

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

## **hier: Wirkstoff Pembrolizumab D-447 und D-448**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. August 2019  
von 11:00 Uhr bis 11:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Berneburg

Herr Dr. Kölsch

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

Herr Ebner

Herr Dr. Schütz

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Celgene GmbH:**

Frau Glogger

Frau Dr. Lorenz

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

Herr Jakovac

Herr Dr. Kaskel

Herr Dr. Kiessling

Frau Dr. Wendel-Schrief

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

Herr Dr. Bleibler

Frau Dr. Sommer

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

Herr Dr. Eberhardt

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

Herr Prof. Dr. Huber

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. (DGP):**

Herr Prof. Dr. Grohé

Frau Dr. Gütz

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie zur zweiten Anhörung heute Morgen – wiederum Pembrolizumab, aber diesmal für den Bereich Lunge – herzlich begrüßen. Wir haben heute Morgen die Besonderheit, dass es sich hierbei eigentlich um zwei Anhörungen handelt, die wir wegen der thematischen Nähe zusammengezogen haben. Wir müssen sehen, wie wir das einigermaßen auseinanderhalten. Es geht zum einen um Pembrolizumab als Erstlinienbehandlung des metastasierenden nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinoms und zum anderen um Pembrolizumab als Erstlinienbehandlung des metastasierten plattenepithelialen Lungenkarzinoms. Zu dem „Nicht-Epi“ haben MSD Sharp & Dohme als pU, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, also die DGHO, die Arbeitsgruppe Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, also die AIO Stellung genommen, außerdem die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, also die DGP, dann Boehringer Ingelheim, Roche, Bristol-Myers Squibb und der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller. Bei dem Pembrolizumab „Platte“ ist dann noch ergänzend eine Stellungnahme von Celgene eingegangen, sodass wir dann für beide alle Stellungnehmer zusammen haben.

Ich muss zunächst einmal wie gewohnt die Anwesenheit feststellen. Das ist heute eine große Anzahl von Teilnehmern. Für den pU sind es Herr Jakovac, Herr Dr. Kaskel, Herr Dr. Kiessling und Frau Dr. Wendel-Schrief, für die AIO ist es Herr Dr. Eberhardt, für die DGHO sind es Herr Professor Huber und Herr Professor Wörmann und für die DGP Herr Professor Grohé; Frau Gütz von der DGP ist entschuldigt. Dann haben wir von Boehringer Frau Dr. Berneburg und Herrn Dr. Kölsch, von Bristol-Myers Squibb Herrn Ebner und Herrn Dr. Schütz, von Celgene Frau Glogger und Frau Dr. Lorenz, außerdem von Roche Herrn Dr. Bleibler und Frau Dr. Sommer und schließlich vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller, dem vfa, Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Werner. – Ich darf fragen: Habe ich irgendjemanden nicht genannt? – Das ist nicht der Fall.

Meine Damen und Herren, wir haben es hier, wie gesagt, mit zwei Anhörungen zu tun. Beide Anhörungen haben gemeinsam, dass es hinsichtlich der Daten zum Endpunkt Gesamtüberleben Unklarheiten bei den Angaben zur Zensurierung der Therapiewechsler gibt, und darüber wie über mögliche Auswirkungen auf die Gesamtaussage zum Zusatznutzen haben wir natürlich zu sprechen. Das ist der eine Punkt.

Ich habe aber, bezogen auf beide Anhörungen, eine ähnliche Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie den klinischen Stellenwert der Kombination Pembrolizumab zu carboplatinbasierter Therapie – das bezieht sich jetzt auf „Epi“ – gegenüber anderen Behandlungsalternativen in der Therapie des plattenepithelialen Lungenkarzinoms ein, insbesondere im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie? Die entsprechende Frage äußere ich auch bei „Nicht-Platte“: Wie schätzen Sie den Stellenwert der Kombination von Pembrolizumab mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber anderen Behandlungsalternativen in der Therapie des mutationsnegativen nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinoms ein, wiederum natürlich insbesondere im Vergleich zur Pembrolizumab-Monotherapie? Das sind meine Fragen an Sie.

Wir kommen jetzt zur Stellungnahme des pU. Ich habe die ganz herzliche Bitte an Sie, da wir hier ein Wortprotokoll führen, dass Sie bitte immer Ihren Namen und sozusagen Ihr Herkommen benennen, also das Unternehmen oder die Organisation, die Sie vertreten. Dann habe ich ein zweites Anliegen: Dieser Raum zeichnet sich durch eine besonders schlechte Akustik aus. Deshalb habe ich die herzliche Bitte, dass Sie immer möglichst nahe ans Mikrofon herangehen; denn sonst ist die Konzentration

onsnotwendigkeit besonders groß, hier hinten überhaupt etwas zu hören. – Wer macht das von Ihnen, wer von Ihnen fängt an? – Bitte schön, Frau Wendel-Schrief.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Bevor ich jedoch gleich in die Inhalte einsteige, möchte ich Ihnen kurz meine Kollegen vorstellen. Ganz links von mir sitzt Michael Jakovac, der maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war, links neben mir mein Kollege Peter Kaskel, der den Bereich Market Access für das Lungenkarzinom leitet, und rechts von mir mein Kollege Stephan Kiessling, der bei MSD den Bereich Medizin für das Lungenkarzinom verantwortet. Mein Name ist Jutta Wendel-Schrief; ich leite den Bereich Market Access bei MSD.

In der Therapie des metastasierenden, nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms in der ersten Linie besteht auch weiterhin ein erheblicher medizinischer Bedarf an neuen wirksamen Behandlungsmethoden. Besonders gilt das natürlich für Patienten mit Biomarkerstatus PD-L1 < 50 Prozent, die auch heutzutage fast ausschließlich mit belastenden Chemotherapien behandelt werden. Die Patienten mit einem PD-L1-Status über 50 Prozent profitieren auch jetzt schon von einer Pembrolizumab-Monotherapie, aber es gibt auch hier noch genügend Patienten, die mit einer Kombinationstherapie besser behandelt werden könnten.

Bei der Beschreibung der Operationalisierung des Endpunktes Gesamtüberleben ist in unserem Dossier bei den Patientengruppen über 50 Prozent ein Übertragungsfehler aufgetreten. Daher kann ich verstehen, dass hier bei der IQWiG-Bewertung Unsicherheiten aufgetreten sind und unsere Ableitungen schwer nachvollziehbar waren. Daher wurde vom IQWiG keine Gesamtabwägung zu den therapeutischen Effekten getroffen, trotz der adäquaten Umsetzung der vom G-BA vorgegebenen zweckmäßigen Vergleichstherapie in direkten und indirekten Vergleichen. Wir bedauern dies sehr und haben es mit der Stellungnahme richtiggestellt.

Deshalb möchte ich die im Dossier dargestellten Ergebnisse noch einmal kurz zusammenfassen. Um die Versorgungssituation in Deutschland gemäß Zulassungsstatus und Arzneimittelrichtlinie abzubilden, wurde die jeweilige medizinische Rationale für den Einsatz der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Rahmen einer Prüfarztbefragung vor Randomisierung erhoben. Die Ergebnisse sind damit also auch auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Erstens. Bei metastasierendem nicht-plattenepitheliale NSCLC sehen wir sowohl für Patienten mit einem Status unter 50 Prozent, die mit Pembrolizumab in Kombination mit Pemetrexed und Platinchemotherapie behandelt wurden, als auch für Patienten mit  $\geq 50$  Prozent einen statistisch signifikanten Effekt beim Gesamtüberleben. Bei der ersten Patientengruppe sehen wir eine Verringerung des relativen Sterberisikos um 45 Prozent, bei der zweiten eine Verringerung des relativen Sterberisikos um 60 Prozent.

Zweitens. Beim metastasierenden plattenepithelialen NSCLC sehen wir für Patienten unter 50 Prozent, die in Kombination von Pembrolizumab mit Carboplatin und entweder Paclitaxel oder nab-Paclitaxel behandelt wurden, eine Verringerung des relativen Sterberisikos um 44 Prozent im Vergleich zu einer rein platinbasierten Chemotherapie. Bei Patienten  $\geq 50$  Prozent, bei denen Pembrolizumab-Monotherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie ist, zeigt sich im indirekten Vergleich ein vergleichbarer Effekt.

Pembrolizumab in der jeweiligen Kombination führt also in drei der vier eben genannten Patientengruppen zu einer bisher nicht erreichten großen Verbesserung des Gesamtüberlebens für die be-

troffenen Patienten. Auf die Effekte hinsichtlich der weiteren patientenrelevanten Endpunktkategorien kommen wir sicherlich gleich noch in der Diskussion zu sprechen.

In der Gesamtschau leiten wir daher für Pembrolizumab in Kombinationstherapie durch diese nachhaltigen und bislang nicht erreichten Vorteile für Patienten mit metastasierendem platten- und nicht-plattenepitheliales nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom in drei der vier genannten Gruppen einen Hinweis bzw. einen Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen ab.

Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stellen uns nun gerne der Diskussion und Ihren Fragen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Wer macht den Aufschlag? – Dann möchte ich gerne für die Kliniker meine Frage für beide Therapien wiederholen: Wie schätzen Sie den klinischen Stellenwert der Kombination von Pembrolizumab mit platinbasierter Chemotherapie gegenüber anderen Behandlungsalternativen in der Therapie des mutationsnegativen nicht-plattenepithelialen Lungenkarzinoms ein, insbesondere im Vergleich zu Pembrolizumab-Monotherapie, und zwar in beiden, auch bei „Epi“. – Wer macht das? – Herr Professor Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Diskussion über den Wert von Pembrolizumab ist nicht neu. Wir haben sie zuletzt intensiv geführt bei Pembrolizumab mit dieser Grenze bei 50 Prozent und haben damals auch diskutiert, wie valide diese Grenze bei 50 Prozent ist. Aber sie ist erst einmal eingezogen. Wir haben damals schon angemerkt, dass wir uns eigentlich eine dreiarmlige Studie gewünscht hätten: Pembrolizumab gegen Chemotherapie, aber auch Pembrolizumab plus Chemotherapie, weil das der bisherige Standard ist. Dann ist aber Pembrolizumab eben als sehr vorteilhaft herausgekommen und hat sich zum Teil als Standard etabliert.

Wenn man sich die Daten etwas rückblickend und mit etwas Distanz anguckt, dann muss man sagen, dass die Daten für das nicht-plattenepitheliale Karzinom stabiler sind, verglichen mit dem Plattenepithelkarzinom, weil dort nur knapp 20 Prozent der Patienten eingeschlossen sind. Das heißt, die Datenbasis für das Plattenepithelkarzinom mit insgesamt unter hundert Patienten in der Studie ist relativ dünn.

Wenn wir uns jetzt die Daten angucken, dann ist die Situation so, wie Sie es sagen: Wir haben jetzt Pembrolizumab plus Chemotherapie, und da macht sich der Einfluss der Histologie am stärksten bemerkbar. Man kann da sagen: Vielleicht radiert inzwischen die Biologie die Histologie aus, ist PD-L1-Expression oder der andere Marker wichtiger als PD-L1? Das geht für uns nicht, weil wir das Adenokarzinom mit Pemetrexed als Begleittherapie behandeln, während das beim Plattenepithelkarzinom nicht so wirksam ist. Das heißt, wir haben im Moment – dies macht es immer ein bisschen unübersichtlich – zum einen die biologische Trennung bei PD-L1 50 Prozent und zum anderen eine histologische Einteilung und zusätzlich noch eine Differenzierung zwischen Adenom- und Plattenepithelkarzinom, damit die Vergleichstherapie funktioniert. Nun kommt in diesen Analysen hier trotzdem heraus, dass es einen signifikanten Unterschied gibt. Für unsere Verhältnisse sind das beim Überleben fast dramatische Unterschiede. Wir liegen im Bereich von etwa 40 bis 50 Prozent Verbesserung des medianen Überlebens, einer Verbesserung von fast bis zur Verdoppelung der Überlebenszeit. Das sind für uns deutliche Unterschiede.

Vielleicht sollte ich noch erklären, warum wir in unserer Stellungnahme diesmal ein bisschen ungehalten sind. Ich hoffe nicht, dass wir die Grenze der Höflichkeit überschritten haben. Durchaus schwierig ist für uns, dass im Dossier des Unternehmers, das sehr umfangreich ist, nach unserem Empfinden der Fokus auf die Überlebenszeit zwar wichtig ist, aber andere Parameter wie Ansprechraten und progressionsfreies Überleben auch wichtig sind. Wir wissen, dass das hier nicht in dieser Wertigkeit

wahrgenommen wird. Trotzdem hilft es uns auch nicht viel, wenn wir ein Präparat haben, bei dem durch eine Immuntherapie Leute länger leben und dies nicht der Effekt auf den Tumor war, sondern deshalb, weil sie besser Auto fahren – das ist nicht so wahrscheinlich –, aber zum Beispiel, weil das Immunsystem insgesamt viel besser funktioniert und die Leute deswegen länger leben.

Deswegen würden wir uns in Zukunft auch wünschen, dass die Firmen das Dossier vollständig haben. Wir möchten auch die Remissionsraten haben, wir möchten das progressionsfreie Überleben haben, auch wenn Sie das dann nicht für den Zusatznutzen bewerten; aber für die Transparenz im gesamten Verfahren ist das notwendig. Deswegen waren wir auch unglücklich, dass zwischen Firma und IQWiG das Thema ITT nicht lösbar gewesen zu sein schien. Für uns ist das schwierig, weil wir jetzt schon wissen, dass es ein Addendum geben wird. In diesem Fall, da ein Fehler passiert ist, ist das natürlich für uns wirklich dramatisch, weil wir in den Addenda dann außen vor sind. Wir können uns dazu nicht mehr äußern, und natürlich hätten wir uns gewünscht, dass es irgendwie eine Kommunikationsschiene gibt, damit man so etwas lösen könnte. Deswegen waren wir etwas unglücklich, weil wir innerhalb von drei Wochen insgesamt fast 3.000 Seiten durchgucken durften und trotzdem nicht alle Daten gefunden haben, die wir haben wollten.

Die Zusammenfassung bleibt: Wir sehen, dass es einen deutlichen Vorteil für die kombinierte Therapie Pembrolizumab plus Chemotherapie gibt. Wir sehen auch, dass es die Unterschiede gibt, je nach Histologie, auch für diejenigen über 50 Prozent; aber insgesamt sehen wir, dass das für uns heute der Standard geworden ist.

Ich äußere noch eine Ergänzung. Sie sind damit nicht frei von diesen Präparaten, denn Sie werden in absehbarer Zeit noch eine weitere Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie bekommen. Das ist Atezolizumab, also ein weiterer Wirkstoff aus der Klasse der Immun-Checkpoint-Inhibitoren. Auch dort gibt es gegenüber reiner Chemotherapie einen Vorteil bei den Patienten mit Nicht-Plattenepithelkarzinom. Das heißt, damit wird auch in Ihrem Rahmen hier ein Standard für die nächsten Verfahren gesetzt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Dazu Frau Wenzel-Seifert als Nächstes.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich will die Frage vielleicht doch noch etwas konkretisieren. Mir ist noch nicht ganz klar, wie Ihr Votum jetzt ist. Bei den Patienten mit einer Expression von über 50 Prozent hat Pembrolizumab im vorherigen Verfahren einen hohen Zusatznutzen bekommen. Wir haben bei diesen Patienten [mit einer Expression von] unter 50 Prozent bis jetzt die Option fürs Nicht-Plattenepithel nicht gehabt. Wenn jetzt die Frage der Operationalisierung oder hinsichtlich OS ausgeräumt sein sollte, zeichnet sich ja in beiden Gruppen ein OS-Vorteil ab. Beim Plattenepithelkarzinom ist das aber nicht der Fall; da hat man nur den Vorteil bei den Patienten unter 50 Prozent, aber nicht über 50 Prozent. Nun stellt sich uns die Frage: Wie sehen Sie denn jetzt die Kombination bei den Patienten mit Plattenepithel und Expression über 50 Prozent?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Dr. Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Ich muss nochmals darauf verweisen, dass das ja nur ein indirekter Vergleich ist. Wie Herr Wörmann gesagt hat, wäre es für die Zukunft extrem wichtig, dass noch einmal eine randomisierte Studie Chemotherapie plus Pembrolizumab versus Pembrolizumab alleine beim Plattenepithelkarzinom durchgeführt wird. Ich glaube, mit den indirekten Vergleichen muss man extrem vorsichtig sein. Es ist eine unglaublich heterogene Gruppe, die wir da anschauen. Sie müssen auch bedenken, bei den Nicht-Plattenepithelkarzinomen gab es immerhin eine relevante Anzahl von

Patienten, die eine cisplatinhaltige Kombination bekommen haben, die noch etwa 12 Prozent bessere Hazard Ratio ergeben hat. Bei Plattenepithelkarzinomen gab es nur Carboplatin, Paclitaxel oder Carboplatin nab-Paclitaxel. Hierin stecken also jede Menge von Unwägbarkeiten, von Heterogenität und von Möglichkeiten der Verzerrung. Ich kann nur davor warnen, hier einen solchen indirekten Vergleich anzustellen, der meiner Ansicht nach statistisch und von den Patientenkollektiven her überhaupt nicht gerechtfertigt ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Nachfrage von Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Heißt das, dass Sie zum derzeitigen Zeitpunkt angesichts der jetzt bestehenden Datenlage – es gibt ja halt diese direkten Daten nicht, sondern nur die indirekten Vergleiche – bei beiden Histologien mit der Kombinationstherapie eher zurückhaltend wären, oder gäbe es Situationen, in denen Sie sie dann doch einsetzen?

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Jetzt muss ich leider noch einen Punkt anführen. Wenn ich mir beide randomisierten Studien anschau, dann sind die KEYNOTE 189 und die KEYNOTE 407 saubere randomisierte Studien. Darin ist relativ klar auch die Statistik angegeben, die Zensierung des Survivals ist ganz klar definiert, sodass es überhaupt keinen Zweifel daran gibt, dass dies hier wirklich Landmark-Studien beim Lungenkarzinom sind. Hätten wir so etwas vor zehn Jahren gehabt, hätten wir alle Juhu geschrien. Jetzt haben wir es, und jetzt versuchen wir das kleinzureden. Es ist ein hochgradiger Benefit, der hier dargestellt wird. Wir sind also, wie Herr Wörmann es auch dargestellt hat, absolut positiv für die Kombination Chemotherapie und Pembrolizumab.

Jetzt kommt aber das Problem: Die Frage in der Praxis lautet natürlich: Wie ist zum Beispiel die Patientensituation, wie ist zum Beispiel der Remissionsdruck beim Patienten? Da ist es für uns absolut notwendig, dass wir auch die Möglichkeit haben, Patienten nicht nur das Pembrolizumab zu geben, sondern auch die Kombination zu geben. Ich darf an Patienten mit oligometastatischer Erkrankung mit besonderem Remissionsdruck erinnern. Da sind wir wahrscheinlich auf der sicheren Seite. Wir wären natürlich noch sicherer, wenn es eine randomisierte Studie gäbe; aber wir können jetzt nicht sagen, für uns ist der neue Standard nur noch Pembrolizumab beim Plattenepithelkarzinom über 50 Prozent.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Huber ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Huber (DGHO):** Ich möchte noch ergänzen, dass ja von Pembrolizumab-Monotherapie bei Weitem nicht alle Patienten profitieren. Das gilt auch für die Kombination. Das heißt, wir müssen erst die Patienten herausarbeiten, die von der Monotherapie oder von der Kombination am besten profitieren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ja, das ist dann auch genau der Punkt, auf den ich irgendwie hinauswollte. Gibt es denn irgendwelche Kriterien, an denen man identifizieren kann, welche Patienten beispielsweise einen hohen Remissionsdruck haben oder von dieser Therapie besonders profitieren würden? Es geht ja jetzt vor allen Dingen um die Gruppe über 50 Prozent.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es würde leichter sein, wenn Sie die Frage von vornherein so formuliert hätten; dann wüssten wir leichter, worauf Sie hinauswollen. Es kommt ja jetzt der Eindruck

heraus, als wenn Sie sozusagen die Pembrolizumab-Monotherapie als reinen Standard etablieren. Das fällt uns heute wirklich schwer. Das ist in unserer Stellungnahme hoffentlich deutlich geworden: Für das Plattenepithelkarzinom haben wir immer schon einen Zweifel gehabt, dass die Daten wirklich etwas dünn waren. Da wir eben keinen direkten Vergleich haben, fällt es uns weiterhin schwer, weil es methodisch nicht auf der höchsten Ebene wirklich sauber ist.

Nein, wir haben weiterhin nicht die Kriterien, um zu sagen, welcher Patient am besten profitiert. Wir lernen gerade – aber das ist nicht diese Studie –, dass zum Beispiel Patienten mit einer Autoimmunerkrankung, die nicht floride ist – sie haben also vielleicht einen Hashimoto oder so etwas gehabt –, ebenfalls mit diesen Präparaten behandelt werden dürfen. Wir haben auf dem letzten ASCO gerade gelernt, dass sogar HIV-positive Patienten, die stabil in der Infektionserkrankung sind, die keine akuten Infektionen haben, ebenfalls behandelt werden können. Wir lernen sehr viel im Moment, und Sie wissen wahrscheinlich, dass bei HIV-Patienten, die rauchen, das Lungenkarzinom im Moment der häufigste AIDS-definierende Tumor ist. Das heißt, die HIV-positiven, neu entstehenden Lungenkarzinome sind für uns ein großes Thema, die jetzt auch mit hineinfallen.

Das Problem bleibt weiterhin: PD-L1-Expression ist ein kontinuierlicher Parameter, und wir können weiterhin nicht genau sagen, wer davon profitiert. Bei Nivolumab/Ipilimumab gibt es inzwischen eine Studie, die Tumor Mutational Burden, mit einem entsprechenden Genscore als reinem Parameter. Auch da sind wir nicht sicher, dass das reicht. Nein, zum jetzigen Zeitpunkt können wir das nicht genau sagen. Ich wiederhole das jetzt noch einmal, damit unsere Aussage wirklich klar ist: Das heißt, für uns ist im Moment der Standard die Immunchemotherapie, und es gibt Patienten, vor allem mit nicht-plattenepithelialer Histologie, die auch mit Monotherapie Pembrolizumab behandelt werden können.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Wir haben jetzt das OS relativ ausführlich diskutiert, auch wenn wir sozusagen vom IQWiG noch nichts zu dieser Korrektur gehört haben, dazu, wie Sie das sehen; das ist vielleicht auch ganz interessant.

Ich habe noch eine Frage zu den Nebenwirkungen im Vergleich zur Chemotherapie. Hier haben wir tatsächlich bei den schweren UEs einen Vorteil von der Add-on-Therapie in beiden Anwendungsgebieten. Da wollte ich gern hören, was die Kliniker dazu sagen. Es ist ja ein bisschen ungewöhnlich, dass man hier durch die Zugabe einer weiteren Option einen Vorteil sieht.

Außerdem würde ich gern noch etwas vom pU zu der Frage der SUEs hören. Vielleicht können Sie das noch einmal ausführen. Da wurde ja vom IQWiG kritisiert, dass hier gar keine verwertbaren Daten vorliegen würden, da die SUEs lediglich bis zum Zeitpunkt des Therapiewechsels auf die Pembrolizumab-Monotherapie erhoben wurden. Geplant hatten Sie aber ursprünglich, was ja relativ lang ist und über das Übliche hinausgeht, eine Nachbeobachtung für den Endpunkt SUE über 90 Tage. De facto war es dann sogar ein bisschen weniger als der übliche Standard von 28 oder 30 Tagen, den man bisher so als Minimum hat. Vielleicht könnten Sie noch ein bisschen dazu ausführen, warum Sie das so geplant haben und warum Sie dann abweichend davon die Ergebnisse nach dem Therapiewechsel nicht dargestellt haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Hier sind sowohl der pU als auch die Kliniker angesprochen. – Wer fängt an? – Herr Jakovac.



**Herr Jakovac (MSD):** Es war in der Tat in der Studie so, dass ein Therapiewechsel vom Kontrollarm auf die Pembrolizumab-Monotherapie nach Progress möglich war, und dies 21 Tage nach diesem Progress. Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse werden ja regelhaft 90 Tage nachbeobachtet; für die Therapiewechler aus dem Kontrollarm, die dann auf die Pembrolizumab-Monotherapie gewechselt sind, war das entsprechend nicht möglich, sondern nur 21 Tage. Entsprechend hat das IQWiG dann konstatiert, dass dieser Endpunkt in dieser Form nicht ausgewertet werden könne, weil nicht sichergestellt werden könne, dass für die Wechsler – das war ein durchaus signifikanter Anteil in diesem Kontrollarm – die Nachbeobachtung von 90 Tagen eingehalten wird. Für alle anderen Patienten, also für diejenigen, die nicht auf eine Pembrolizumab-Monotherapie gewechselt sind, wurde diese Beobachtungszeit von 90 Tagen eingehalten. Das ist in diesem Fall dem Studiendesign in Kombination mit der Operationalisierung dieses Endpunktes geschuldet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dazu eine Ergänzung? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Das habe ich jetzt nicht ganz verstanden. Geplant war es aber insgesamt für 90 Tage, oder habe ich das falsch verstanden? War das von vornherein so geplant?

**Herr Jakovac (MSD):** Grundsätzlich wird dieser Endpunkt 90 Tage nachbeobachtet, und das war so geplant.

**Frau Dr. Müller:** Was war der Grund, sich nachträglich für diejenigen, die eine Pembrolizumab-Monotherapie bekommen haben – sie sind ja in dem Sinne keine Therapiewechler –, anders zu entscheiden?

**Herr Jakovac (MSD):** Da bei diesen Endpunkten nicht sichergestellt werden kann, aufgrund welcher Therapie diese unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind, wenn sie eben auf eine Pembrolizumab-Monotherapie gewechselt sind, wurden diese Patienten dann nicht mehr weiter nachbeobachtet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt Herr Professor Wörmann, bitte zur zweiten Frage, die Frau Müller gestellt hat.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ging um die Frage der Nebenwirkungen. Ich weiß nicht, ob wir komplett dieselben Daten haben. Aber wenn wir uns auf die publizierten Daten zurückziehen, dann liegen wir bei der Rate schwerer Nebenwirkungen in allen vier Armen – Plattenepithel und nicht-plattenepithelial, Pembrolizumab und nicht Pembrolizumab – jetzt zwischen 65 und 70 Prozent schwerer Nebenwirkungen, und die therapieassoziierten Todesfälle liegen zwischen 6 und 9 Prozent. Nach unseren Zahlen war das nicht signifikant unterschiedlich.

Das heißt, die Frage ist, wo sozusagen die Immuntherapienebenwirkungen verschwinden, was die schweren Nebenwirkungen angeht. Ich glaube, dass da mehrere Punkte zu nennen sind. Wenn wir uns auf die schweren Nebenwirkungen zurückziehen, ist Pembrolizumab ja selten mit wirklich schweren Nebenwirkungen assoziiert. Ich glaube schon, dass dabei auch ein Punkt ist, dass diese Patienten ja regelhaft vier, eher sechs Chemotherapien kriegen, also sehr regelmäßig in ärztlicher Betreuung sind. Einige der Erfahrungen, die wir mit Pembrolizumab initial einmal hatten, dass Patienten sich, weil sie drei Wochen den Arzt nicht gesehen haben, mit einer Diarrhö nicht vorgestellt hatten und dann relativ lange Nebenwirkungen hatten, ohne dass sie entdeckt worden sind, erleben wir bei diesen Patienten nicht, glaube ich, weil sie alle in enger Überwachung sind. Ich kann das aber nur behaupten; das haben wir nicht gezeigt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller ergänzend?

**Frau Dr. Müller:** Sie sehen da also keinen irgendwie gearteten Benefit. Ich meine, wir haben ja hier wegen der Frage der Umsetzung der OLU-Richtlinie sozusagen eine Teilpopulation ausgewertet. Sie halten das dann eher für eine zufällige Sache?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, einmal halte ich es eher für zufällig, weil die Zahlen klein sind. In der Gesamtgruppe sehen wir den Unterschied nicht. Vielleicht sind wir hier auch ein bisschen präjudiziert. Wir möchten auf keinen Fall den Eindruck erwecken, dass eine Immuntherapie eine leichtere Therapie ist, auch nicht in der Kombination. Wir haben dieselben Phänomene, die wir auch sonst beschrieben haben. Wir kennen die Diarrhö bei diesen Patienten, die auch heftig sein kann, gerade wenn sie nicht schnell erkannt wird. Wir haben das Problem der autoimmunen Hepatitiden, wir haben Pneumonitiden. Also, es ist auf keinen Fall eine leichtere Therapie, auch wenn in einzelnen Zahlen so herauskommt, dass dies so sei. So würden wir das von uns aus weder veröffentlichen noch in Weiterbildungen weitergeben wollen.

**Frau Dr. Müller:** Okay, vielen Dank. Das hat sehr geholfen. Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich will nur noch kurz auf die Frage von Frau Müller zu den SUEs zurückkommen. Wie gesagt, da war ja diese Nachbeobachtung für 90 Tage geplant, und Sie haben sich dann entschieden, dazu beim Therapiewechsel zu zensieren. Sie hätten auch eine Analyse machen können, in die diese Ereignisse eingehen. Sie sind also durchaus weiter beobachtet worden; sie sind nur nicht in diese Auswertung eingegangen. Das war das, was wir da kritisiert haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Ich wollte noch einmal eine ganz kurze, grundsätzliche, vorsichtige Stellungnahme zu der Frage abgeben, was passiert, wenn man Phase-III-Studien mit Phase-II-Studien amalgamiert? Nach meiner Überzeugung muss man sich auch als Kliniker erneut klarmachen, dass wir hier unterschiedliche Patientenkollektive haben. Die Patienten, die in eine Phase III randomisiert werden, sind anders selektioniert als diejenigen Patienten, die in eine randomisierte Phase II hineingehen.

Wir kennen es aus der Literatur, dass die Studienergebnisse immer super gut aussehen, wenn es randomisierte Phase-II-Studien gibt. Viele von diesen randomisierten Studien werden sich in Phase-III-Studien nie bestätigen lassen. Insofern doch noch einmal eine Note of Caution: Man kann das für die Safety auf jeden Fall machen und muss es natürlich auch machen. Aber ich wäre sehr vorsichtig, dies für die Endpunkte der Effektivität jetzt wirklich als den gottgegebenen Standard anzusehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

**Frau Dr. Wenzel-Seifert:** Ich habe eine Nachfrage zu der in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auch noch einmal erwähnten Extensionsstudie KEYNOTE-042, die in der IQWiG-Bewertung nur ganz kurz bewertet worden ist. Da waren zur Bewertung offensichtlich keine Daten vorliegend. Könnten Sie noch etwas genauer darauf eingehen, was das für eine Studie ist – Sie wollen sie ja wohl gar nicht heranziehen –, und das auch noch einmal erläutern?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Kaskel.

**Herr Dr. Kaskel (MSD):** Ich würde gern noch kurz etwas zu den Studien sagen, um die es hier geht, nämlich die KEYNOTE-189 und die KEYNOTE-407, die hier vom Studiendesign her schon sehr gelobt wurden. Wir haben natürlich, wie es üblich ist, in der Literaturrecherche noch weitere Studien identifiziert, die dann in die Metaanalyse beim nicht-plattenepithelialen Karzinom mit eingegangen sind, so wie es vom System vorgesehen ist.

Dies gesagt habend, gehe ich gerne auf Ihre Frage zur China Extension Studie, der KEYNOTE-042, ein. Diese ist ja in China für China entwickelt worden. Sie war ursprünglich ein Amendment zur KEYNOTE-042 und nicht als separate Studie gelistet. Zu dem Zeitpunkt, als wir die Literaturrecherche gemacht haben, war sie noch nicht in den entsprechenden Registern dokumentiert. Das IQWiG hat bei seiner Recherche diese Studie dann identifiziert, hat aber konzidiert, dass wir ein vollständiges Dossier abgegeben haben, weil unsere Recherche innerhalb des Zeitraumes zu einem früheren Zeitpunkt als dem 21. Februar 2019 durchgeführt wurde.

Wir haben selber ebenfalls festgestellt, dass diese Studie inzwischen sozusagen höherwertig gesehen wurde, dass sie als eigenständige Studie und nicht mehr als Amendment zu KEYNOTE-042 betrachtet wurde. Deswegen sind wir auf den G-BA zugegangen und haben dies berichtet, weil es nämlich inzwischen auch einen Studienbericht gab. Wir haben hilfsweise diesen Studienbericht mit der Stellungnahme eingereicht. Die darin berichteten Daten sind konsistent zu den Ergebnissen in der KEYNOTE-042. Für diese in China für China durchgeführte Studie wurden jedoch keine Prüfarztbefragungen durchgeführt, weil den chinesischen Ärzten nicht zu vermitteln war, warum für eine chinesische Zulassungsstudie die Situation in Deutschland berücksichtigt werden sollte. Das ist anders als bei den anderen Studien, die wir in dem Zusammenhang identifiziert haben, weil dies internationale Studien waren. Deswegen haben wir festgestellt, dass diese Studie nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar ist; deswegen ist sie aus unserer Sicht nicht zu berücksichtigen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Kaskel. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Bickel.

**Frau Bickel:** Ich habe noch eine Frage an die Kliniker hinsichtlich der Subgruppenbildung nach PD-L1-Status > 50 Prozent, die letztendlich durch die Zulassung von Pembrolizumab-Mono und dann auch die Ableitung des Zusatznutzens begründet ist, weil wir das ja schon bewertet haben. Vielleicht können Sie aus der klinischen Praxis noch etwas dazu beitragen, inwieweit dies für die Praxis relevant ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist Standard. Es gibt aus einem der Register, CRISP, Analysen von Zentren, die besagen, dass inzwischen 80 Prozent der Patienten in diesen Stadien auch eine PD-L1-Analyse bekommen. Jetzt kann man fragen: Warum nicht 100 Prozent? – Gut, es macht nur Sinn, eine solche Analyse vorzunehmen, wenn der Patient auch behandlungsfähig ist. Selbst wenn es dann vielleicht 20 Prozent weniger sind, die in Deutschland nicht behandlungsfähig sind, wissen wir grundsätzlich, dass nicht 100 Prozent dieser Patienten behandlungsfähig sind. Da kann man sich das Geld auch sparen. Grundsätzlich ist das also in der Versorgung angekommen, und die 50 Prozent sind selbstverständlich relevant, weil es eben auch für Regresse potenziell relevant ist, wenn das im ambulanten Bereich durchgeführt wird. Nein, das ist relevant, und danach richten wir uns. – Herr Eberhardt, ich hoffe, in Essen geschieht das auch.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Eberhardt.

**Herr Dr. Eberhardt (AIO):** Ich mochte dazu eine ganz pragmatische Situation aus der Praxis schildern. Wenn ich Patienten sehe, zum Beispiel Patienten mit multiplen Hirnmetastasen, dann frage ich mich natürlich vor der Strahlentherapie immer, ob eine solche Therapie notwendig ist, wenn in dem Moment noch keine Symptomatik vorhanden ist. Das sind zum Beispiel Patienten, bei denen es für mich absolut wichtig ist, dass ich in einer solchen Situation eine platinhaltige Therapie plus Pembrolizumab geben würde und nicht das Pembrolizumab alleine.

Auf der anderen Seite gibt es Patienten, bei denen man sich tatsächlich dazu entscheidet, erst einmal eine ambulante Monotherapie mit Pembrolizumab zu geben, weil man ja immer noch die Möglichkeit hat, hinterher auf eine Kombinationschemotherapie zu wechseln. Es gibt also durchaus klinische Kriterien, die zwar nicht so hart sind und die vielleicht nicht so evidenzbasiert sind, aber die mir beim individuellen Patienten absolut klar sind. Einem Patienten mit Knochenschmerzen bei multiplen ossären Metastasen würde ich immer eine Kombination geben. Patienten mit einer beginnenden oberen Einflusstauung würde ich auch eine Kombination geben, weil ich natürlich Remissionsdruck habe. Ich will Remission haben. Ich würde übrigens dann auch cisplatinhaltige Therapie geben, weil darunter die Remissionen insgesamt noch etwas besser sind. – Das ist also eine Entscheidung, die ganz pragmatisch in der Praxis getroffen werden sollte.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Eberhardt. – Ergänzend Herr Professor Huber, bitte.

**Herr Prof. Dr. Huber (DGHO):** Wegen der Frage der Grenze 50 Prozent ist natürlich jetzt auch die Zulassung so vorgegeben. Es ist aber natürlich keine absolut harte Grenze. Das heißt, 49 Prozent oder 51 Prozent oder auch 55 Prozent sind medizinisch wahrscheinlich gleichwertig.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank.

(Herr Prof. Dr. Grohé [DGP]: Kann ich dazu vielleicht noch Stellung nehmen?)

– Herr Professor Grohé.

**Herr Prof. Dr. Grohé (DGP):** Sie hatten ja zu Recht gefragt: Gibt es jetzt diesen Biomarker PD-L1 größer oder kleiner 50, welche Relevanz hat er? Der größte Fortschritt im Gesamtüberleben unserer Patienten mit Lungenkarzinom ist der Tatsache geschuldet, dass wir personalisieren können, dass wir individuelle Patientenkonzepte entwickeln. PD-L1 ist ein wichtiger Baustein geworden, neben zum Beispiel auch genetischen Signaturen, die wir bei diesen Patienten gerne von vornherein wissen. Dem Gesamtüberleben, das in den letzten Jahren in diesem großen Patientengut mit fast 60.000 Patienten jedes Jahr in Deutschland so extrem positiv zum Tragen gekommen ist, liegt die Tatsache zugrunde, dass wir personalisieren können. Insofern ist auch diese Anhörung irgendwo wichtig, dass wir individuelle Konzepte zusammenstellen können, basierend auf Biomarkern, Biologie des Patienten, Alter des Patienten und dem Remissionsdruck. Umso wichtiger ist uns, dass wir aus diesem Fundus auch irgendwie entsprechend schöpfen können. Das ist äußerst wichtig; denn ansonsten entwickeln wir auch diese extrem schlechte Prognose des Patienten auf Dauer nicht weiter.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Grohé. – Weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, noch einmal zusammenfassend Stellung zu nehmen. – Frau Dr. Wendel-Schrief, wenn Sie wollen, können Sie das jetzt tun. Bitte schön.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Meines Erachtens haben wir heute zwei Themenkreise diskutiert. Der eine ist die Bewertung nach AMNOG, also sprich nach den Kriterien in denjenigen Gruppen, die durch die Zulassung vorgegeben sind, und das andere ist die Frage: Wie setzt man das in die Therapie im klinischen Alltag um? Es sind hier solche Worte wie KEYNOTE-189 und 407 als Landmark-Studie gefallen. Sie zeigen einen hochgradigen Benefit mit dramatischen Effekten. – Das hatte ich mir notiert, Herr Wörmann.

Meiner Meinung nach sieht man in dieser AMNOG-Schematik bei drei dieser vier Patientengruppen einen doch sehr ausgeprägten Effekt auf eine Mortalitätsenkung, und bei den nicht-plattenepithelialen NSCLC gilt dies sogar für den Vergleich versus der Pembro-Monotherapie.

Wenn man sich die „Platte“ anschaut, sind die Ergebnisse sicherlich nicht ganz so überzeugend; aber wenn man in den ursprüngliche Studienvergleich schaut, nämlich versus der Chemotherapie in beiden Gruppen, dann sieht man: Auch dort gilt für alle Patienten eine Mortalitätsreduktion durch Pembrolizumab mit Chemotherapie. Nur im indirekten Vergleich geht das natürlich verloren, weil wir dort Pembrolizumab-Monotherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie haben, und dort können wir dann im indirekten Vergleich keinen Zusatznutzen mehr zeigen. Aber ich glaube, die Kliniker haben klargemacht: Es gibt Patienten, die davon profitieren, nämlich beispielsweise die Patienten mit Remissionsdruck.

Ich verstehe, dass es schwierig ist, dann in den klinischen Alltag umzusetzen, diese Patienten zu selektieren, und verstehe, dass diese Diskussion zum Biomarkerstatus läuft: Wie gut kann ich dadurch unterscheiden? Ich glaube, am Schluss ist es tatsächlich eine Entscheidung des Therapeuten vor Ort, zu unterscheiden, ob man Pembrolizumab-Monotherapie oder die Kombinationstherapie nimmt.

Ich glaube aber, wir konnten im Dossier darlegen, dass in diesen beiden Studien wirklich dramatische Verbesserungen für die Patienten bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte gezeigt werden konnten. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Dr. Wendel-Schrief. – Damit kommen wir zum Ende dieser Anhörung. Ich möchte mich ganz herzlich bei Ihnen bedanken. Sie können sicher sein, dass natürlich alles, was jetzt hier gesagt worden ist, in die weiteren Beratungen Eingang findet. – Vielen Dank; die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 11:42 Uhr