

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Pembrolizumab (D-501 + D-508)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. April 2020  
von 10:05 Uhr bis 11:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Friedrich

Frau Kucka

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Renninger

Frau Enderle

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Merck Serono GmbH:**

Frau Flügel

Frau Dr. Orłowski

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

Frau Barth

Herr Dr. Michalski

Frau Oehler

Herr Weißflog

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

Herr Dr. Hackmann

Herr Dr. Koehler

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

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Maschmeyer

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

Herr Prof. PD Dr. Klinghammer

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Dietz

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:02 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses – heute zum zweiten Mal in einem etwas ungewöhnlichen Format. Vor 14 Tagen hat es mit den Anhörungen sehr gut geklappt. Wir befinden uns heute mit dem jetzigen Verfahren im Stellungnahmeverfahren Pembrolizumab, zwei Dossiers, einmal 501, einmal 508, einmal Monotherapie, einmal Kombinationstherapie beim Plattenepithelkarzinom im Kopf-Hals-Bereich. Wir haben als Basis des Stellungnahmeverfahrens die Dossierbewertungen des IQWiG vom 27. Februar 2020, zu denen Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer MSD SHARP & DOHME GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie, die Deutsche Gesellschaft für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie, Roche Pharma, Merck Serono GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller. Alle, die ich eben nannte, haben sowohl zu dem Verfahren 501 als auch zu dem Verfahren 508 eine Stellungnahme abgegeben.

Weil wir auch heute ein Wortprotokoll führen, muss ich zunächst der guten Ordnung halber die Anwesenheit kontrollieren. Ich beginne mit dem pharmazeutischen Unternehmer MSD SHARP & DOHME. Für MSD müssten da sein: Frau Barth, Herr Dr. Michalski, Frau Oehler und Herr Weißflog, ja. Als klinische Experten müssten da sein: Herr Prof. Ludwig von der AkdÄ, ja, Herr Prof. Maschmeyer, ja, dann Frau Friedrich und Frau Kucka von Bristol-Myers, dann Herr Prof. Dietz von der DGHNO, ja, Herr Privatdozent Dr. Klinghammer von der DGHO, auch da. Herrn Prof. Wörmann haben wir gesehen. Dann müssten da sein: Herr Renninger und Frau Enderle von Glaxo, Frau Flügel und Frau Dr. Orłowski von Merck Serono, ja, dann Herr Dr. Hackmann und Herr Dr. Koehler von Roche, ja, und Herr Dr. Rasch vom vfa, ja. Herr Dr. Werner vom vfa ist nicht da. Ist noch jemand von den Stellungnehmern in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer wie das üblich ist die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zu den beiden Dossierbewertungen des IQWiG darzustellen. Anschließend würden wir wie beim letzten Mal in eine muntere Frage-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Weißflog, bitte schön.

**Herr Weißflog (MSD):** Vielen Dank. Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch unter diesen erschwerten Bedingungen freuen wir uns, dass wir an dieser Anhörung teilnehmen dürfen und kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen können. Bevor ich das aber mache, möchte ich Ihnen gern kurz meine Kollegen vorstellen, die heute mit mir in der Video-Schaltung sind. Da haben wir Frau Constanze Oehler, die maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich war, außerdem meine Kollegin Janina Barth, die unter anderem den Bereich Market Access für Kopf-Hals-Tumore bei MSD leitet, dann mein Kollege Jörg Michalski aus der Medizin. Mein Name ist Jan Weißflog, ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Patienten mit rezidivierenden oder metastasierenden Kopf-Hals-Tumoren kommen oftmals schon schwer vortherapiert aus dem lokal fortgeschrittenen Stadium. 40 % der Patienten kommen sogar direkt metastasiert in die Erstlinientherapie dieses Krankheitsstadiums. Für diese Patienten stand seit über zehn Jahren nur eine Therapie nach dem sogenannten EXTREME-Schema oder eine andere Chemotherapiekombination als Behandlungsmöglichkeit zur Verfügung. Diese bedeuteten im besten Fall knapp über zehn Monate medianes Gesamtüberleben bei hoher Toxizität und nicht wenigen Patienten, die die gesamten sechs Zyklen nicht bis zum Ende durchmachen konnten.

Mit Pembrolizumab steht nun erstmals eine Erstlinientherapie für diese Patientinnen und Patienten zur Verfügung, die einen signifikanten Überlebensvorteil für alle Patienten mit einer PD-L1-Expression CPS  $\geq 1$  zeigen konnte, sowohl als Mono- als auch in Kombination mit Chemotherapie. Konkret bedeutet das für die Patientinnen und Patienten in der Monotherapie eine beträchtliche Verringerung des Sterberisikos um 26 % bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit. In der Kombination mit Chemotherapie sinkt das Risiko zu versterben sogar erheblich um 35 % und auch das bei guter Verträglichkeit.

Für die heutige Anhörung möchte ich kurz auf zwei Dinge eingehen, erstens die Ableitung des Zusatznutzens von der Gesamtpopulation in der Monotherapie. Das IQWiG unterscheidet in der Monotherapie bei der Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens zwischen metastasierendem und rezidivierendem Krankheitsstatus. Wir argumentieren für eine Gesamtbetrachtung zur Ableitung des Zusatznutzens. Aus medizinischer Sicht gibt es keinen Grund, warum Patienten mit rezidivierender Erkrankung weniger profitieren sollten als Patienten mit rezidivierender Erkrankung und Metastasen. Im Versorgungsalltag werden diese Patienten alle gleichbehandelt, und es ist davon auszugehen, dass sie auch gleichermaßen von dem Überlebensvorteil unter Pembrolizumab profitieren. Entsprechend wurde das auch nicht in unseren klinischen Studien untersucht, und eine künstliche Trennung jetzt in der IQWiG-Nutzenbewertung schwächt nur die eingereichte Evidenz. Das heißt, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation für diese Nutzenbewertung herangezogen werden sollten.

Der zweite Punkt, auf den ich kurz eingehen möchte, ist die Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund ausgewählter Nebenwirkungen und Subgruppenanalysen in der Kombi-Therapie. Das IQWiG sieht für die Kombi-Therapie beim Gesamtüberleben einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen, was uns sehr freut. Allerdings wird dieser in der Gesamtschau basierend auf Subgruppenanalysen auf das Ausmaß „beträchtlich“ herabgestuft. Dafür werden medizinisch nicht begründbare positive Interaktionstests im Alter und Geschlecht herangezogen und zum Teil signifikante Vorteile bei den Nebenwirkungen nicht berücksichtigt. Aus unserer Sicht ist die Herabstufung des Zusatznutzens basierend auf Subgruppenanalysen mit Blick auf die methodischen Limitationen nicht sachgerecht und blendet hier vor allem die nachhaltige und große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für diese Patienten aus.

Noch einmal zusammengefasst: Patienten in der Erstlinie des metastasierenden oder rezidivierenden Plattenepithelkarzinoms der Kopf-Hals-Region profitieren durch eine Behandlung mit Pembrolizumab als Mono- und Kombinationstherapie im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard von einer signifikanten Senkung des Sterberisikos und das bei gleichzeitig besserer Verträglichkeit. In der Gesamtschau der Ergebnisse leiten wir daher für die Monotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und für die Kombinationstherapie einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen ab. – Dabei möchte ich es bisher bewenden lassen, danke für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen und Ihre Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. Ich möchte mit zwei Fragen an die Praktiker beginnen, bevor wir in die allgemeine Frage- und Antwortrunde gehen. Bezogen auf die zweckmäßige Vergleichstherapie haben die Stellungnehmer unterschiedliche Einschätzungen zur Angemessenheit der Radiochemotherapie bzw. einer Induktionschemotherapie mit anschließender Strahlentherapie oder Radiochemotherapie abgegeben. Vor diesem Hintergrund hätte ich zum einen die Frage, welcher Stellenwert diesen Optionen im vorliegenden Anwendungsgebiet beizumessen ist.

Zweiter Punkt: In der Nutzenbewertung zur Monotherapie hat das IQWiG aufgrund einer Effektmodifikation für das Merkmal Krankheitsstatus nach Patienten mit metastasierter oder/und rezidivierter Er-

krankung unterteilt. Das ist in den Stellungnahmen teilweise sehr kritisch gesehen worden. Wie schätzen Sie – ich spreche jetzt die Praktiker an – den Unterschied in den Studienergebnissen ein? – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht zu Beginn: Die Ergebnisse insgesamt zur Wirksamkeit von Pembrolizumab in dieser Entität sind nicht völlig überraschend. Wir sehen biologisch, auch von den Risikofaktoren eine relativ große Ähnlichkeit dieser Tumore mit dem Lungenkarzinom, sowohl Plattenepithelkarzinom als auch Nicht-Plattenepithelkarzinom. Insofern ist es plausibel, dass auch in dieser Entität ein Unterschied herauskommt. Das eben erwähnte klare Potenzial für die Überlebenszeit ist wichtig für die mittlere Überlebenszeit. Ich glaube, hier kommt es besonders darauf an, zu sehen, dass es eine Chance für eine deutlich erhöhte Überlebensrate gibt. Es ist schön, das median anzuschauen, aber wichtig ist, ob es eine Gruppe von Patienten gibt, die sehr langfristig profitiert, und das scheint hier so zu sein, sowohl für die Mono- als auch für die Kombinationstherapie.

Ein kritischer Punkt, den wir unter uns, auch mit den Kollegen der HNO und der MKG, intensiv diskutiert haben, ist die Positionierung der Strahlentherapie. Das kommt auf beide Fragen zurück, die Sie gerade gestellt haben. Der erste Punkt ist: Ist Strahlenchemotherapie oder Strahlentherapie eine adäquate zVT? Die Differenzierung, die wir machen würden, ist, dass die Indikation für die jetzige neue Kombinationstherapie im nicht kurativen Setting ist, während wir die Strahlentherapie dominierend im kurativen Setting verorten. Deshalb ist es für uns schwierig, die Strahlentherapie jetzt noch einmal mit nicht kurativem Setting zu sehen. Mein Vorschlag wäre, dass Herr Prof. Dietz aus Leipzig aus der HNO-Heilkunde dazu Stellung nimmt.

Zu der zweiten Frage, Monotherapie differenziert nach lokal rezidiert und metastasiert, würde ich vorschlagen, dass Herr Privatdozent Klinghammer von der Charité etwas sagt. Er könnte vielleicht noch auf die Frage der Nebenwirkungen eingehen. Das wäre mein Vorschlag.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das machen wir so. Danke schön, Herr Wörmann. – Dann fangen wir mit Herrn Prof. Dietz an und danach Herr Privatdozent Dr. Klinghammer. – Herr Dietz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO-KHC):** Wie Herr Wörmann schon ausführte, ist diese zVT tatsächlich ein Punkt, den wir als Praktiker durchaus anders sehen, als er vom IQWiG herangezogen wurde. Die hier gegenständliche Betrachtung bezieht sich auf die Erstlinie nach erfolgter Primärtherapie. Bei der Hinzuziehung der Möglichkeiten der zVT vom IQWiG geht das ein wenig durcheinander, dass primärtherapeutische Ansätze mit der Erstlinientherapie vermischt werden, die eigentlich nach erfolgter Primärtherapie im Rezidivgeschehen einen rein palliativen Ansatz hat. Die primäre, hier angeschriebene Radiochemotherapie mit Cisplatin +/- 5-FU ist eine kurative Primärtherapie oder postoperativ auch im Rahmen der Primärtherapie als adjuvante Therapie eingesetzt, aber nicht in der Erstlinie. Da ist streng zu unterscheiden.

Die hier angesprochene Induktion ist alles andere als Standard in der Erstlinientherapie in der palliativen Situation. Die hat allenfalls Bedeutung in der Primärtherapie für den Organerhalt. Beide hier gewählten Alternativen zu dem EXTREME-Protokoll, sprich: Cetuximab, Cisplatin oder Carbo + 5-FU, treffen quasi nicht zu. Das ist ganz wichtig.

Als zweiten Punkt wollte ich erwähnen, dass wir speziell in diesem palliativen Setting recurrent metastatic tatsächlich nicht von lokal und metastasierend unterschiedlich ausgehen. Wir betrachten diese Gruppe gemeinsam, auch was die Therapieindikation angeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Prof. Dietz. – Her Klinghammer, bitte.

**Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO):** Herr Wörmann und Herr Dietz haben schon einen Teil dessen beantwortet, was ich beantworten soll. Recurrent metastatic wird in der Palliation als gemeinsam be-

trachtet. Es macht sicherlich keinen Sinn, diese Patienten zu differenzieren. Das ist die palliative Situation, in der eine medikamentöse Therapie indiziert ist. Es ist klinisch nicht üblich, diese Patienten geteilt zu betrachten.

Herr Wörmann hat darum gebeten, dass ich ein Wort hinsichtlich der Nebenwirkungen verliere. Was man festhalten kann – und das ist entitätenübergreifend so – ist, dass die Monotherapie deutlich besser verträglich ist – mit einer geringeren Toxizität als die Chemotherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Ludwig oder Herr Maschmeyer, möchten Sie ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich würde Herrn Maschmeyer bitten, dass er das ergänzt, weil er deutlich mehr Patienten behandelt hat und das sicherlich kompetenter beantworten kann. Wir werden später noch zu einigen Detailfragen kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. – Herr Maschmeyer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Ich wollte nur ergänzen, dass es schon Rezidivsituationen gibt, in denen ein fortgeschrittenes Lokalrezidiv da ist, wo eine Strahlentherapie, eine Chemotherapie oder eine Antikörpertherapie durchaus noch einmal zum Ansatz kommt – jenseits dessen, was Herr Wörmann und Herr Dietz ausgeführt haben. Nur würde man das dann nicht, wie in der zVT formuliert, mit einem aggressiven Protokoll machen, mit Cisplatin, 5-FU und Bestrahlung. Es gibt Lokalrezidive, die noch einmal mit einer Radiochemotherapie behandelt werden können, aber nicht mit dem, was hier in der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgeführt wird. Das Regime, das hier steht, ist tatsächlich eines, das man nur für die Initialtherapie bei einem nichtoperablen Patienten einsetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Maschmeyer. – Fragen? Wer möchte? – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte auf den Punkt der Aufteilung der Ergebnisse im Gesamtüberleben bei der Monotherapie bei den metastasierenden und rezidivierenden Patienten eingehen. Es klang gerade in den Beiträgen an, als hätten wir die von vornherein getrennt betrachtet, was aber nicht so ist, sondern in der Monotherapie zeigte sich eine Effektmodifikation. Es war so, dass hier verschiedene Dinge zusammenkommen. Das eine ist, dass bei den rezidivierenden Patienten in der Analyse, die der pU vorgelegt hat, der Effekt quasi weg ist – die Punktschätzung liegt knapp bei 1, sogar ein wenig darüber – und sich nur bei den metastasierenden Patienten ein Effekt gezeigt hat. – Das ist das eine.

Zweitens: Eine Besonderheit ist hier, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven in der Gesamtpopulation gekreuzt haben. Zunächst deutete sich ein Nachteil von Pembrolizumab an, der nach acht Monaten zur Kreuzung kommt und dann den langfristigen Vorteil von Pembrolizumab zeigt, den wir auch anerkannt haben. In einer solchen Situation ist es aus unserer Sicht wichtig, dem auf den Grund zu gehen und zu versuchen, zu ergründen, wie es dazu kommen kann. Der Hersteller hat mit seiner Stellungnahme eine neue Subgruppenanalyse eingereicht, indem er die Patienten anders aufgeteilt hat als es in der Studie á priori geplant war. Man muss sagen, dass diese Subgruppenanalyse, die im Studienbericht und im Dossier als metastasierend versus rezidivierend angegeben ist, de facto eine Analyse der Patienten mit Fernmetastasen gegenüber den Patienten ohne Fernmetastasen ist. Das heißt, es gibt eigentlich drei Strata in dieser Studie, nämlich Patienten, die reine Fernmetastasen haben und nicht rezidivierend sind, Patienten, die nur rezidivierend sind, aber keine Fernmetastasen haben, und das Dritte – und das ist das größte Stratum – sind die Patienten, die sowohl eine rezidivierende als auch metastasierende Erkrankung haben.

Der Hersteller hat jetzt in der Stellungnahme die Patienten, die sowohl rezidivierend als auch metastasierend sind, den rezidivierenden zugeordnet und sieht keine Effektmodifikation mehr. Wenn man

sich die Daten in der ursprünglichen Analyse anschaut, sieht man, dass zumindest die Patienten mit Fernmetastasen im Kontrollarm eine andere Prognose haben als die Patienten ohne Fernmetastasen. Das heißt, das mediane Überleben in der Kontrollgruppe ist um zweieinhalb Monate geringer als in der anderen Gruppe. Wenn man sich das in der nachgereichten Analyse anschaut, sieht man, dass sich die Prognose in beiden Kontrollgruppen angleicht. Sie liegt in beiden Gruppen bei ungefähr zehn Monaten. Wenn man sich die Daten anschaut, deutet das ein wenig darauf hin, dass die Patienten, die rezidivierend und metastasierend sind, den größten Effekt zeigen und dass es eigentlich angemessen wäre, sich das Dreier-Stratum anzuschauen, wenn man schon eine andere Analyse macht.

Eine Frage an den Hersteller wäre, weil wir das in der Dossierbewertung mehrfach betont haben, dass wir gerade in dieser Situation, in der wir in der Gesamtpopulation diese kreuzenden Kurven haben, auch für die Subgruppenanalyse entsprechende Kaplan-Meier-Kurven benötigen, um dem besser auf den Grund zu gehen, um besser zu verstehen, was das eigentlich bedeutet, auch was die Effektmodifikation bedeutet. Das ist der Grund, weshalb wir den nicht qualifizierbaren Zusatznutzen abgeleitet haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte für den pU antworten? – Frau Barth, bitte.

**Frau Barth (MSD):** Vielen Dank, Herr Vervölgyi. Ich versuche, der Reihe nach auf Ihre Punkte einzugehen. Aus unserer Sicht gibt es klinisch keinen Anhaltspunkt, warum die Patienten in der rezidivierenden Erkrankung anders profitieren sollten als Patienten mit einer metastasierenden Erkrankung. Weil es dafür keinen Anhaltspunkt gibt, ist es in der Studie auch kein Stratifizierungsfaktor gewesen. Man erwartet nicht, dass Patienten anders profitieren. Deshalb wird auch nicht danach stratifiziert. Ich glaube, es ist wichtig, dass wir das noch einmal betonen.

Auch gemäß den Leitlinien werden die Patienten gleich behandelt. Wir haben den Effekt gesehen. Wir haben die Subgruppenanalyse in unserem Dossier so eingereicht, sodass wir denken, dass es sich eher um einen Zufallsbefund handelt, vor allem auch, weil wir in keinem anderen Endpunkt den Effekt sehen, dass rezidivierende Patienten anders profitieren als metastasierende, und wir sehen es nur in der Monotherapie. Wir sehen auch in der Kombinationstherapie keinen unterschiedlichen Effekt.

Es ist korrekt. Wir haben uns die Daten noch einmal angeschaut, weil wir es besser verstehen wollten und haben, wie Sie schon sagten, diese neue Subgruppe eingereicht. Die Patienten, die rezidivierend sind und zusätzlich eine rezidivierende Erkrankung mit zervikaler Lymphknotenausbreitung mit oder ohne Metastasen haben, haben wir der Gruppe der rezidivierenden zugeteilt und in der anderen Gruppe die rein fernmetastasierenden angeschaut. Die rein fernmetastasierende Gruppe ist auch wieder relativ klein. In dieser Neueinteilung sehen wir keine Effektmodifikation mehr. Hier sehen wir, dass der Faktor wohl keinen Einfluss mehr auf das Gesamtüberleben hat, sodass wir klar dafür sind, dass der Zusatznutzen auf der Basis der Gesamtpopulation abgeleitet werden soll.

Sie haben noch die Kaplan-Meier-Kurven angesprochen. Es ist korrekt, in der Monotherapie kreuzen die Kaplan-Meier-Kurven in den ersten Monaten. Das können wir klar aus der Kurve sehen. In der Kombinationstherapie kreuzen sich die Kurven nicht. Das ist nur in der Monotherapie. Man muss aber sagen, dass sie sich anschließend klar trennen, und wir haben einen klaren signifikanten Überlebensvorteil. Deshalb ist es aus unserer Sicht umso wichtiger, dass sich der Arzt patientenindividuell entscheidet, ob der Patient eine Monotherapie oder eine Kombinationstherapie bekommen sollte. Wenn zum Beispiel vielleicht ein hoher Remissionsdruck vorliegt, ist es wichtig, dass sich der Arzt dann vielleicht für die Kombinationstherapie entscheidet. Umso besser ist es, dass wir beides zur Verfügung haben. – Ich hoffe, damit konnte ich ein wenig auf Ihre Punkte adressieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Barth. – Ich habe jetzt Herrn Vervölgyi, Frau Müller und Frau Groß. Herr Vervölgyi als erstes.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. Sie haben Recht, das ist in der Studie kein Stratifizierungsmerkmal gewesen. Dennoch war es eine á priori geplante Subgruppenanalyse. Man kann nicht unendlich viele Stratifizierungsfaktoren in einer Studie unterbringen. Das ist schon richtig. Es gab auch schon drei. Trotzdem ist es, wie gesagt, eine á priori geplante Subgruppenanalyse, und man muss sich damit auseinandersetzen.

Was die kreuzenden Kurven betrifft: Das ist nun einmal so. In einer solchen Situation deutet viel darauf hin, dass es eine Gruppe von Patienten gibt, die profitiert und eine Gruppe, die nicht profitiert. In dieser Situation ist es wichtig, sich die Daten anzuschauen. Es ist richtig, was Sie gesagt haben, dass man sowohl therapeutisch als auch prognostisch zwischen metastasierten und rezidivierenden Patienten keine Unterschiede macht, trotzdem sprechen die Daten in der Studie erst einmal etwas anderes. Das ist nur ein Versuch oder eine Möglichkeit, dem auf den Grund zu gehen. Deshalb ist es wichtig, sich die Kaplan-Meier-Kurven anzuschauen. Die haben Sie nicht geliefert. Die Antwort darauf habe ich noch immer nicht verstanden, warum Sie die immer noch nicht geliefert haben, weil sie tatsächlich dazu beitragen könnten, ein wenig Licht ins Dunkel zu bringen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte vom pU noch einmal Licht ins Dunkel bringen?

**Herr Weißflog (MSD):** Vielleicht versuche ich es noch einmal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, versuchen Sie es einmal.

**Herr Weißflog (MSD):** Wir haben von verschiedenen Seiten gehört, dass das in der klinischen Praxis keine Rolle spielt. Wir haben versucht, klarzumachen, dass das die klinische Studie nicht abbilden kann, weil das, wie Sie sagten, kein Stratifizierungsfaktor war. Deshalb wurde das in den Studien nicht untersucht. Jetzt haben wir die nochmalige Subgruppenanalyse, die wir in der Stellungnahme nachgereicht haben. Das war auch nicht unsere Idee, sondern weil das IQWiG das moniert hat, haben wir versucht, noch einmal zu unterstreichen, dass es um einen Einmaleffekt geht und keine Effektmodifikation durch das Merkmal Krankheitsstatus vorliegt. Wir konnten sogar zeigen, dass beide Gruppen von der Therapie mit Pembrolizumab profitieren. Wir versuchen, das so aufzuklären und dem so beizukommen.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einmal auf das Thema Mono- im Vergleich zur Kombitherapie eingehen. Sie, Prof. Klinghammer, haben darauf hingewiesen, dass die Monotherapie deutlich verträglicher als die Kombi-Therapie wäre. Eben haben wir das Überkreuzen der OS-Kurve bei der Monotherapie diskutiert, das sich bei der Kombi-Therapie nicht zeigt. Wir kennen auch aus anderen Indikationen, dass die Immuntherapien unter Umständen etwas verzögert ansprechen. Jetzt ist meine Frage an die Kliniker: Gibt es für Sie Kriterien, wo Sie sich eher für eine Mono- oder eine Kombi-Therapie entscheiden würden, sowohl vor dem Hintergrund der Toxizität als auch des Ansprechens beim Gesamtüberleben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der Punkt wurde, glaube ich, eben schon einmal angesprochen. Der große Unterschied der beiden Therapien primär und Kombination liegt in der Remissionsrate. Die Remissionsrate im Vergleich Kombi plus Pembrolizumab ist nicht besser als EXTREME allein. Es sind identische Remissionsraten. Die Remissionsraten sind verglichen mit der Monotherapie zumindest am Anfang in EXTREME deutlich höher. Das heißt, Patienten, die kurzfristig unter Remissions-



druck stehen, symptomatisch progrediente Erkrankung, die wir – und das zeigen die Überlebenskurven – in den ersten Monaten im Vergleich zur Immuntherapie vielleicht sogar verlieren, brauchen die Kombination. Vielleicht sollte ich noch einmal deutlich sagen: Wir reden hier über eine bestimmte Gruppe von Patienten, die eine solche Kombinationstherapie aushalten. Das sind die im relativ guten ECOG-Status, das sind die, die in die Studie aufgenommen wurden. Dazu passen auch die von uns eben diskutierten Vergleichstherapien. Ich glaube, im Moment wäre die Antwort: Nein, wir haben keine ganz harten Kriterien, aber ich glaube, das Kriterium, das wir auch aufgrund der Daten jetzt ableiten können, ist: Kombinationstherapie für Patienten, die kurzfristig eine Remission brauchen mit der Chance des Langzeitbenefits durch Pembrolizumab. Bei Patienten mit langsamen Verläufen ist auch die Monotherapie geeignet, insbesondere wenn wir mehr Ängste vor den Folgen der Chemotherapie haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt habe ich noch Herrn Klinghammer als Ergänzenden.

**Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO):** Man kann ergänzen, dass die Toxizitäten unter der Monotherapie geringer sind. Das schlägt sich letzten Endes in der Lebensqualität der Patienten nieder. Wie Herr Wörmann richtig ausführte, brauchen Patienten mit hohem Remissionsdruck wahrscheinlich eine Chemotherapiekomponente. Aber ein großer Teil der Patienten ist älter, hat Komorbiditäten und qualifiziert nicht für eine intensive Chemotherapiekomination und kann somit nicht in diesem aggressiven Schema behandelt werden, sodass lediglich eine Monotherapie infrage kommt. Damit haben wir jetzt mit Pembrolizumab eine neue Option, die besser verträglich ist als die Chemotherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Gibt es seitens der AkdÄ noch Ergänzungswünsche?

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Ja, ich würde gern etwas dazu sagen. Ich würde das gern in Zahlen fassen. Wir haben bei Pembrolizumab-Monotherapie eine Ansprechrate in der Gesamtpopulation von 17 %. Bei Patienten mit einem höheren CPS, also einer höheren Expression von PD-L1, geht das auf 19 % hoch. In der Kombination sind das 36 % und bei EXTREME, also der Chemotherapie, ebenfalls 35 % bis 36 %. Wir reden also insgesamt – das wollte ich gern noch einmal einflechten – über ein Remissionsniveau, das nicht besonders erfreulich ist. Gerade wenn wir 17 % Ansprechen bei Pembrolizumab in der Monotherapie in der Gesamtpopulation sehen, muss man nüchtern sagen, das ist keineswegs die Lösung des Problems, sondern wir können das als Monotherapie bei Patienten einsetzen, die kein schnelles Ansprechen brauchen (aber auch von denen, die ein schnelles Ansprechen brauchen, sprechen zwei Drittel nicht an). Aber wir brauchen für die Patienten, die in gutem Zustand sind und bei denen wir schnell ein Ansprechen brauchen, die Kombinationstherapie. Das ist wahrscheinlich wichtiger, als diese CPS-Größenordnung abzufragen und sich unbedingt daran zu halten.

Eine Ergänzung würde ich gern noch machen: Es wurde im vergangenen Jahr zu dem EXTREME-Protokoll, bestehend aus Cisplatin, 5-FU und Cetuximab, eine Alternative präsentiert, das sogenannte TPEx-Protokoll, wo das 5-FU durch Docetaxel ersetzt wurde. Wir haben diese Daten beim ASCO gesehen. Sie sind leider noch nicht publiziert. Ich will nur sagen, dass dort das Überleben nach zwei Jahren bei 28,6 % lag, mithin genau dort, wo es bei Pembrolizumab und Chemotherapie gelegen hat. Das Ansprechen war 46 %. Die Krux all dieser Therapien ist, dass etwa 30 bis 45 % der Patienten schwere Nebenwirkungen haben und weniger als die Hälfte diese Therapien komplett durchlaufen kann.

Was ich damit sagen will, ist, dass sich die Chemotherapie keineswegs verabschiedet, sondern dass auch hier gerade Verbesserungen unterwegs sind, die uns vielleicht erlauben, Pembrolizumab mit einer noch besser verträglichen Chemotherapie zu kombinieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Prof. Maschmeyer. – Herr Ludwig, Sie nicken. Kein Ergänzungsbedarf, wie ich sehe. – Frau Müller, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Sie ist beantwortet. Danke. Ich sehe, dass es ein gewisses Spektrum gibt, wie man sich entscheidet, auch abhängig vom Zustand der Patienten. Prof. Klinghammer hat eher hervorgehoben, dass ein Teil der Patienten nicht für aggressive Chemotherapie geeignet ist. Das sieht man auch an den Daten beim overall survival. Auch Nebenwirkungen können sich auf overall survival auswirken.

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

**Frau Groß:** Wir haben Fragen im Zusammenhang mit der Festlegung des PD-L1-Status. Wie sind die beiden Biomarker zu bewerten? Wie ist der CPS versus dem TPS zu sehen? In der Erstlinie wird der CPS herangezogen, in der Zweitlinie wurde ein TPS  $\geq 50$  als Kriterium festgelegt. Die Frage an den pU ist, wieso der CPS herangezogen wurde. Dann eine Frage an die Fachgesellschaften: Herr Maschmeyer sagte eben, dass das hier möglicherweise nicht entscheidend wäre, aber für uns stellt sich schon die Frage: Ist in der Monotherapie bereits ab einem CPS  $\geq 1$  eine Therapieindikation gegeben oder doch erst ab einem CPS  $> 20$ ? Wie wird das im Zusammenhang mit der individuellen Therapieentscheidung gesehen?

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Dazu kann ich gern etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Maschmeyer, beginnen Sie.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Die Zahlen sind so, dass wir ein Ansprechen bei einem hohen CPS von über/gleich 20 von 23 % haben und bei einem CPS von  $\geq 1$  von 19 %. Zwischen 19 % und 23 % sehe ich keinen so gewaltigen Unterschied. Beim overall survival sehen wir im Median 12,3 Monate versus 11,5. Auch hier sehe ich keine Schallmauer zwischen der höheren und der geringeren Expression. Ich meine, wenn CPS  $\geq 1$  ist, ist das eine vernünftige Indikation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Maschmeyer. – Sonst noch jemand von den Klinikern? – Ich sehe Herrn Michalski.

**Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO-KHC):** Ich auch, bitte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann fangen wir mit Herrn Dietz an.

**Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO-KHC):** Tatsächlich ist diese Benchmark mit  $> 1$  klinisch sehr wertvoll, weil wir sehr gut diskriminieren können. In Ergänzung zu Herrn Maschmeyer ist es tatsächlich so, dass wir damit erstmals einen Marker haben, der einerseits – sagen wir einmal – circa 80 % der Patienten mitnimmt. Das ist bei TPS über 50 hochproblematisch, weil es da deutlich weniger sind. Da sind wir bei knapp 40 %. Wir haben eine sehr gut diskriminierbare Unterscheidung, wem wir Chemo allein geben und wem wir eine Kombi oder Mono geben können. Im Kontext mit der klinischen Einschätzung ist es ein wunderbarer Diskriminator, der uns wirklich weiterhilft. Der Unterschied zwischen 1 und 20 ist nicht so groß, als dass man diese beiden Schwellen explizit diskutieren sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Michalski, bitte.

**Herr Dr. Michalski (MSD):** Ich wollte nur eine Ergänzung zur Frage von Frau Groß machen, weil sie meinte, Secondline haben wir den TPS und in der Firstline den CPS. Erst einmal: Es wird beide Male der gleiche Biomarker angeschaut. Der Biomarker ist immer die PD-L1-Expression. Dann schaut man

sich verschiedene Scores an. Der eine Score nennt sich CPS. Das ist der combined positive score. Darin sind die Immunzellen und die Tumorzellen enthalten. Beim TPS schaut man sich nur die Expression auf den Tumorzellen an. Die Unterschiedlichkeit, warum es einmal der TPS und einmal der CPS ist, muss man historisch verstehen; denn als die Keynote-48 2014/2015 konzipiert wurde, waren nur die Daten aus der Keynote-1 und später aus der Keynote-12 verfügbar. Dort hat man gesehen, wenn man nach TPS > 50 stratifiziert, hat man für diesen TPS mit dem Cut auf 50 einen prädiktiven sehr guten Wert. Wenn wir diese Studie ohne diese Stratifizierung nach TPS 50 gemacht hätten, wäre es womöglich zu einer starken Verzerrung der Ergebnisse gekommen. Das heißt, wir haben uns sehr wohl mit dieser Thematik auseinandergesetzt.

Man muss auch verstehen, es ist, was die Immuntherapie anbelangt, ein enormer Wissenszuwachs. Da reden wir nicht alle fünf Jahre, sondern hier teilweise jährlich. So war es, dass wir dann mit den weiteren Ergebnissen der Keynote-12 und 55 festgestellt haben, dass man bei den Kopf-Hals-Tumoren eine bessere Patientenselektion machen kann, einen besseren prädiktiven Wert hat, wenn wir uns nicht nur die Tumorzellen, sondern auch die Immunzellen anschauen. So ist es dazu gekommen, dass nach TPS stratifiziert wurde, aber dann die Ergebnisse und so auch die Zulassung – das darf man nicht vergessen, die Zulassung betrifft sowohl die Mono- als auch die Kombinationstherapie – für ein CPS > 1. Das heißt, es muss auf jeden Fall nach CPS getestet werden. – Das als Ergänzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Michalski. Weitere Ergänzungen dazu? – Frau Groß, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Groß:** Ich habe noch eine Nachfrage –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Frau Groß:** – zu CPS 1 und 20. Die EMA hat sich diese Subgruppen genauer angeschaut und festgestellt – Man kann sehen, dass möglicherweise die Frühsterblichkeit gerade in der Subgruppe der Patienten mit einem CPS < 20 vorliegt. Die EMA hat gesagt, das wäre eine akzeptable Therapiealternative für diese Patientengruppe aufgrund des verbesserten Nebenwirkungsprofils. Aber ich verstehe Sie jetzt so, dass das für Sie erst einmal nicht das Kriterium wäre, das Sie heranziehen, sondern Sie würden hier eher den Remissionsdruck sehen. Insofern noch einmal die Nachfrage. Wie gesagt, das hängt möglicherweise auch mit den sich kreuzenden Kaplan-Meier-Kurven zusammen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Groß. Wer möchte? – Herr Michalski.

**Herr Dr. Michalski (MSD):** Ich bin kein Klinker. Vielleicht könnte ein Kliniker darauf antworten. Aber erst einmal zum Studiendesign: Das Studiendesign war so, dass wir wirklich in dem CPS den Gesamtbefit gesehen haben – mit dem Overall-survival-Benefit und der verbesserten Toxizität. Wenn man sich nachträglich kleine Gruppen anschaut, mag es vielleicht eine weitere Hilfe sein. Aber die Indikation ist so, wie sie ist. Das heißt, der Pathologe gibt einen Wert an. Zugelassen ist die Mono- ebenso wie die Kombinationstherapie mit einem CPS > 1. Alles andere sind Hilfestellungen. Wir können als Hersteller keine generelle Empfehlung geben, wie man diese Zahlen zu werten hat. Herr Dietz hat vorhin sein Vorgehen schon ansatzweise geschildert. Vielleicht gibt es weitere Meinungen. Ich kann dazu jetzt nichts Detaillierteres sagen. Ich glaube, das müssten die Mediziner tun; denn jetzt gibt es die Möglichkeit, sowohl eine Monotherapie oder aber eine Kombinationstherapie zu machen.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Ich könnte dazu etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Maschmeyer.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Ich habe es eben schon einmal angedeutet. Wir freuen uns, wenn der CPS besonders hoch ist, weil wir dann glauben, dass wir ein noch besseres Ansprechen sehen werden, wenn wir eine Immuntherapie geben. Aber die klinische Entscheidung - müssen wir eine Immuntherapie mit einer Chemotherapie kombinieren? - wird überwiegend vom Remissionsdruck ausgelöst. Wir müssen vielleicht noch sagen, dass wir durchaus Daten gesehen haben, dass solche Biomarker die Expression von PD-L1 in einem Tumor sich über die Zeit ändern kann oder in unterschiedlichen Tumorproben von demselben Tumor unterschiedlich sein kann. Insofern muss man immer ein wenig vorsichtig sein, einen Patienten, der ein CPS von 3 oder irgendetwas hat, da festzulegen. Der spricht wahrscheinlich nicht besonders gut an, drücken wir einmal die Daumen, sondern das kann sich durchaus ändern.

Aber noch einmal: Wir schauen uns den Score an, um zu sehen, ob wir eine Indikation überhaupt rechtfertigen können. Wenn da eine positive Expression ist, geben wir eine Kombinationstherapie, wenn wir unter Remissionsdruck stehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Maschmeyer. – Herr Wörmann, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, Herr Klinghammer war eigentlich noch vorher dran. Ich antworte jetzt trotzdem, aber er soll nicht unterdrückt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann Herrn Maschmeyer nur unterstützen. Wir reden hier nicht über einen binären Marker wie bei einer genetischen Mutationsanalyse, sondern über ein Kontinuum einer Expression. Das ist biologisch variabel. Die Argumente, die Herr Maschmeyer gerade wiederholte, sind dieselben, die wir schon beim Lungenkarzinom hatten. Es gibt eine Heterogenität innerhalb des Tumors, es gibt im Primärtumor Unterschiede zu Metastasen, und es gab auch Hinweise, dass zum Beispiel Strahlentherapie die Expression beeinflussen kann, und zwar eine PD-L1-Expression hochregulieren kann. Insofern ist es, glaube ich, ganz schwierig, sich an solchen artifiziell strikten Grenzen anzulehnen. Ich glaube, wir müssen die Biologie im Hintergrund haben. Was Herr Maschmeyer sagte, würden wir genauso sehen. Der Remissionsdruck ist bei einem CPS-positiven Patienten dominierend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Klinghammer.

**Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO):** Ich habe dem nichts hinzuzufügen. Herr Maschmeyer und Herr Wörmann haben das ausgeführt, was ich ebenfalls sagen wollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Groß, ist die Frage damit beantwortet?

**Frau Groß:** Das ist damit beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Eyding:** Ich wollte noch einmal auf die Frage der Monotherapie und der Interaktion bezüglich des overall survivals zurückkommen. Wenn es noch nicht dran ist und das Thema weiter ausgeführt werden muss, stelle ich das gern zurück.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, machen Sie weiter.

**Herr Eyding:** Dann habe ich eine Rückfrage an Frau Barth. Sie sagte, sie hätten sonst keine Interaktion. Ich habe das so verstanden, dass wir bei den beiden Endpunkten Zeit bis zur nächsten Therapie und Zeit bis zur nächsten Therapie oder Tod die gleiche und gleichsinnige Interaktion haben. Wie würden Sie sich das erklären? Aus meiner Sicht spricht es eher dagegen, dass es ein Zufallsbefund

ist. Wie Herr Vervölgyi ausgeführt hat, sind das eigentlich drei Strata. Bei den am schwersten betroffenen, weil rezidivierenden und metastasierten Patienten haben wir die besten Effekte. So ganz unplausibel scheint mir das nicht zu sein, auch nicht reiner Zufall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Eyding. Wer möchte? – Frau Barth.

**Frau Barth (MSD):** Das ist korrekt. Wir sehen diesen positiven Interaktionismus auch bei der Zeit bis zur Folgetherapie. Es tut mir leid, dass ich den Endpunkt vorhin nicht explizit angesprochen habe, weil er in der IQWiG-Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wurde. Aber in den anderen Endpunkten wie den Nebenwirkungen sehen wir es nicht, und wir sehen es im Gesamtüberleben für die Kombinationstherapie nicht. Aber bei der Zeit bis zur Folgetherapie ist dieser Interaktionstest auch angeschlagen. Das ist korrekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Eyding.

**Herr Eyding:** Würden Sie sagen, dass das Zufall ist, wenn wir das bei etwas, was möglicherweise in der Folge zueinander stattfinden wird, zweimal gleichsinnig haben? Wir haben eigentlich drei Endpunkte, wo wir die gleichen Interaktionen haben: OS, Zeit bis zur Folgetherapie oder Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod. Für mich klingt das eigentlich eher nicht wie Zufall.

**Frau Barth (MSD):** Bei Zeit bis zur Folgetherapie oder Tod spielt der Tod mit hinein. Es kann sein, dass es deshalb dort auch auftritt. Die Zeit bis zur Folgetherapie war eine Post-hoc-Analyse. Da sehen wir es auch. Aber in allen anderen Endpunkten sehen wir es nicht. Ich kann Ihnen jetzt nicht sagen, wenn es zweimal auftritt, ab dann ist es kein Zufallsbefund mehr. Ich möchte noch einmal betonen, dass wir klinisch keine Anzeichen sehen. Die Gruppe war recht klein. Die Konfidenzintervalle überlappen sich auch. Wir denken trotzdem, dass es ein Zufallsbefund ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es freut mich sehr, Herr Eyding, dass die Zeit bis zur nächsten Therapie ein wichtiger Endpunkt geworden ist, weil wir das schon öfter angemahnt und angesprochen hatten. Wir halten das für einen klinisch relevanten Punkt und freuen uns, dass das angekommen ist.

Der biologische Punkt zum medizinischen ist ein etwas anderer. Lokal rezidiviert und metastasiert sind verschiedene Stadien derselben Krankheit. Es ist eine Frage, was man zuerst diagnostiziert. Wir würden davon ausgehen, dass ein refractory recurrent auch lokal rezidivierendes Kopf-Hals-Plattenepithelkarzinom in absehbarer Zeit in eine Metastasierung übergeht. Das heißt, die Unterscheidung ist einmal die Zeit und möglicherweise auch die Sensitivität der eingesetzten Diagnostik. Mit einem PET-CT würde man möglicherweise metastasiert eher sehen als mit der bisherigen konventionellen Bildgebung. Insofern: Ja, ich finde das extrem wichtig, wie wir es auch formuliert haben. Es ist hypothesengenerierend, ob sich diese Gruppe von Patienten anders verhält. Rein klinisch-medizinisch finde ich es sehr artifiziell, das zu unterscheiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann.

**Herr Eyding:** Ich wollte noch sagen: Für mich ist das mit dem Endpunkt Zeit bis zur nächsten Therapie auch hypothesenstützend. Insofern habe ich das hier angebracht, nicht als patientenrelevanten Endpunkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann habe ich jetzt Frau Boldt, Frau Müller und Frau Groß.

**Frau Boldt:** Ich hätte eine Frage an die Experten zu den Nebenwirkungen in der Monotherapie. Zeigen die Nebenwirkungen der Monotherapie eher einen kleineren oder einen größeren Vorteil vor dem

Hintergrund, dass die Patienten, die hier eingeschlossen wurden, „relativ gesund“ sind und vielleicht die positiven Ergebnisse überbewertet werden könnten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von den Experten? – Herr Maschmeyer.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Ich kann mich dazu gern äußern. Wir haben in der Stellungnahme der AkdÄ zwei Punkte angeführt, die wir auf der Negativseite für bedenkenswert halten. Das sind die Dyspnoe und die Schlaflosigkeit. Wir sehen im IQWiG-Papier eine Rate von etwa 9,7 % Schlaflosigkeit bei Pembrolizumab und Chemotherapie und bei der Chemotherapie allein 7,3 %. Das ist in beiden Gruppen durchaus ein relevanter Punkt. Wir haben auch ausgeführt, dass Menschen, die unter Schlaflosigkeit leiden, damit eine deutliche Einschränkung ihrer Lebensqualität in Verbindung bringen. Ich selber muss sagen, wir haben hier in Potsdam Hunderte von Patienten unter Immuntherapie mit allen Indikationen, für die die Checkpoint-Inhibitor-Therapie zugelassen ist, und wir sehen das mit der Schlaflosigkeit bei den Patienten nicht als ganz großes, gravierendes Problem. Aber die Daten sind da, und sie einfach zur Seite zu legen und zu sagen, Schlaflosigkeit spielt eigentlich keine Rolle, das finden wir unterbewertet.

Die Dyspnoe ist eine sehr schwierige Thematik, weil Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren sowohl aufgrund ihres Kettenrauchens als auch aufgrund ihrer Tendenz zur Aspiration, weil sie im Zusammenhang mit der primären Operation Schluckstörungen haben, häufig Probleme in der Lunge haben. Wir sehen das in den CT über zufällig häufig. Ob das jetzt Dyspnoe aufgrund einer Lungenerkrankung, aufgrund einer aufkommenden Infektion durch Aspiration oder Dyspnoe als Nebenwirkung der Checkpoint-Inhibitor-Therapie ist, ist ungeheuer schwer auseinander zu halten. In den sehr umfangreichen Appendix-Daten der Keynote-Studie taucht dieser Punkt der Dyspnoe, der Pneumonitis, der Pneumonie, der Atemwegsaffektion etc. an verschiedensten Stellen mit unterschiedlichen Prozentsätzen auf. Die Dyspnoe ist ein gravierender Punkt, aber sie ist ungeheuer schwer zuzuordnen, ob es tatsächlich eine spezifische Nebenwirkung von Pembrolizumab ist. Ich bin da sehr im Zweifel und würde sagen, man muss sich jedes Mal mit CT präzise anschauen, ob das eine beidseitige neu aufgetretene Entzündungsreaktion ist, die für eine immunvermittelte Nebenwirkung spricht, oder ob es eines der zahlreichen pulmonalen Probleme ist, die wir bei diesen Patienten sehr regelmäßig sehen.

Das sind die beiden Punkte, die zulasten von Pembrolizumab in den Unterlagen zu finden sind. Aber es muss klar herausgestellt werden, dass alle anderen gravierenden Nebenwirkungen, auch die Adhärenz zur Therapie bei Pembrolizumab deutlich besser waren als bei der Chemotherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Maschmeyer. – Ich habe noch Herrn Michalski, der ergänzen wollte.

**Herr Dr. Michalski (MSD):** Vielen Dank, Herr Prof. Maschmeyer, für Ihre Ausführungen. Wir haben uns den Punkt Schlaflosigkeit auch angeschaut. Das ist korrekt. Wir sehen in der Subskala Schlaflosigkeit des EORTC einen Nachteil von Pembrolizumab in der Monotherapie. Aber ich muss auch deutlich sagen, wir können uns diesen Effekt im Augenblick nicht erklären; denn wenn wir uns alle anderen Studien, Dossiers und Verfahren zu Pembrolizumab anschauen, konnten wir diesen Effekt bislang nicht beobachten. Deshalb ist für uns schwer nachzuvollziehen, warum das gerade bei diesen Patienten der Fall ist. Sie haben schon gesagt, wie schwierig die Beurteilung der Dyspnoe bei diesen Patienten ist. Deshalb denken wir auch, dass es sich bei der Pembrolizumab-Monotherapie eher um einen Zufallsbefund handelt; denn für Schlaflosigkeit gibt es bei diesem Patientenkollektiv unterschiedlichste Möglichkeiten, warum es dazu führt. Wenn zum Beispiel eine Nebenwirkung auftritt, bei der der Patient ein Steroid bekommen müsste, kann es dazu führen, dass dieser Patient eher schlaflos ist. Oder wenn wir uns die Chemotherapieprotokolle, also Pembrolizumab plus Chemotherapie

und EXTREME plus Chemotherapie anschauen, ist es so, dass die Antiemese eventuell eher müde macht.

Das sind alles nur Erklärungsversuche, verstehen Sie mich nicht falsch. Wir haben dafür keine Erklärung. In diesen Gruppen sehen wir, dass bei Pembrolizumab plus Chemotherapie oder auch EXTREME weniger Schlaflosigkeit ist als bei den Patienten, die Pembrolizumab Mono bekommen. Es ist unwahrscheinlich schwierig, hier eine plausible Antwort geben zu können.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Darf ich kurz ergänzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte, Herr Maschmeyer.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Ja, es ist über Schlaflosigkeit, also insomnia oder sleep disturbance oder wie man das nennt, in der Fachliteratur unglaublich wenig publiziert. Ich habe einmal auf der pharmakologischen Internetseite drugs.com geschaut, wo ich gern einmal schaue, wenn es um Interaktionen und relevante Nebenwirkungen von Substanzen geht. Dort steht für Pembrolizumab „insomnia up to 14 percent“. Also bis zu 14 % sind zumindest dort schon mit Schlaflosigkeit registriert und eingetragen. Aber ich muss sagen, ich finde die Evidenz dafür in der Literatur auch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Maschmeyer. – Frau Boldt, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Boldt:** Ich habe noch eine Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte.

**Frau Boldt:** Die Antworten erklären, warum die negativen Erkenntnisse mit einem Fragezeichen versehen sind. Wie ist es aber mit den Verbesserungen, mit den geringeren Nebenwirkungen zum Beispiel beim Blut, in der Lymphe? Werden die als großer Vorteil gesehen, weil die Patienten in der Studie, wie gesagt, „relativ gesund“ waren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte antworten? – Herr Dietz, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dietz (DGHNO-KHC):** Die Schlaflosigkeitsdebatte, die jetzt aufgrund der Datenlage hochpoppt, sehen wir in dieser diskutierten Dominanz nicht. Es ist tatsächlich so, dass die Patienten mit rezidivierenden Kopf-Hals-Tumoren mit einer entsprechenden Komorbidität, die erheblich ist – – Die Lungen- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen und dergleichen, die Tabak- und Alkohol-assoziierten Probleme sind erheblich. Natürlich ist die deutlich geringere Toxizität, soweit ein Mono-Regime sinnvoll ist, bei allen im Vorfeld angesprochenen Einschränkungen ein Segen für die Patienten. Allein die Tatsache, dass wir es hier mit einer effektiven Therapie mit deutlich reduzierter Toxizität gegenüber EXTREME zu tun haben, ist ein Riesepunkt in der Erstlinie. Es ist völlig korrekt, das noch einmal klar zu betonen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dietz. – Gibt es Ergänzungen dazu? – Keine. Frau Boldt, okay?

**Frau Boldt:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich noch Frau Groß und danach Frau Müller.

**Frau Groß:** Wir haben eine Frage zu den Nebenwirkungen bei der Kombi-Therapie. Hier haben sich bei den schweren immunvermittelten UE erstaunlicherweise Vorteile gegenüber dem EXTREME-Regime gezeigt. Da ist die Frage an die Kliniker: Inwieweit ist das plausibel? Oder ist es möglicherweise in dem Zusammenhang zu sehen, dass die immunvermittelten Nebenwirkungen erst später auftreten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Groß. – Allgemeine Sprachlosigkeit. Zunächst einmal Herr Michalski, bitte. Er ist zwar kein Kliniker, aber er kann die Zeit überbrücken bis sich die Kliniker gesammelt haben. Bitte.

**Herr Dr. Michalski (MSD):** Natürlich haben wir uns darüber auch Gedanken gemacht. Man darf nicht vergessen, dass das Cetuximab in dem EXTREME auch ein Antikörper ist. Er wirkt anders. Er hat einen anderen Wirkmechanismus. Es ist ein chimärer Ig-1 monoklonaler Antikörper. Sie müssen wissen, wenn Sie sich zum Beispiel die Fachinformation zum Cetuximab anschauen, dass dort explizit beschrieben wird, dass die Patienten zum Beispiel ein Antihistaminikum und ein Korticosteroid bekommen können oder sogar sollen, um das Risiko anaphylaktischer Schocks zu reduzieren und um Risiken bezüglich einer Immunüberreaktion zu minimieren. Das wäre ein Erklärungsversuch. Wir haben in beiden Regimen jeweils einen Antikörper. Ein Antikörper ist ein Fremdeiweiß, und der Körper geht damit unterschiedlich um. Das wäre vielleicht ein Erklärungsversuch. Mehr kann ich dazu aber auch nicht sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist wieder spekulativ. Es sind zwei Punkte zu berücksichtigen: Das eine ist, ein Teil der eingesetzten Chemotherapie ist immunsuppressiv an sich und anders als von Herrn Michalski dargestellt, werden bei der Chemotherapie hochdosierte Steroide als Antiemetikum eingesetzt. Auch das kann einen Einfluss haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Groß, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Groß:** Ja, vielen Dank. Die Frage ist damit beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann habe ich noch Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das hat sich erledigt. Herr Wörmann hat das schon vor längerer Zeit adressiert. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist gut. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Wir sehen keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht – – Frau Groß, Sie haben sich noch einmal gemeldet. Bitte.

**Frau Groß:** Wir hätten noch eine letzte Frage zum Stellenwert der PD-L1-Therapie in der Secondline. Die Frage an die Fachgesellschaften ist, ob sie das tatsächlich explizit als Therapiestandard ansehen. Das ist im Zusammenhang mit der möglicherweise nicht ausreichend zur Verfügung stehenden Progressionstherapie zu sehen. Wir wollten noch einmal wissen, ob das tatsächlich von den Klinikern in der Secondline übereinstimmend als Therapiestandard gesehen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Maschmeyer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ):** Wir haben im vergangenen Jahr die Immuncheckpoint-Inhibition mit Pembrolizumab im G-BA secondline verhandelt. Da ist, glaube ich, alles an Daten auf den Tisch gekommen, was es dazu gab. Insofern war das bislang eine vollkommen unstrittige Indikation. Wenn wir jetzt die Immuncheckpoint-Inhibition in der ersten Linie haben, stellt sich die Frage, was mit den Patienten passiert, die entweder nicht ansprechen oder die erst ansprechen, aber dann doch wieder progredient sind. Ich habe gestern noch einmal nachgelesen und eine ganz frische Publikation aus dem *European Journal of Cancer* gefunden, wo bei 82 Patienten nach Versagen von Immuncheckpoint-Inhibition unter Chemotherapie eine Ansprechrate von 30 % gesehen worden ist, also sehr vergleichbar mit dem, was wir auch in der Firstline sehen. Wir können also nach initialer Immuntherapie



ohne Weiteres beim Versagen in der zweiten Linie wieder auf eine Chemotherapie oder Chemo- und Antikörpertherapie zurückgreifen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Maschmeyer. – Jetzt habe ich Herrn Weißflog.

**Herr Weißflog (MSD):** Ist das die Überleitung zum Schlusswort? Dann würde ich das annehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein. Dann noch einmal Herr Dr. Klinghammer.

**Herr PD Dr. Klinghammer (DGHO):** Man kann noch ergänzen, dass es bis zur Einführung der Immuntherapie keine etablierte Standard-Zweitlinientherapie gab. Für die Patienten, die in der Erstlinie keine Immuntherapie bekommen, bleibt die Immuntherapie in der Zweitlinie Standard. Das andere Vorgehen hat Herr Maschmeyer schon erklärt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Groß, beantwortet das Ihre Frage?

**Frau Groß:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Weißflog, bitte.

**Herr Weißflog (MSD):** Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Sehr geehrte Damen und Herren! Ich denke, das war eine sehr umfassende und vielseitige Diskussion, auch unter diesen neuen technischen Voraussetzungen. Ich möchte es kurz machen. Heute wurden viele Dinge angesprochen. Mit Pembrolizumab haben wir jetzt eine wirksamere und gleichzeitig besser verträgliche Therapieoption zur Verfügung. Erstmals auch die Möglichkeit für die Patienten, chemotherapiefrei behandelt zu werden oder – das wurde heute sehr ausführlich diskutiert – je nach Wahl des Patienten und des Arztes gegebenenfalls auch in Kombination mit Chemotherapie, gerade beispielsweise bei den Patienten mit hohem Remissionsdruck und hoher Tumorlast.

Der einzige Punkt, den ich aus der Diskussion noch einmal aufgreifen möchte, ist das Thema der Aufteilung in den Krankheitsstatus, rezidivierend und metastasierend. Ich denke, es ist deutlich geworden, dass im klinischen Alltag – und wir reden hier von einem palliativen Setting – diese künstliche Trennung keine therapeutische Konsequenz hat. Das war, wie gesagt, auch kein Stratifizierungsfaktor. Auch bei der nachgereichten Subgruppenanalyse haben wir keine Effektmodifikation durch das Merkmal „Krankheitsstatus“ gesehen. Beide Gruppen profitieren davon. Das heißt aus unserer Sicht, dass die Ergebnisse der Gesamtpopulation für diese Nutzenbewertung herangezogen werden sollten.

In der Gesamtschau sehen wir also in der Monotherapie einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und in der Kombi insgesamt einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen durch die Abschwächung bzw. Verringerung von Symptomen, gute Verträglichkeit und den signifikanten Überlebensvorteil. – Dabei möchte ich es bewenden lassen und sage noch einmal vielen Dank von unserer Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, Herr Weißflog. Herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt und Antworten gegeben haben. Wir werden das, was gesagt wurde, selbstverständlich in die Nutzenbewertung einbeziehen. Ich bedanke mich bei Ihnen, dass Sie unter diesen erschwerten Bedingungen teilgenommen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr