten. Wir haben eine relativ große Auswertung aus Australien jetzt beim ASCO-Meeting gesehen, worin gezeigt wurde: Wenn die Rezidive sehr früh nach adjuvanter Therapie auftreten, egal ob mit Nivolumab oder Pembrolizumab, dann sind die Daten mit der gleichen Substanz sehr schlecht. Die Daten bei den BRAF-mutierten mit einem entsprechend zielgerichteten Therapeutikum sind besser, aber auch begrenzt. Wenn die Zeit lange war, dann sind die Daten deutlich besser. Von daher war meine Bemerkung vorhin: Wir müssen seitens EORTC bei der Studie bei Teil 2 sehr darauf achten, wann die Patienten in die Folgetherapie gehen. Darauf werden wir großes Augenmerk legen; aber das dauert einfach noch einige Zeit.

Die zweite Frage, die Sie gestellt hatten, lautete, warum Patienten mit In-Transit- oder Satellitenmetastasen ausgeschlossen waren. Wir wollten das von der EORTC in dem internationalen Kontext relativ sauber haben. Bei Satelliten- und In-Transit-Metastasen ist immer die Frage, ob die lokale chirurgische Therapie optimal war oder nicht. In Deutschland stellt sich diese Frage kaum: Die Dermato-Onkologen sind sehr gut, und flächendeckend können sie das weitestgehend gut hinbekommen. In einigen anderen Ländern ist das aber überhaupt nicht so. Deswegen hatten wir die Studie auf die sehr klar definierte Patientenpopulation mit Lymphknotenmanifestation konzentriert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu Frau Behring und dann Herr Professor Weichenthal.

Frau Dr. Behring: Ich habe eine Rückfrage zu dem, was Sie gerade sagten: Welchen Stellenwert haben denn die BRAF/MEK-Inhibitoren in diesem Setting und im Verhältnis zu Nivolumab? Wie erfolgt sozusagen Ihre Therapieentscheidung? Machen Sie immer die Mutationstestungen, oder wie erfolgt der Prozess in dem vorliegenden Therapiesetting, für welche Therapie Sie sich entscheiden?

Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO): Wenn Sie mich fragen, so machen wir natürlich immer die Mutationstestung. Aber das ist in Deutschland nicht flächendeckend etabliert, sie liegt nicht immer vor. Es wäre gut, sie zu haben, wobei wir andererseits auch nicht wissen, keine klaren, harten Daten haben, wie die BRAF/MEK-Inhibition im Rezidiv aussieht. Das wird einfach Teil 2 der Studie sein, vor allem in der Frühphase oder bei späteren Rezidiven; diese Daten werden wir erheben müssen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Weichenthal dazu noch einmal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Noch ganz kurz zum letzten Punkt; vielleicht kommen wir ja auch noch dazu, wie die flächendeckende Versorgung aussieht und wo welche Standards eingehalten werden. Aber grundsätzlich treffen wir Therapieentscheidungen, wenn irgend möglich, bei vorhandenem Mutationsstatus, nicht nur in der Rezidivsituation, sondern bereits in der primären Stadium-III-Situation. Die Entscheidungsfindung erfolgt tatsächlich nach informierter Patientenentscheidung in der Abwägung der vorliegenden Daten. Das ist durchaus heterogen, wie da entschieden wird; es gibt keine grundsätzliche Präferenz.

Zu den In-Transit- und Satellitenmetastasen würde ich gerne noch hinzufügen, dass das von Herrn Keilholz angeführte Argument natürlich nachvollziehbar ist. Die Populationen werden, wenn man solche Subpopulationen einbezieht, dadurch heterogener. Auf der anderen Seite gibt es wenig Gründe anzunehmen, dass die Biologie dieser lokoregionären Metastasierung, zumal sie auch häufig parallel mit Lymphknotenbefall auftritt, anders wäre als bei isoliertem oder alleinigem Lymphknotenbefall. Zu den modernen Therapien gibt es natürlich wenig Daten, die das belegen. Allerdings gibt es relativ ausführliche Daten zu Subanalysen bei den vielen Interferonstudien, die wir – lange scheint es her zu

sein – durchgeführt haben. Da zeigt sich in der Tat, dass In-Transit- und Satellitenmetastasen einen besonderen Risikofaktor darstellen, dass aber die Hazard Ratios im Vergleich zu denen bei Patienten mit isoliertem Lymphknotenbefall durchaus homogen sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Wieseler noch einmal, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte ebenfalls noch einmal auf die Frage von Herrn Zahn vom Anfang zurückkommen, nämlich die Beobachtungsdauer in der Studie, die relativ kurz ist, weit unter drei Jahren, und darauf, was das für die Sicherheit des Ergebnisses zum Rezidiv heißt.

Herr Weißflog, wir scheinen immer so ein bisschen aneinander vorbeizureden, wenn Sie sagen: Na ja, aber wir haben hier eine adjuvante Studie gemacht. Der primäre Endpunkt war das Rezidiv; das Rezidiv haben wir gezeigt. Was wollen Sie denn sonst noch wissen? – Es geht in diesem Verfahren eben nicht nur um die primären Endpunkte irgendeiner Studie, sondern wir wollen Daten zur Mortalität, zur Morbidität und zu Lebensqualität sehen, und zwar in der Behandlung, die der Patient in diesem Gesundheitssystem erfährt. Dazu gehört eben nicht nur die Beobachtung des Rezidivs, sondern tatsächlich gehören auch die unerwünschten Ereignisse, die Lebensqualität über das gesamte Therapieregime für den Patienten dazu, und auch die Folgetherapie – das haben wir eben diskutiert – wird ja durch die Entscheidung für oder gegen die adjuvante Pembrolizumab-Therapie offensichtlich beeinflusst. Deshalb ist das für uns wichtig.

Aber ich möchte einfach auch noch folgende Frage an die Kliniker richten: Wie ist das mit der Beobachtungsdauer für das Rezidiv tatsächlich? Wir haben hier Anfang des Jahres Nivolumab in der adjuvanten Situation diskutiert – da waren Sie teilweise auch dabei –, und da schien eigentlich eine sehr große Einigkeit zu herrschen, dass man eigentlich Daten über drei bis fünf Jahre sehen möchte, um zu wissen, wie tatsächlich der Anteil der Rezidive ist. Wir sind jetzt hier wesentlich darunter.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal oder Herr Professor Keilholz, bitte.

Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO): Ich glaube, wir können das beide ähnlich beantworten. Ich kann von klinischer Seite Stellung nehmen. – Die entscheidende Frage ist natürlich: Wie viele Patienten werden geheilt? Wie ist die höchste Kurationsrate nach einem Jahr, nach zwei Jahren, nach drei Jahren? Das ist der entscheidende Unterschied, und den haben wir in dieser Studie noch nicht.

Wir haben den ersten Endpunkt erreicht, das fernmetastasierungsfreie Überleben. Das war von unserer Seite, EORTC-Seite, der erste Endpunkt. Er ist erreicht, und er ist sehr klar positiv, sodass wir damit vorangegangen sind. Den zweiten Endpunkt müssen wir noch abwarten. Allerdings spricht, wenn man die Studien aus der Vergangenheit anguckt, alles dafür, dass ebenfalls ein relativ klares Ergebnis herauskommen wird. Nur haben wir das noch nicht drin.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ergänzend noch Herr Professor Weichenthal.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht noch einmal ganz grundsätzlich zur Nachbeobachtungsdauer bei Melanompatienten in diesem Stadium: Wir haben dies im Rahmen unserer S3-Leitlinienempfehlungen zur Nachsorge des Melanoms relativ ausführlich betrachtet. In diesen Stadien sind in der Tat die ersten drei Jahre das vulnerable Zeitfenster, in dem wir auch intensiviertere Bildgebung etc. machen, wobei man sagen muss, dass man bei dem Zeitraum von zwei bis drei Jahren eigentlich schon relativ stark auf dem absteigenden Schenkel dieser Häufigkeit der Rezidive ist. Insofern würde ich dies wahrscheinlich jetzt nicht so kritisch sehen, wie Sie es jetzt mit drei bis fünf Jahren dargestellt haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe Fragen zu den Patienten mit Lokalrezidiv. In der Studie sind zum gegenwärtig vorliegenden Datenschnitt im Pembrolizumab-Arm 11,5 Prozent und im Placebo-Arm 16,4 Prozent Lokalrezidive aufgetreten. Dazu habe ich folgende Rückfrage: Wie viele von den Patienten mit Lokalrezidiv wurden operiert, wie viele von diesen Patienten wurden nochmals adjuvant behandelt, und wie viele von diesen Patienten befinden sich immer noch in Remission bzw. haben noch einmal ein Rezidiv erlitten? Was können Sie mir dazu sagen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Wiefarn, bitte.

Herr Wiefarn (MSD): Ich würde gerne auf die erste Frage eingehen. Uns liegen keine Daten vor, wie viele Patienten eine erneute Operation gehabt haben. Wir hatten insgesamt 55 Patienten im Pembrolizumab-Arm und 77 Patienten im Placebo-Arm, die ausschließlich ein lokales bzw. regionäres RFS-Event hatten. Ich denke, es ist davon auszugehen, wenn es möglich ist, dass bei diesen Patienten auf alle Fälle eine erneute vollständige Resektion angestrebt wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ist das okay? – Meine Damen und Herren, gibt es weitere Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Rückfrage hinsichtlich der Effektmodifikation, die das IQWiG bei den Nebenwirkungen identifiziert hat, dass also diejenigen Patienten, die PD-L1 exprimieren, im Prinzip ein höheres Nebenwirkungsrisiko aufzeigen. Nun haben wir ja in verschiedenen vorhergehenden Nutzenbewertungen oft dahingehend diskutiert, dass das Auftreten von Nebenwirkungen auch immer ein Anzeichen dafür ist, dass die Substanz hier letzten Endes auch eine Wirkung entfaltet. Das heißt, ich empfinde es dahingehend als ein wenig verwunderlich, dass sich dann diese Effektmodifikation bei anderen Endpunkten, zum Beispiel bei den Rezidiven, nicht zeigt. Ist das eher ein Power-Problem, oder woran könnte das liegen? – Die Frage geht sowohl an die Fachgesellschaftler als auch an den pU.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bevor ich jemandem das Wort erteile, möchte ich Herrn Wörmann erst einmal herzlich in unserem Kreis begrüßen. Schön, dass Sie da sind. – Wer beantwortet das jetzt? – Herr Professor Keilholz.

Herr Prof. Dr. Keilholz (DGHO): Ich habe diese Analyse mit Interesse gelesen. Ich halte sie allerdings statistisch für nicht ganz sauber und für biologisch auch fragwürdig. Die Frage, ob ein Tumor PD-L1 exprimiert, ob es mit den systemischen Nebenwirkungen zusammenhängt, kann ich auf biologischer Basis nicht beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Gebhardt.

Herr Prof. Dr. Gebhardt (ADO): Es gibt Daten, die tatsächlich zeigen, dass das Auftreten von immunvermittelten Nebenwirkungen mit dem rezidivfreien Überleben korreliert, in dem Falle positiv, das heißt, dass ein zwar schwacher, aber immerhin signifikanter Zusammenhang von auftretenden Nebenwirkungen mit verlängertem RFS besteht. Die Bedeutung von PD-L1-Expressionen für das Ansprechen auf Immuntherapien wie auch allgemein als Prognoseabschätzung ist beim Melanom nicht standardisiert. Dies wird in ganz wenigen Zentren durchgeführt und ist in diesem Falle auch kein Teil der Routineversorgung der Patienten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Will dazu noch jemand vom pU Stellung nehmen? Sie waren ja auch angesprochen.

Herr Weißflog (MSD): Ich denke, das war vollumfänglich beantwortet, da kann man nichts mehr hinzufügen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Dann Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine kleine Rückfrage an Sie, Herr Professor Gebhardt. Bezog sich das, was Sie jetzt zu der schwachen Korrelation erläutert haben, die Sie zwischen Nebenwirkungen und PD-L1-Status sehen, wo hier die Effektmodifikation bei den immunvermittelten UEs gesehen wurde, auf das Melanom – ich frage nur, weil wir das in einer anderen Indikation gerade kürzlich auch schon diskutiert hatten –, oder war das ein allgemeines Statement?

Herr Prof. Dr. Gebhardt (ADO): Vielen Dank für die Nachfrage. Das bezog sich tatsächlich auf die KEYNOTE-054-Studie, also die Studie, die wir hier erörtern. Es gibt – da haben Sie völlig recht – Auswertungen auch zu anderen Studien, bei denen PD-1- oder PD-L1-Antikörper Verwendung finden. Aber in diesem Falle ist es eine Auswertung, ACR 2018 und ESMO 2018, bei der tatsächlich diese Daten aus dieser Studie herausgezogen wurden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Ich schaue in das Rund. – Wenn das nicht der Fall ist, dann würde ich gern dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben – Sie stehen unter dem Eindruck dieser Diskussion –, noch einmal dazu Stellung zu nehmen, wenn Sie wollen. – Bitte schön, Herr Weißflog.

Herr Weißflog (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Ich bin froh, dass wir, so glaube ich, die Eingangsfragen alle zur Zufriedenheit beantworten konnten, und ich bin auch relativ sicher, dass wir gar nicht allzu sehr umeinander herum diskutiert haben.

Ich möchte noch einmal versuchen zusammenzufassen. Es war eine sehr konstruktive Diskussion, wie ich fand. In den Mittelpunkt rücken möchte ich nochmals, dass wir es beim Melanom mit einer Erkrankung mit hohem Metastasen- und Rezidivrisiko zu tun haben, dass eine adjuvante Behandlung zur Verhinderung eines Rezidivs nach Operation also von ausgesprochen großer medizinischer Bedeutung ist. Für diejenigen Patienten, für die eine adjuvante Behandlung infrage kommt, gilt: Die Therapie mit Pembrolizumab verringert das Rezidivrisiko im Vergleich zum beobachtenden Abwarten signifikant, wie heute mehrfach angesprochen, nämlich um 44 Prozent. Ja, die Verminderung von Rezidiven wird zwar von einer höheren Nebenwirkungsrate begleitet; die Vermeidung des Rezidivs ist aber für die Patienten, wie wir denken, als deutlich wichtiger einzustufen.

Wir hoffen, dass der G-BA die erheblichen Vorteile für die Patienten, die wir beim RFS im Vergleich zum beobachtenden Abwarten gezeigt haben, anerkennt. In der Gesamtschau leiten wir einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen ab. – Ganz herzlichen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Weißflog. Sie können ganz sicher sein, dass die Diskussion, die wir jetzt geführt haben, in die Beratungen einfließen wird. Ich bedanke mich sehr für diese Anhörung. Wir schließen sie jetzt ab.

Schluss der Anhörung: 10:47 Uhr