



Mündliche Anhörung

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

hier: Pembrolizumab (D-652)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin - Videokonferenz -
am 9. August 2021
von 10:00 Uhr bis 11:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Herr Dr. Groten
Herr Dr. Kaskel
Frau Rettelbach
Frau Ullraum

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg):

Herr Prof. Dr. Borchmann

Angemeldete Teilnehmende der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH):

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz

Angemeldete Teilnehmende der Firma Takeda GmbH:

Herr Dr. Petschulies

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

Herr Dr. Rasch

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Sie sehen, Herr Professor Hecken ist heute nicht anwesend. Ich möchte mich bei all denjenigen, die mich nicht kennen, jetzt kurz vorstellen. Mein Name ist Christian Zahn, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und vertrete Herrn Professor Hecken hier im Unterausschuss Arzneimittel.

Ich begrüße Sie heute zu unserer mündlichen Anhörung nach § 35 a Absatz 3 Satz 2 SGB V zur Nutzenbewertung aufgrund der Stellungnahme des IQWiG vom 29. Juni 2021 zu Pembrolizumab im neuen Anwendungsgebiet als Monotherapie zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Kindern und Jugendlichen ab drei Jahren und Erwachsenen. Schriftliche Stellungnahmen wurden zu dieser Anhörung vom MSD Sharp & Dohme eingereicht, von der DGHO, von der German Hodgkin Study Group (GHSg), von der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH), von Takeda und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie alle wissen, sind wir gehalten, Wortprotokoll zu führen. Ich muss deshalb die Anwesenheitsliste feststellen. Zunächst sind vom pharmazeutischen Unternehmer Frau Ullraum, Herr Dr. Kaskel, Herr Dr. Groten und Frau Rettelbach da. Seien Sie herzlich begrüßt. Für die DGHO sind Herr Professor Borchmann und Herr Professor Wörmann anwesend, während Frau Professor Mauz-Körholz offenbar noch nicht anwesend ist, von Takeda Herr Dr. Petschulies und Herr Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. – Schönen guten Morgen an Sie alle!

Wir beginnen wie immer mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Frau Rettelbach, dann haben Sie das Wort. Bitte schön.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Zahn! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können. Bevor ich unsere Punkte darstelle, möchte ich Ihnen meine Kollegen vorstellen. Es sind Frau Ullraum, HTA, die das Dossier erstellt hat, Herr Kaskel, der bei uns im Bereich Market Access Oncology das Team unter anderem in dieser Indikation leitet, und Herr Josef Groten, unser Kollege von Medical Affairs, der unter anderem für das Hodgkin-Lymphom zuständig ist. Mein Name ist Anja Rettelbach; ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Wie Sie eingangs gesagt haben, ist Pembrolizumab zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms bei Erwachsenen und bei Kindern und Jugendlichen ab drei Jahren nach Versagen einer autologen Stammzelltransplantation oder nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien zugelassen, wenn eine autologe Stammzelltransplantation nicht infrage kommt. Damit wurde in diesem Anwendungsgebiet seitens der EU-Kommission erstmals eine Zulassung einer Immuntherapie bei Kindern unter zwölf Jahren ausgesprochen. Die Therapiemöglichkeiten sind bisher sehr eingeschränkt, insbesondere für die pädiatrischen Patienten. Insgesamt ist die Prognose ungünstig. Das ist natürlich bei Kindern schlimm, aber auch bei Erwachsenen; denn diese Menschen, die im Median Mitte 30 sind, haben vielleicht Familie und stehen noch mitten im Leben.

Das bisher einzige im Anwendungsgebiet spezifisch zugelassene evidenzbasierte Arzneimittel für diese Erwachsenen ist Brentuximab Vedotin. Pembrolizumab wurde in der multizentrischen randomisierten Vergleichsstudie KEYNOTE 204 genau gegen diesen besten Therapiestandard untersucht. Jegliche andere zweckmäßige Vergleichstherapie hätte den direkten Vergleich und somit die Ergebnisse einer Behandlung mit Pembrolizumab in Zweifel gezogen. Dies stellt aus unserer Sicht eine nachvollziehbare Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Sinne einer individuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes dar. Mit welchen Ergebnissen?

Erstens. Bei der Morbidität zeigt sich eine große Verbesserung für Patienten in der Krankheits-symptomatik und im Gesundheitszustand, wobei hier speziell der klinisch relevante Vorteil zugunsten von Pembrolizumab hinsichtlich der B-Symptomatik als führendem Leitsymptom im vorliegenden Anwendungsgebiet anzuführen ist.

Zweitens. Bei der Lebensqualität ist die Breite der Effekte zu betonen, und das bei besserer Verträglichkeit von Pembrolizumab im Vergleich zum besten Therapiestandard. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für alle Patienten im Anwendungsgebiet und rechtfertigt in der Gesamtschau aus unserer Sicht daher einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab gegenüber Brentuximab Vedotin, und zwar bei allen erwachsenen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Wie schaut es bei den Kindern aus? Der Wirkmechanismus von Pembrolizumab ist bei Kindern und Erwachsenen identisch, das Erkrankungsbild vergleichbar. Die Ergebnisse hinsichtlich der Wirksamkeit und Sicherheit zeigen ein vergleichbares Bild. Deshalb begründen wir den Zusatznutzen von Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten mit der Evidenz der einarmigen Zulassungsstudie KEYNOTE 051, insbesondere jedoch mit dem Evidenztransfer aus der Studie KEYNOTE 204. Auch die EMA zieht in ihrer Bewertung primär den im Rahmen der Zulassung vorgelegten Evidenztransfer heran und bestätigt das positive Nutzen-Risiko-Profil. Folglich ist die Evidenz für erwachsene Patienten auf pädiatrische Patienten übertragbar.

Die vorgelegten positiven Ergebnisse für pädiatrische und erwachsene Patienten mit refraktärem oder rezidivierendem klassischem Hodgkin-Lymphom rechtfertigen aus unserer Sicht in der Gesamtschau einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Pembrolizumab bei pädiatrischen Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für diese Einführung, Frau Rettelbach. – Ich habe an die Kliniker zwei Fragen: Erstens. Wie schätzen Sie einen Evidenztransfer der Ergebnisse zu erwachsenen Patienten auf Kinder und Jugendliche ein, und bei welchen Endpunkten sehen Sie potenzielle Limitationen? Die zweite Frage: Wie unterscheiden sich Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin im Nebenwirkungsprofil, und welche Vor- und Nachteile ergeben sich daraus? Das sind meine beiden ersten Fragen. Wer von den Klinikern könnte sie beantworten? – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen! Ich kann die Fragen nicht alle beantworten, aber ich kann vielleicht die Richtung vorgeben, an der wir uns orientiert hatten.

Der wichtige erste Punkt ist: Wir sind höchst dankbar, dass es im Bereich der erwachsenen Hodgkin-Patienten eine randomisierte Studie gibt und dass hierbei, genau wie in der Einführung dargestellt, gegen den bisherigen Standard verglichen wurde. Wir haben hier schon öfter über Präparate gesprochen, wir haben hier auch Brentuximab Vedotin mit Ihnen diskutiert und waren dankbar, dass uns bei Patienten mit rezidivierendem Hodgkin-Lymphom eine Alternative zur Verfügung stand. Wir haben dann aber gelernt, dass ebenfalls in der Zweit- und Drittlinientherapie die Immuncheckpoint-Therapie ungewöhnlich hoch wirksam ist. Wir wissen ja schon, dass es bei vielen Erkrankungen hoch wirksam ist, aber gerade die Patienten mit Hodgkin-Lymphom scheinen besonders sensitiv zu sein.

Die Fragen, die Sie jetzt hier stellen, sind: Was ist der Evidenztransfer? Das darf ich, glaube ich, nicht beantworten, weil ich glücklicherweise gesehen habe, dass Frau Mauz-Körholz jetzt auch da ist. Sie leitet die Studiengruppe der Pädiater in Gießen/Marburg und ist genau diejenige, die das macht. Für die Erwachsenen macht das Herr Professor Borchmann. Er kann, glaube ich, die zweite Frage beantworten.

Hier geht es für uns gerade bei den jungen erwachsenen Patienten um Heilung, und wenn nicht Heilung, dann zumindest langfristiges Überleben. Das heißt, der letztliche Endpunkt, den wir bei diesen Patienten werden betrachten müssen, ist Gesamtüberleben. Die Daten haben

Sie hier noch nicht, und es wird auch mit den Daten zur Gesamtüberlebenszeit nicht einfach sein, weil wir jetzt schon bei der relativ frühen Auswertung gesehen haben, dass es relativ viel Cross-over gibt. Das wird auch nicht verhindert sein, egal in welchem Arm man landet. Da wir hier zwei hochwirksame Therapien zur Verfügung haben, wird es unmöglich sein, Patienten im Brentuximab-Arm im Rezidiv einen Immuncheckpoint-Inhibitor vorzuenthalten und umgekehrt. Insofern glaube ich, dass wir mit den Daten, die wir jetzt zur Verfügung haben, schon für uns zu einer Entscheidung kommen, wo wir das platzieren werden. Ich warte gern auf die Überlebensdaten, aber ich bin nicht sicher, ob wir jemals eine Antwort bekommen werden.

Mein Angebot wäre vielleicht, Herr Zahn, zu Ihrer ersten Frage hinsichtlich des Transfers, dass vielleicht erst die Pädiater antworten dürften und wir dann von der Erwachsenenmedizin meine Argumente noch ein bisschen unterfüttern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Mauz-Körholz hat sich sowieso gemeldet. Ich muss fürs Protokoll sagen, dass sie seit 10:04 Uhr anwesend ist. – Frau Professor Mauz-Körholz, Sie haben das Wort.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): Vielen Dank. Ich bitte um Entschuldigung für die Verspätung. Es ist wie oft in der Klinik nicht so ganz einfach, loszukommen. – Ich freue mich, dass ich hier teilnehmen darf und als Vertreterin aus der pädiatrischen Onkologie durch die Beantwortung der Fragen zur Erhellung beitragen kann. Ich würde gerne einsteigen zum Evidenztransfer; darauf bezog sich eine Frage.

In der Pädiatrie haben wir leider nicht so viele Patienten. Das Hodgkin-Lymphom ist eine seltene Erkrankung. Beim Status des Refraktärseins sind es noch weniger Patienten. Aber in der KEYNOTE 051 konnten Kinder – das war ja eher eine sogenannte Umbrella-Studie – eingeschlossen werden. Das waren für verschiedene Indikationen refraktäre Patienten. Aber da – das wollte ich einfach auch noch einmal herausarbeiten oder darstellen – waren die einzigen pädiatrischen Patienten mit Tumoren diejenigen mit refraktären Hodgkin-Lymphomen, die ein Ansprechen auf diese Medikation gezeigt haben. Ich will jetzt nicht zu weit ausholen; das hat wahrscheinlich mit der molekularen Ausstattung der Hodgkin-Zelle oder der Hodgkin-Lymphomzelle zu tun. Aber das war doch sehr evident: Wo kein anderer pädiatrischer Tumor im Prinzip in der Phase noch ein Ansprechen zeigte, ging es bei diesen Patienten bis auf 60 Prozent. Es war ja wirklich nur eine Studie in einer sehr frühen Phase, und die Patienten hatten tatsächlich davon profitiert. Also, der Evidenztransfer war bei diesem Tumor offensichtlich, und es handelt sich auch biologisch im Prinzip um denselben Tumor, sodass dies eigentlich ohne Weiteres möglich ist.

Auch zu den Outcomes kann ich nur Herrn Wörmanns Worte wiederholen. Es ist auch beim kindlichen Hodgkin-Lymphom in der Phase tatsächlich ein Punkt, an dem wir Heilung anstreben und es dann auch weiter um das Gesamtüberleben gehen kann. In dem Setting, selbst wenn die autologe Transplantation versagt hat, ist noch nicht an Palliation zu denken. Insofern wäre es mit diesen zwar spärlichen, aber meines Erachtens doch hervorragenden Vordaten sozusagen eine unbedingte Chance für die Kinder, dieses Medikament in die Indikation zu nehmen.

Zum Nebenwirkungsprofil haben wir natürlich auch nicht so viele Daten; aber da gibt es doch Daten auch mit anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren, die unbedingt übertragbar sind. Dieses Profil ist bei den Kindern deutlich günstiger gegenüber dem Brentuximab Vedotin. Aber auch das ist sozusagen kein In-Label-Medikament für den Punkt in der Therapie des Hodgkin-Lymphoms. Aber man kann generell sagen: Das Nebenwirkungsprofil ist generell günstiger als bei Medikamenten wie Brentuximab, was im Prinzip eigentlich auch ein Antikörper mit Chemotherapie ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Mauz-Körholz. – Dazu hat sich direkt Frau Müller von der KBV gemeldet. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Zahn. – Danke für Ihre Ausführungen, Frau Professor Mauz-Körholz. Ich hätte noch eine Nachfrage, ein bisschen mehr ins Detail gehend. Sie hatten eben kurz gesagt, dass der Tumor Hodgkin-Lymphom bei Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen im Prinzip der gleiche ist. Könnten Sie da noch etwas genauer ausführen bezüglich der Ätiologie und Pathogenese, ob es da relevante Unterschiede bezüglich der Prognose gibt – Sie gingen schon darauf ein –, dass man jetzt nach Pembrolizumab bezüglich der Klassifikation und auch bezüglich der Symptomatik eine kurative Situation sieht? Sind da Kinder und Jugendliche den Erwachsenen im Wesentlichen vergleichbar, und wenn es wesentliche Unterschiede gibt, welche wären das?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Frau Professor Mauz-Körholz.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): Ich wollte gern gleich darauf antworten. – Im Prinzip gibt es von der Biologie her keinen Unterschied; auch die Ätiologie ist letztlich dieselbe. Es gibt in den Industrienationen – dazu gibt es aber noch keine irgendwie randomisierten oder langfristigen Untersuchungen – andere histologische Subtypen. Aber es gibt dazu – das konnten wir jetzt in unseren Studien zeigen – keinen Unterschied zum Ansprechen hinsichtlich dieser unterschiedlichen Subtypen. In sogenannten Low-Income-Countries mögen andere histologische Subtypen vorliegen. Da diskutiert man eher eine virale Genese, aber es ist ja nicht so, dass man gleich sagen kann: Wer eine EBV-Infektion hat, der bekommt auch ein Hodgkin-Lymphom.

Also, die Ätiologie ist im Prinzip ähnlich. Die Inzidenz ist natürlich im jüngeren Alter geringer. Man spricht ja auch von einer zweigipfligen Erkrankung. Im Kinder- und Jugendalter, wenn man dies bis 18 rechnet, liegt der Altersgipfel bei 14 Jahren. Dementsprechend sind kleinere Kinder weniger davon betroffen. Aber wenn man wieder an die Indikation oder an das Label denkt, dann würde praktisch über drei Jahre für Hodgkin-Patienten gut ausreichen. Es sind also nie Säuglinge betroffen. Von der Pathogenese her, was die molekulare Ausstattung betrifft, wo ja zum Beispiel dieses Medikament seine Wirkung zeigt, gibt es überhaupt keine Unterschiede.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist damit die Frage beantwortet, Frau Müller? Ich denke; ja.

Frau Dr. Müller: Ja, sehr umfassend, danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Dann hat Herr Blindzellner, GKV-SV, eine weitere Nachfrage. – Bitte schön.

Herr Blindzellner: Vielen Dank, dass das gleich möglich ist. – Ich habe auch eine Nachfrage an Sie, Frau Mauz-Körholz, was den Vergleichsmaßstab angeht. In der Studie 204 bei Erwachsenen hat der pU sich gegen Brentuximab Vedotin verglichen, was, wie Herr Wörmann gesagt hat, bei Erwachsenen als eine Standardtherapie in der Situation angesehen wird, also im zweiten Rezidiv oder im Rezidiv nach autologer Stammzelltransplantation, aber was meines Wissens in palliativer Situation überwiegend verordnet wird. Sie hatten aber jetzt gesagt, bei den Kindern würde man in einer Welt vor Pembrolizumab –, davon müssen wir ja ausgehen – immer noch eine kurative Therapie verfolgen. Ist das richtig, und welche Therapeutika hätte man da vor Pembrolizumab bei Kindern eingesetzt?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Professor Mauz-Körholz, bitte.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): Danke. – Ich würde gern gleich auf die erste Frage antworten. Ja, wir befinden uns zu dem Zeitpunkt Rezidiv nach autologer Transplantation immer noch in einer kurativen Situation. Wie Sie schon einfürend sagten, gibt es keinen Standard. In der Zeit vor Pembrolizumab hätte man Kombinationen aus gegebenenfalls Chemotherapeutika plus Brentuximab Vedotin, zum Beispiel Bendamustin plus Brentuximab, eingesetzt, weitere Salvage-Therapie-Zyklen, um dann konsolidierend eine Immuntherapie, nämlich eine

allogene Transplantation, bei den Kindern anzuwenden. Wenn sozusagen alle anderen Umstände so weit sind – Remissionserreichung, körperliche Fitness, ein bestimmter Performancestatus –, wäre dann die allogene Transplantation eine Heilungsmöglichkeit, auch mit kurativer Option.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Mauz-Körholz. – Eine weitere Rückfrage gibt es von Frau Holtkamp von der Patientenvertretung. – Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Meine Frage geht tatsächlich in dieselbe Richtung. Sie hatten Pembrolizumab ja auch in dem Sinne als kurativ bezeichnet, als man es als Bridging im Hinblick auf die allogene Transplantation ansehen könnte. Da würde mich interessieren, ob die allogene Transplantation bei Kindern einen anderen Stellenwert hat als bei Erwachsenen, wo das ja eher kritisch gesehen wird. Vielleicht können die Erwachsenen-Onkologen dazu ergänzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Holtkamp. – Zunächst vielleicht Frau Mauz-Körholz. – Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): Die allogene Transplantation hat im Kindesalter durchaus einen hohen Stellenwert. Es gibt nicht so viele retrospektive Analysen – Studien schon gar nicht –, als dass wir dieses Vorgehen mit vielen Daten unterstreichen könnten. Trotzdem hat die allogene Transplantation beim Hodgkin-Lymphom sicherlich ihren Platz.

Die retrospektiven Daten aus den Registern wie EBMT haben ergeben – das liegt aber lange Jahre zurück –, dass die Patienten, wenn man bestimmte Chemotherapiekombinationen anwendet, die sehr myeloablativ sind, dann letztlich an den Folgen der Transplantation sterben. Das schließt aber eine Kuration der anderen Patienten nicht aus. Heutzutage sind da Konditionierungsprotokolle mit dosisreduzierter Konditionierung, mit weniger Toxizität der Standard. Das wäre für Kinder in der Situation eine absolute Option mit Aussicht auf Heilung, die die 50 Prozent deutlich übersteigt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Mauz-Körholz. – Ich würde jetzt gern Herrn Professor Borchmann das Wort erteilen, der auch von Frau Holtkamp angesprochen war.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHSB): Vielen Dank. – Es ging um zwei verschiedene Aspekte. Ich fange mit dem zweiten Aspekt an. Die Frage stellen Sie zur allogenen Stammzelltransplantation. Man muss sagen, dass sich das Nutzen-Risiko-Verhältnis der allogenen Stammzelltransplantation altersabhängig ein bisschen verschiebt. Grundsätzlich ist sie bei jüngeren Menschen einfach besser tolerabel und deshalb auch insgesamt erfolgreicher, sodass wir allein aus diesem Grund im Erwachsenenalter für alle Entitäten etwas zurückhaltender sind und speziell beim Hodgkin-Lymphom auch zurückhaltend sind, was aber nicht heißt, dass wir keine Indikation mehr sähen.

Ich möchte sagen, warum wir etwas zurückhaltender sind. Das hat zwei Gründe. Der erste Grund ist, dass wir zwar nicht mit dem Pembrolizumab, aber mit dem aus meiner Sicht sehr vergleichbaren Präparat, dem Nivolumab, also einem anderen PD-1-Antikörper, aus der Zulassungsstudie, der CheckMate-205-Studie, jetzt ein Fünfjahres-Follow-up haben, bei dem CR-Patienten nachgesorgt sind, auch bei CR-Patienten die Therapie abgesetzt wurde und in diesem Beobachtungszeitraum kein Rezidiv oder Ereignis Tod oder Rezidiv als PFS-Ereignis aufgetreten ist.

Dies deutet darauf hin, dass ein Teil dieser Patienten, die in CR kommen, auf jeden Fall sehr lange in CR bleiben und es nach fünf Jahren – es ist immer schwierig, über Heilung zu sprechen; das ist ein schwieriger Begriff – danach aussieht, dass Patienten sehr lange in dieser Remission bleiben können, auch ohne Therapiefortführung, was ein Indikator dafür ist, dass sie geheilt sein könnten. Da tut man sich natürlich mit Eingriffen, die potenziell schwere Nebenwirkungen haben, schwer, weswegen das jetzt bei den Erwachsenen ein bisschen in die zweite Reihe geraten ist.

Nichtsdestotrotz ist es möglich; das ist jetzt der nächste Grund, warum wir etwas zurückhaltender sind. Dies liegt also nicht nur daran, dass es ältere Menschen schlechter vertragen. Vielmehr sind wir auch deshalb zurückhaltender, weil die Rückfälle nach PD-1-Antikörpertherapie in der Regel wirklich ganz, ganz überwiegend anders als Rückfälle nach Chemotherapie verlaufen, und zwar deutlich langsamer, sodass die allogene Stammzelltransplantation selbst dann, wenn wir ein Therapieversagen feststellten, unverändert eine Option für die Patienten ist, sodass man hier ein sequenzielles Vorgehen beim Erwachsenen durchaus gut rechtfertigen kann.

Ich würde aber, bevor ich zu den Nebenwirkungen komme, weil Herr Professor Wörmann sich eingeschaltet hat, fragen, ob es zu dem Punkt von seiner Seite noch etwas zu ergänzen gäbe.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Natürlich nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Selbstverständlich ist nichts zu ergänzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHS): Dann würde ich gerne fragen, bevor ich weitermache, ob das ausreichend war, um die Fragen zu beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Borchmann, es gibt sowieso eine Nachfrage, auch noch zu dem Beitrag von Frau Professor Mauz-Körholz. Frau Müller hat dazu noch eine Frage. Dann würde ich Sie wieder aufrufen zu dem zweiten Teil, zu den Nebenwirkungen, ja? – Okay. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Frau Professor Mauz-Körholz, ich habe noch eine Nachfrage zum Stellenwert von Brentuximab Vedotin bei pädiatrischen Patienten. Der Evidenztransfer beruht ja auf einem Vergleich gegenüber Brentuximab Vedotin. Wir hatten das auch neben den von Ihnen genannten Optionen, die in eine kurative Richtung führen, als eine Option, als möglichen Komparator bei der Therapie nach Maßgabe des Arztes explizit auch für pädiatrische Patienten genannt.

Nachdem die Rückfrage von Herrn Blindzellner soeben kam, wollte ich dazu gern noch mal Ihre Einschätzung hören: Welche Rolle spielt Brentuximab Vedotin bei pädiatrischen Patienten? Man muss ja auch sagen, dass in der einarmigen Studie, die hier vorgelegt wurde, die meisten Patienten Brentuximab Vedotin erhalten hatten. Welche Rolle spielt es? Würde man durch eine erneute Therapie dann Auswirkungen auf das Ansprechen erwarten, wenn es vorher schon mal gegeben wurde? Dies war natürlich in der Erwachsenenstudie auch teilweise der Fall. Wie schätzen Sie das ein?

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

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): In Bezug auf Brentuximab Vedotin muss man jetzt vielleicht sogar historisch argumentieren, weil ja schon Anfang der 2010er-Jahre, 2012 eine pädiatrische Studie gestartet ist – Phase I, Phase II –, wobei ich federführend daran mitgearbeitet und einige Patienten eingeschlossen habe. Sie ist auch dem ganzen Werk hier beigelegt und 2018 publiziert worden. Da muss man sagen: Es war eigentlich als Parallelstudie zu dieser pivotalen Phase-II-Studie gedacht, die 2015 zu internistischen Patienten veröffentlicht wurde.

Leider hat das Pembrolizumab in Monotherapie bei genau diesen Patienten – refraktär, nach Stammzelltransplantation mehrfach rezidivierend oder primär progressiv, auf keine Therapie ansprechend – tatsächlich viel, viel weniger Wirkung gezeigt. Unser Eindruck war, und das war durchaus überraschend: Von denjenigen, die angesprochen haben, sind die meisten Patienten in komplette Remission gekommen; das ist schon richtig. Aber unseres Erachtens war auch die kleine Gruppe dieser refraktären Patienten, die in dieser Studie untersucht worden sind, wahrscheinlich ein anderes Patientengut als bei den internistischen Patienten.

Man muss sagen – nichts gegen die GHS-G-Studien –: Wir haben schon sehr intensive First-Line-Studien, aber ich glaube, global ist das eben nicht so. Die Kinder werden schon intensiv vorbehandelt – jetzt komme ich wieder auf den Punkt –, und da ist die Monotherapie in der Regel nicht so effektiv wie die Therapie in Kombination. Es gab vor Kurzem im Zusammenhang mit dem anderen Immuncheckpoint-Inhibitor in Kombination bei erstem Rezidiv eine Studie, die CheckMate 744 – sie ist aber auch noch nicht veröffentlicht –, bereits Zwischenergebnisse. In Kombination mit Nivolumab ist das Brentuximab hervorragend geeignet, erst einmal das Gesamtansprechen hoch zu halten. Es liegt da bei 80, 90 Prozent, das komplette Ansprechen auch bei über 60 Prozent. Aber das ist wahrscheinlich mehr dieser Kombinationstherapie geschuldet.

Jetzt komme ich wieder auf das Brentuximab Vedotin zu sprechen. Es ist ja auch aus dem Erwachsenensetting bekannt, dass es durchaus immer wieder mal bei einem nächsten Rezidiv eingesetzt werden kann, selbst wenn Patienten vorbehandelt sind. Aber wahrscheinlich wird es als Monosubstanz keine anhaltenden Remissionen zeigen. Das hat diese pädiatrische Phase-I/II-Studie gezeigt, in deren Rahmen das Überleben wirklich sehr schnell heruntergegangen ist. Insofern würden wir das – wir haben jetzt natürlich keine randomisierte Vergleichsstudie; das liegt immer an den kleinen Zahlen und auch an den wenigen Fällen – eigentlich nicht wie in der Erwachsenenstudie als Therapieoption sehen. Es gibt ja auch kein Label dafür. Also, die Kombination wäre denkbar, aber Brentuximab alleine sicherlich nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Mauz-Körholz. – Direkt dazu hat sich der pharmazeutische Unternehmer, Herr Dr. Kaskel, gemeldet.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Vielen Dank auch von unserer Seite, für die ausführlichen Darstellungen. – Ich wollte nur kurz erwähnen: Da war, glaube ich, ein Typo vorgekommen. Da wurde einmal Pembrolizumab genannt, aber es ging, glaube ich, um Brentuximab Vedotin, Frau Mauz-Körholz; nur fürs Protokoll.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Ich würde jetzt Herrn Professor Borchmann nochmals zur zweiten Frage aufrufen. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHS-G): Vielen Dank. Ich wiederhole die Frage noch mal kurz, so wie ich sie verstanden habe. Es ging um die Nebenwirkungsprofile von Pembrolizumab und Brentuximab Vedotin.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja, genau.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHS-G): Grundsätzlich kann man sagen – das war ja auch schon im letzten Jahr eine Bereicherung –, dass auch der Standard, also das Brentuximab Vedotin, eine relativ gut verträgliche Therapie ist. Das ist erst einmal vorauszuschicken. Vergleicht man die Therapien hinsichtlich der Häufigkeit von Nebenwirkungen, sind sie praktisch nicht relevant unterschiedlich. Vielmehr fällt insbesondere dann, wenn man auf die häufigen und schweren Nebenwirkungen schaut, die aber insgesamt selten sind, ins Auge, dass sie eine ganz unterschiedliche Qualität haben; sie sind ganz unterschiedlich.

Beim Pembrolizumab steht naturgemäß eher die häufigste Nebenwirkung im Vordergrund, eine Unterfunktion der Schilddrüse infolge der Therapie als Autoimmuneffekt. Das ist therapeutisch sehr einfach zu handhaben: Das fehlende Schilddrüsenhormone kann ja einfach ersetzt werden. Die nächst häufigeren Nebenwirkungen sind Juckreiz und Fieber, die aber nur temporär und gar nicht relevant sind, sodass wirklich komplizierte Nebenwirkungen, die ja denkbar sind, also zum Beispiel schwere Autoimmunerkrankungen, sehr, sehr selten sind, sodass die Hypothyreose als wirklich persistierende, relativ häufige Nebenwirkung auf niedrigem Niveau gut zu handhaben ist.

Bei Brentuximab Vedotin ist die Hauptnebenwirkung die Neuropathie, motorisch und sensorisch. Da ist der grundsätzliche Unterschied, dass sie nicht reversibel sein muss. Vielmehr hat man gerade bei vorbehandelten Patienten, die häufig vorbestehende Nervenschädigungen

aufweisen und einen dringenden Bedarf haben, die Therapie so lange wie möglich durchzuführen, doch relevant viele Patienten, bei denen schwere Neuropathien auftreten, die auch persistieren können, selbst weit über die Therapiedauer hinaus, sodass, wenn man das vom klinischen Aspekt her werten würde, das Nebenwirkungsprofil der PD-1-Inhibitoren und auch von Pembrolizumab günstiger ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Borchmann. – Dazu hat sich auch der pharmazeutische Unternehmer, Herr Dr. Groten, gemeldet. – Bitte schön, Herr Dr. Groten.

Herr Dr. Groten (MSD): Es ging eigentlich um die Ausführungen von Frau Professor Mauz-Körholz. Dazu wollte ich noch etwas ergänzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ach so. – Okay.

Herr Dr. Groten (MSD): In der Studie Brentuximab Vedotin wird bezüglich der Monotherapie bei Kindern in der Publikation auch darauf hingewiesen, dass die Population zur Zulassungsstudie bei den Erwachsenen nicht so ganz vergleichbar war, nämlich dass doppelt so viele Stadium-IV-Patienten in der Kinderstudie enthalten waren, was die schlechtere Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin unter anderem erklären könnte. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Groten. – Jetzt ist Herr Blindzellner dran. – Bitte schön.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum Endpunkt Gesamtüberleben. Das hatte Herr Wörmann vorhin auch schon angedeutet.

Im Nutzenbewertungsdossier haben Sie das Gesamtüberleben nicht systematisch ausgewertet, obwohl es ja ein sekundärer Endpunkt ist. Vielleicht können Sie erstens einmal kurz den Grund dafür nennen. Das IQWiG hat die Todesfälle dann anhand der Studienabbrecher rekonstruiert. Vielleicht könnten Sie uns zweitens auch noch einmal bestätigen, dass die Zahlen so richtig sind, also dass alle Todesfälle in diesen Studienabbrechern erfasst wurden, die tatsächlich eingetreten sind. Als Drittes wäre es noch nett, wenn Sie uns sagen könnten, wann denn die finalen Daten zum Gesamtüberleben erwartet werden. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Blindzellner. – Ich nehme an, dazu hat sich Herr Dr. Kaskel vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet. – Bitte schön.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Danke, Herr Blindzellner, für die Fragen. – Es liegen aus Sicht von MSD alle für eine finale Beurteilung relevanten Daten vor. Gemäß Protokoll wurde OS noch nicht ausgewertet; deswegen haben wir die Daten nicht beigefügt. Allerdings hat das IQWiG die Todesfallraten berechnet; wir stimmen überein und erwarten hier, wie auch die Kliniker vorher schon gesagt haben, keine wesentlichen Änderungen, weil wir eben eine sehr hohe Cross-over-Rate haben. Wie gesagt, aus Sicht von MSD liegen alle für eine finale Beurteilung relevanten Daten vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Jetzt hat sich Frau Müller von der KBV gemeldet. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe noch zwei Fragen, die beide an den pharmazeutischen Unternehmer gehen. Die eine hat sich jetzt aus der Diskussion ergeben. Es geht um die pädiatrische Brentuximab/Vedotin-Studie, die Sie nachgereicht haben. Da will ich einfach noch einmal darauf hinweisen – ich weiß nicht, vielleicht kann das IQWiG dazu auch etwas sagen – , dass sie aus Sicht des IQWiG – dazu gibt es ja jetzt noch keine Bewertung – wohl noch nicht so ausgearbeitet wurde, dass man damit viel anfangen kann. Darüber, wie sie sich bezüglich der Prognose dort verhalten usw., wurde eben diskutiert. Die Frage ist, ob Sie da noch irgendetwas präzisieren und vielleicht auch noch nachreichen könnten.

Nun der wichtigere Punkt. Das IQWiG hatte ja kritisiert, dass der Endpunkt von Morbidität und Lebensqualität, also die PROs, bis maximal ein Jahr erhoben wurde, und hat die unvollständige

Datenerfassung hier gerügt und die Endpunkte deshalb nicht herangezogen. Das betraf allerdings in der Gesamtpopulation – Daten für die Teilpopulation lagen ja hier noch nicht vor – 48 Prozent im Pembrolizumab-Arm und 11,2 Prozent im BV-Arm, die länger als zwölf Monate behandelt wurden. Jetzt ist die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum haben Sie die Daten nur maximal ein Jahr erhoben? Vielleicht können Sie dazu noch einmal ein bisschen ausführen.

An die Kliniker habe ich dazu die Frage, wie sie aus ihrer Erfahrung den klinischen Verlauf über die Zeit sowohl unter Pembrolizumab als auch unter Brentuximab Vedotin sehen. Wir haben hier in beiden Fällen eine Time-to-Event-Analyse, Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Wann würden Sie Nebenwirkungen unter diesen beiden Optionen erwarten, eher früher oder spät im Therapieverlauf? Das ist wichtig dafür, wie groß die Verzerrung durch die verkürzte Beobachtungsdauer ist. Werden Sie sie eventuell auch nach über einem Jahr erwarten, und gibt es Unterschiede beim zeitlichen Verlauf bei den Checkpoint-Inhibitoren, hier Pembrolizumab und da Brentuximab Vedotin?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Diese Frage richtete sich sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer wie auch an die Kliniker. Zunächst hat sich Herr Dr. Kaskel gemeldet. – Bitte schön.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Ich glaube, Frau Müller, es ist tatsächlich aufgrund des Versprechers vorhin zu einem Missverständnis gekommen. Die KEYNOTE 051 ist die einzige Studie bei den Kindern bei Hodgkin. Das ist eine Basket-Studie mit 22 Patienten mit Hodgkin-Lymphom. Diese Patienten haben wir vollumfänglich ausgewertet; sie sind Teil des Dossiers. Die EMA hat für die Zulassung primär den Evidenztransfer herangezogen und hat ergänzend die KEYNOTE 051 mit ins Label genommen.

Dies gesagt habend, würde ich gern noch auf die Daten zur Lebensqualität eingehen. Wir haben hier einen sehr starken Effekt gerade bei der Lebensqualität in fünf von sechs Skalen im EORTC QLQ-C30. Wir überblicken jetzt wirklich schon eine gewisse Anzahl von Verfahren für Pembrolizumab. Solch einen Effekt bei der Lebensqualität haben wir noch nicht gesehen. Auch bei der Morbidität sehen wir in drei von acht Skalen einen positiven Effekt, ebenso bei der EQ-VAS. Aus unserer Sicht ist aber ganz besonders wichtig, dass der globale Gesundheitsstatus ebenfalls deutlich positiv ist. Wir haben ja auch Analysen über die Zeit im Dossier abgelegt. Da sehen Sie, dass sich die Kurven ganz früh trennen und, wo positiv, langfristig differenzieren. Das möchte ich doch zu bedenken geben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Herr Professor Wörmann für den zweiten Teil der Frage von Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht muss ich noch mal deutlich machen, dass wir uns eventuell zu leise und etwas zu vorsichtig geäußert haben. Die Situation, die wir hier haben, ist, dass wir uns bei den Erwachsenen – noch einmal deutlich, wir haben einen jüngeren und einen älteren Altersgipfel – am Anfang auch mit diesem Präparat in einer sehr palliativen Situation gesehen haben – nach autologer Stammzelltransplantation nach intensiver Vortherapie – und jetzt in den letzten Jahren gelernt haben: Wir sind hier auf einmal in einer phänomenal guten Situation gelandet, weil diese Patienten – Herr Borchmann hat es eben so vorsichtig gesagt – nach fünf Jahren keine Rezidive haben. Trotz aller Euphorie über Immuncheckpoint-Inhibitoren ist dies bei weitem nicht bei allen Tumoren der Fall.

Insofern: Ja, jetzt von meiner Seite aus, ich glaube nicht, dass das Dossier jetzt geschlossen ist. Wir gucken uns jedes Jahr weiter an, wie es den Patienten geht. Wir gucken natürlich, ob es Spätrezidive gibt. Und wenn Sie nach den Nebenwirkungen fragen: Wir schauen darauf und sehen auch, dass es bei einigen dieser Patienten Autoimmunphänomene gibt, die erst nach Jahren auftreten. Auf einmal kommt ein Diarrhö-Schub, auf einmal kommt noch eine andere Autoimmunreaktion, eine endokrine Nebenwirkung. Aber insgesamt sind wir fast euphorisch,

was die Wirksamkeit der Immuncheckpoint-Inhibitoren angeht, und zwar der gesamten Klasse.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Eine Nachfrage von Frau Müller. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Es hat jetzt schon einmal sehr geholfen, Herr Wörmann, dass Sie gesagt haben, dass immunvermittelte UEs durchaus auch nach Jahren auftreten, aber Sie insgesamt das Nebenwirkungsprofil sehr positiv sehen. Das habe ich mitgenommen.

Ich habe bei Ihnen, Herr Kaskel, die Antwort auf meine Frage vermisst. Sie haben jetzt ausgeführt, dass Sie große Effekte bei Morbi und Lebensqualität gesehen haben – sie sehen wir ja auch – und dass die Kaplan-Meier-Kurve frühzeitig auseinandergegangen wären, was ja heißt, dass dann, wenn die Effekte früher erkannt werden – es ist ja die Zeit bis zur ersten Verschlechterung, die erhoben wurde –, möglicherweise die Verzerrung durch die fehlenden Daten nach fast einem Jahr nicht so groß ist; die Patienten unter Pembrolizumab wurden ja länger behandelt. Aber was Sie nicht beantwortet haben, ist meine Frage, warum Sie eigentlich die Erfassung auf ein Jahr begrenzt haben.

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

Herr Dr. Kaskel (MSD): Wir haben uns hier an das Studienprotokoll gehalten, sehen aber trotzdem einen sehr deutlichen Effekt, den wir so bisher bei den Patienten, die wir mit Pembrolizumab derzeit überblicken, nicht gesehen haben. Diese langfristigen Nebenwirkungen sind ja auch in allen anderen Entitäten grundsätzlich möglich. Trotzdem denke ich, dass das Risikoprofil von Pembrolizumab sehr gut erforscht und bekannt ist, entsprechend auch die Langzeiteffekte sehr gut beobachtet werden und da eine Kenntnis der Situation bei den Behandelnden heutzutage vorausgesetzt werden kann. Aber vielleicht können dazu die Mediziner auch noch etwas sagen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich Herr Professor Dr. Borchmann direkt gemeldet. – Oder ist das nicht direkt dazu, Herr Professor Borchmann? – Dann würde ich Ihnen gern das Wort erteilen.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHS): Direkt dazu: Wenn man ins Detail guckt, ist es natürlich immer ein bisschen schwieriger. Aber soweit wir es aus unseren Arbeiten zur Erstlinientherapie, wo wir die Fragen der Lebensqualität sehr, sehr eingehend untersucht haben, sagen können, sind die Effekte, die man bis zu einem Jahr misst, mit sehr großer Wahrscheinlichkeit über unsere Nachbeobachtungszeit bis fünf Jahre sehr stabil, sodass aus meiner wissenschaftlichen Sicht auf diese Frage die Beobachtungszeit wahrscheinlich nicht deswegen gewählt wurde, aber auf jeden Fall ausreichend ist, um eine relativ starke Aussage zu treffen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Borchmann. – Eine weitere Nachfrage von Frau Holtkamp, Patientenvertretung. – Oh, halt! Herr Professor Borchmann, hatte ich Sie nicht ausreden lassen?

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHS): Ja, ich habe noch einen zweiten Punkt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, dann sagen Sie ihn bitte.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHS): Es geht auch sehr schnell. – Zur Beurteilung der Wirksamkeit bei Erwachsenen: Bei den randomisierten Studien – auch da muss ich noch einmal betonen, dass ich in dieser schwierigen Situation wirklich froh bin, dass wir eine randomisierte Studie haben – kann es ja vorkommen, dass der Standardarm relativ schlecht ist und dadurch dann ein Vorteil suggeriert wird, der aber in Wirklichkeit gar nicht so dolle ist. Da möchte ich nur noch einmal darauf hinweisen, dass in dieser Studie der Standardarm sehr gut war, sogar besser als in den Zulassungsdaten, und dass wir trotzdem den Vorteil haben. Insofern ist die Wirksamkeitsseite zu unterstreichen, die aus meiner Sicht wirklich besonders bedeutend ist, sodass das aus meiner klinischen Sicht wirklich sehr positiv zu bewerten ist. – Das war es schon.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Borchmann. – Jetzt ist aber Frau Holtkamp dran. – Entschuldigen Sie, dass ich Sie unterbrochen hatte.

Frau Dr. Holtkamp: Kein Problem, danke. – Ich will noch einmal auf die Lebensqualität zu sprechen kommen, die natürlich aus Sicht der Patientenvertretung besonders wichtig ist. Die Vorteile hat Herr Kaskel gerade herausgestellt. Da würde mich interessieren, wie Sie das aus Ihrer klinischen Sicht einschätzen, und ergänzend, wie Sie den Stellenwert des Rückgangs der B-Symptomatik einschätzen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das möchte Herr Borchmann bestimmt beantworten. – Entschuldigung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Borchmann.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHSG): Ich möchte gerne zuerst etwas allgemeiner antworten. Das, was man zum Beispiel mit dem QLQ-C30 messen kann, ist auch die klinische Erfahrung. In der Anwendung profitieren die kranken Patienten – und dazu zählen natürlich auch diejenigen mit B-Symptomen – von dieser Therapie sehr schnell. Das ist ungewöhnlich, und das ist ganz anders bei den soliden Tumoren.

Wir sehen klinische Verbesserungen schon lange, bevor wir überhaupt eine Messung des Tumorsprechens vornehmen, was in der Regel erst nach zwei Monaten passiert. Wir sehen diese Verbesserung in der Klinik nach der Infusion häufig schon nach einer Woche, also wirklich sehr schnell, und dies, wie ich vorhin ausgeführt habe, praktisch ohne relevante Belastung durch die Therapie, wie man sie bei der Chemotherapie ja oft hat: Wenn es nicht Erbrechen ist, dann ist es doch eine Appetitlosigkeit, eine allgemeine Mitgenommenheit. Das fällt bei diesem Wirkprinzip praktisch aus, sodass hierbei sehr schnell klinisch sehr relevante Verbesserungen zu konstatieren sind und die Patienten sehr schnell – ich glaube, das ist ganz, ganz wichtig – trotz der Therapie in einen praktisch normalen Alltag zurückkehren können. Das gilt natürlich auch – jetzt komme ich auf den Kommentar von Frau Holtkamp – für die B-Symptome, die unter dieser Therapie wirklich bei dem Ansprechen dann sehr, sehr schnell verschwinden. Das geschieht dann in der Regel innerhalb weniger Tage, und das erklärt natürlich auch die positiven Ergebnisse bei der Messung der Lebensqualität.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Borchmann. – Bevor ich in der normalen Reihenfolge Frau Dr. Preukschat vom IQWiG und Herrn Blindzellner das Wort gebe, hat sich noch mal dazu direkt zuvor Frau Professor Mauz-Körholz gemeldet. – Bitte schön, Frau Professor Mauz-Körholz.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): Ich würde das, was mein Vorredner Herr Professor Borchmann berichtet hat, gerne ebenfalls ergänzen und auch aus pädiatrischer Sicht bestätigen, dass man, ohne das jetzt sozusagen genau gemessen zu haben, sehen kann, dass die Patienten sich da hervorragend fühlen, vor allen Dingen auch im Vergleich – da hat man immer den direkten Vergleich, zum Beispiel einfach in der Tagesklinik, wo die anderen Kinder mit ihren anderen sehr stark chemotherapiebasierten Therapien sind –, dass da ein eklatanter Vorteil auch für die jungen Patienten besteht: Sie verlieren keine Haare – das muss man einfach mal so sagen –, haben eine deutlich bessere Lebensqualität, müssen nicht auf so viel alles nebenbei achten und haben keine Übelkeit. Hinsichtlich der B-Symptomatik – das konnten wir nicht so gut dokumentieren; sie wurde an nur wenigen Patienten innerhalb der KEYNOTE-051-Studie dokumentiert – ist es vielleicht ein bisschen vage, das anhand einer kleinen Patientenzahl zu sagen. Aber insgesamt kann ich das einfach nur unterstreichen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Professor Mauz-Körholz. – Jetzt kommt aber Frau Dr. Preukschat vom IQWiG dran. – Bitte schön, Frau Dr. Preukschat.

Frau Dr. Preukschat: Danke schön. – Ich habe erstens noch eine kurze Nachfrage zu Daten, die uns dann doch noch für die relevante Teilpopulation der Patienten in der Drittlinie fehlen. Das ist zum einen die Frage – Sie haben die Todesfälle vorhin erwähnt –: Wie verteilen sich denn diese 16 und 27 Todesfälle auf die Teilpopulation, die uns hier in der vorliegenden Bewertung interessiert, also die Patienten in der Drittlinie?

Dann vielleicht noch zu den Nebenwirkungen. Daten zu den immunvermittelten UEs für die relevante Teilpopulation haben Sie ja nachgereicht, zu anderen bekannten Nebenwirkungen von Pembrolizumab, zum Beispiel Pneumonitis. Es liegen uns aber für die relevante Teilpopulation keine Daten vor. Da würde ich gerne noch mal nachfragen, woran das liegt.

Ganz kurz vielleicht auch noch eine Anmerkung zu den B-Symptomen und dieser Operationalisierung Rückgangsrate. Das heißt, B-Symptome liegen zumindest in einem Zeitpunkt im weiteren Studienverlauf nicht vor. Das ist für uns, unbenommen der Probleme, die wir in der Dossierbewertung beschrieben haben, nicht das, was wir uns als eine aussagekräftige Analyse wünschen würden. – Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu Frau Ullraum vom pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Ullraum (MSD): Vielen Dank. – Wir haben in dem Dossier die Ergebnisse für die Gesamtpopulation gezeigt. Wir haben aber auch Subgruppenanalysen nach der Vortherapie durchgeführt, und anhand dieser Ergebnisse kann man zum Beispiel zu relevanten SOC und PT die Ergebnisse für die Drittlinie einsehen. Wie Sie bereits gesagt haben, haben wir für die AEOSI, die unerwünschten Ereignisse von besonderem Interesse, also hier die immunvermittelten unerwünschten Ereignisse, die Ergebnisse für die Drittlinie in der Stellungnahme nachgereicht. Das heißt, sie liegen vor. Insgesamt kann man hier sagen: Es sind keine neuen Ereignisse aufgetreten, die nicht im Einklang mit dem bekannten Sicherheitsprofil stehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist damit Ihre Frage beantwortet, Frau Dr. Preukschat?

Frau Dr. Preukschat: Nein, leider nicht wirklich. Wir hätten uns natürlich gewünscht, auch für die relevante Teilpopulation ein komplettes Bild der spezifischen Nebenwirkungen zu haben. Das bekommen wir anscheinend leider nicht. – Aber so weit ist meine Frage beantwortet, danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay, vielen Dank. – Dann würde ich Herrn Blindzellner vom GKV-Spitzenverband das Wort erteilen. – Bitte.

Herr Blindzellner: Ich weiß nicht, ob Herr Kaiser direkt dazu etwas sagen wollte; er hatte sich gerade noch gemeldet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Kaiser, ist es direkt dazu? – Gerne, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe doch noch eine Nachfrage an Frau Ullraum zu den Nebenwirkungen und auch zu der Mortalität. Die Frage zur Mortalität haben Sie gar nicht beantwortet: Wie verteilen sich die Mortalitätsdaten auf die Teilpopulationen?

Der andere Punkt ist: Ja, Sie haben Subgruppenauswertungen auch zu den Nebenwirkungen vorgelegt, haben solche Subgruppenanalysen aber nur – das entspricht dann durchaus den Dossievorlagen, weil Sie primär die Gesamtpopulation herangezogen haben – für bereits statistisch signifikante Ergebnisse auf Ebene der Gesamtpopulation vorgelegt. Damit haben Sie das natürlich nicht vollständig für die interessierende Population. Einfach deswegen ganz konkret die Nachfrage: Wie sind die Ergebnisse in der interessierenden Teilpopulation a) zur Mortalität und b) zur Pneumonitis?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Herr Dr. Kaskel, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Wie ich in einer meiner früheren Ausführungen schon festgestellt habe, ist die Mortalität noch nicht evaluiert. Diese spezifischen Daten können wir hier nicht beibringen. Wir denken aber, dass das IQWiG hier das abgebildet hat, was sichtbar ist, und erwarten hier keine wesentlichen Änderungen. Deswegen ist aus Sicht von MSD dieses Verfahren final beurteilbar, weil alle für die Bewertung relevanten Daten vorliegen.

Wir haben hinsichtlich der Nebenwirkungen in den Analysen zur Drittlinie, die wir dann noch beigebracht haben, keine Unterschiede im Vergleich zur Gesamtpopulation gesehen. Wir haben die AEOSI auch noch einmal extra dahin gehend analysiert. Das ist das, was wir in der Kürze der Zeit beibringen konnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Hierzu liegt eine Nachfrage von Herrn Kaiser vor. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich muss da doch noch einmal nachfragen oder nachhaken. Sie beschreiben es jetzt ja aus Sicht von MSD; aus Sicht des IQWiG ist das nicht der Fall.

Ich frage mich, ob Sie keinen Zugriff auf die Daten dieser Studie haben. In dieser Studie sind ja Todesfälle erhoben worden. Jeder einzelne Patient, jede einzelne Patientin kann der Teilpopulation zugeordnet werden. Es muss Ihnen möglich sein, Aussagen zu den Todesfällen in der Teilpopulation zu treffen, unabhängig davon, ob Sie das für diesen Datenschnitt geplant hatten oder nicht. Sie kennen ja die Dossievorlagen, dass zu dem jeweiligen Datenschnitt alle für die Nutzenbewertung relevanten Endpunkte auszuwerten sind.

Der zweite Punkt betrifft die Nebenwirkungen. Es hilft nichts, wenn Sie das nur für einen Teil der Endpunkte der Nebenwirkungen auswerten, wenn in der Dossierbewertung beschrieben ist, dass es insgesamt nicht vollständig ist, also Sie diejenigen Dinge auswerten, die aus Ihrer Sicht auszuwerten wären. Damit ist es dann eben nicht vollständig ausgewertet. Vielmehr ist die Frage, wie die Ergebnisse in der relevanten Teilpopulation für die anderen Nebenwirkungen sind, die Sie jetzt im Stellungnahmeverfahren nicht beigebracht haben. Die konkrete Nachfrage gab es eben zur Pneumonitis. Also nochmals die Frage: Wie konkret sind die Daten – die Studie ist ja von Ihnen durchgeführt worden; die Daten müssen Ihnen vorliegen – in der Teilpopulation a) zur Mortalität und b) zur Pneumonitis?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Dazu Herr Dr. Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Uns liegen keine Daten zum Gesamtüberleben vor. Diese Daten haben Sie anhand der Todesfallraten analysiert. Wir sind durch das Studienprotokoll und den wissenschaftlichen Prozess gebunden. Wir haben diese Daten nicht parat.

Dies gesagt habend, haben wir ursprünglich in der Beratung den Hinweis bekommen, dass die Daten der Gesamtpopulation für das Anwendungsgebiet relevant sind. Entsprechend haben wir die Analysen gefahren. Wir haben einen Anteil von unter 20 Prozent hinsichtlich der Zweitlinienbehandlung, sodass wir glauben, dass diese Daten für die Gesamtpopulation aussagekräftig sind.

Hinsichtlich der zusätzlich vom IQWiG geforderten Analysen würde mich auch die Einschätzung der Kliniker interessieren, ob wir hier noch weitere Daten benötigen, um die Gesamtstudie beurteilen zu können. Wenn ich das anregen darf, wäre ich Ihnen sehr dankbar.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Kaiser, ist damit Ihre Nachfrage beantwortet?

Herr Dr. Kaiser: Na ja, ich kann nur sagen: Sie ist natürlich beantwortet, allerdings nicht zufriedenstellend. Ich nehme zur Kenntnis, dass wir offensichtlich mehr Möglichkeiten haben, Daten aus dem Studienbericht auszuwerten, als der Hersteller, der auf die Individualdaten theoretisch zugreifen kann. Das kann ich aber auch nur feststellen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Es gibt eine weitere Nachfrage dazu von Frau Müller. – Bitte schön, Frau Müller von der KBV.

Frau Dr. Müller: Herr Kaiser hat es eben schon adressiert. Ich war auch etwas überrascht, dass Sie sich bei 43 OS-Fällen dazu nicht in der Lage sehen. Sie haben der Auswertung des IQWiG sogar zugestimmt, die sich die Daten selber herausgezogen haben, weil OS für uns in diesem Indikationsgebiet ein relevanter Endpunkt ist, auch wenn die Daten natürlich noch unreif sind, wenn man Folgetherapien de facto mit Cross-over hat usw. Dennoch war ich etwas erstaunt, dass es da nicht möglich ist. Das kann man sogar händisch machen; dazu muss man gar nicht auswerten. Auch wenn das im Studienprotokoll nicht geplant ist, kann es natürlich trotzdem für die Nutzenbewertung relevant sein. Da war ich doch etwas überrascht, muss ich sagen.

Also, es wäre aus unserer Sicht schön, wenn Sie diese Details, die das IQWiG mehrfach nachgefragt hat, eventuell doch nachliefern könnten, auch wenn das nicht so geplant war, weil wir hier in einem anderen Verfahren sind.

Außerdem habe ich noch eine Frage zur Bildung der Teilpopulationen, und zwar an die Fachgesellschaften. Sie haben kritisiert, dass einerseits nach denjenigen Patienten unterschieden wurde, für die BV eine geeignete Umsetzung der Therapie nach ärztlicher Maßgabe ist, und denjenigen, für die das nicht der Fall ist. Andererseits haben wir der zVT auch zugestimmt, worin neben Brentuximab Vedotin, das sicherlich einen besonders hohen Stellenwert hat, besonders bei den Erwachsenen, auch andere Optionen genannt sind. Wenn Sie dazu bitte noch mal etwas ausführen könnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Müller. – Der erste Teil war ja mehr ein Kommentar. Zum zweiten Teil hat sich jetzt Herr Professor Wörmann gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe erst einmal noch eine allgemeine Ansage. Grundsätzlich sind wir immer etwas unglücklich mit nachträglichen Subgruppenbildungen, für die Studien nicht gepowert sind; da ist es schwierig. Wir glauben auch grundsätzlich, dass eine Studie, die multizentrisch international für das Hodgkin-Lymphom durchgeführt wird, so durchgeführt wird, dass alle Patienten, die in diesem Falle für Brentuximab Vedotin randomisiert werden konnten, auch dafür geeignet waren. Jetzt nachträglich Subgruppen zu bilden, finde ich persönlich schwierig.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt ist aber Herr Blindzellner von der GKV-SV dran. – Bitte schön, Herr Blindzellner.

Herr Blindzellner: Vielen Dank. – Ich habe noch eine Frage, die sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die klinischen Sachverständigen bei den Erwachsenen geht. Dies bezieht sich auch ein bisschen auf den Themenkreis Subgruppenanalysen.

Im Bewertungsbericht der Europäischen Arzneimittel-Agentur wird ausgeführt, dass sich bei der Wirksamkeit in beiden Studien – also sowohl in der Studie 204, die die randomisierte war, als auch in der Studie 087 – ein Trend zeigt, der darauf hindeutet, dass die Patientinnen und Patienten, die in europäischen Zentren eingeschlossen wurden, im Gegensatz zu den Patienten, die in nichteuropäischen Studienzentren eingeschlossen waren, von Pembrolizumab eine deutlich geringere Wirksamkeit relativ zu Brentuximab zu erwarten haben. Dieser Effekt zeigt sich sowohl in der randomisierten Studie als auch in der nicht randomisierten Studie 087.

Meine Frage ist, wie Sie sich das erklären – im europäischen Arzneimittelbericht wird insbesondere die Stammzelltransplantation diskutiert; aber auch die Induktionstherapien weichen in europäischen und nicht europäischen Zentren teilweise deutlich voneinander ab – oder ob Sie das für einen Zufallstreffer halten. Meine Frage geht sowohl an die Kliniker als auch an den pU.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Blindzellner. – Wer macht das vom pU? – Frau Ullraum, bitte.

Frau Ullraum (MSD): Danke schön. – Wir haben im Dossier Subgruppenanalysen nach Region durchgeführt, das heißt nach EU versus Ex-EU. Hier sind vereinzelt positive Interaktionstests aufgetreten. Wir sehen hier aber keinerlei Effekte über mehrere Endpunkte hinweg, und wir erklären uns dies aufgrund der Multiplizität. Wir haben hier weit über 300, knapp 400 Subgruppenanalysen durchgeführt. Da ist natürlich auch immer ein Anteil falsch positiver Ergebnisse zu erwarten; aber nichtsdestotrotz gehen wir hier insgesamt nicht von einer Effektmodifikation durch die Region aus.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Wörmann von den Klinikern. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin jetzt mal etwas laut. – Die internationalen Standards für das Hodgkin-Lymphom sind in den letzten Jahrzehnten in Deutschland generiert worden, und zwar sowohl von der deutschen Studiengruppe – das ist Professor Diehl gewesen – als auch von Professor Schellong und den Pädiatern.

Das Niveau der Versorgung scheint uns ungewöhnlich hoch zu sein, und da dürfen wir Sie jetzt auch mal loben. Vieles, was wir in den letzten Jahren auch in der Modifikation gemacht haben, also die, die nicht gut ansprechen, frühzeitig zu identifizieren, sie mittels PET-Untersuchungen intensiver zu behandeln, und die, die gut laufen, nicht so intensiv zu behandeln, um die Toxizität zu vermindern, ist in Deutschland enorm gut gelungen. Mit aller Vorsicht gesagt, glaube ich, dass das Niveau der Behandlung eher höher liegt als in anderen Ländern. Anders gesagt, ist es das, was Frau Professor Mauz-Körholz, glaube ich, eben auch vorsichtig höflich schon angedeutet hat: Die in Deutschland rezidivierenden Hodgkin-Lymphom-Patienten sind die wirklich schwierigen Patienten. Das ist eine besondere Selektion, und das hat mit dem Gesamtniveau der Versorgung zu tun.

Jetzt schieße ich mir selbst ins Bein, weil ich eben gesagt habe, dass Subgruppenanalysen nicht so hilfreich sind. Aber wenn man sich ein bisschen aus dem Fenster lehnt, dann könnte man, glaube ich, solche Punkte in der Richtung interpretieren. Aber weiter möchte ich jetzt auch nicht philosophieren.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt ist Frau Dr. Preukschat vom IQWiG dazu dran.

Frau Dr. Preukschat: Ich hatte vorhin den Eindruck, dass bezüglich der Äußerung von Herrn Wörmann ein Missverständnis bestand, das ich gerne noch ausräumen würde. Bei der Ableitung des Zusatznutzens haben wir die Patienten aufgeteilt nach für Brentuximab geeigneten und nicht für Brentuximab geeigneten Patienten. Das haben wir gemacht, weil das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung die Drittlinie umfasst, also Patienten nach auto-SZT oder Patienten, die nach zwei Vortherapien nicht für eine auto-SZT geeignet sind. Hier gibt es eben andere Therapieoptionen neben Brentuximab. Deshalb haben wir bei der Ableitung des Zusatznutzens diese Teilpopulationen gebildet und dafür dann die vom pU vorgelegten Daten der für Brentuximab geeigneten Patienten herangezogen, weil wir nur für diese Therapieoption Daten haben. Das heißt, das ist hier keine Diskussion über Subgruppenanalysen innerhalb einer Studie, sondern es geht einfach darum, dass das Anwendungsgebiet gemäß Zulassung, über das wir heute reden, eben ein breiteres ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Dr. Preukschat. – Dazu Herr Dr. Kaskel vom pharmazeutischen Unternehmer. – Bitte schön, Herr Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass BV das einzige im Anwendungsgebiet spezifisch zugelassene und evidenzbasiert empfohlene Präparat ist und dass jegliche andere zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie die direkte Vergleichbarkeit sehr infrage gestellt hätte, und auch die Ergebnisse wären nicht so anerkannt worden. Wir sehen daher diese nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens für alle Patienten im Anwendungsgebiet.

Ich möchte auch nochmals betonen, dass für die vorbehandelten Patienten in der Studie KEY-NOTE 204 angenommen werden kann, dass zum Zeitpunkt der Studie tatsächlich Brentuximab Vedotin eine nachvollziehbare Umsetzung der zVT im Sinne einer Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Kaskel. – Darf ich fragen: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Herr Kaskel, ich habe dazu eine Nachfrage. Das ist aus unserer Sicht zunächst einmal unbestritten. So ist ja auch unsere Bewertung, dass wir denken, dass die Studie tatsächlich bei denjenigen durchgeführt worden ist, für die Brentuximab Vedotin die geeignete Therapieoption war. Das ist, glaube ich, gar kein Diskussionsgegenstand.

Wenn Sie allerdings sagen, es sei nur Brentuximab Vedotin, was hier infrage komme, dann stimmt das nicht mit Ihrer Festlegung bzw. dem Befolgen der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA überein; denn der G-BA hat hier mehrere Therapieoptionen beschrieben, die abhängig von der konkreten Situation der Patientin und des Patienten nach ärztlicher Maßgabe eingesetzt werden sollten. Das, was Sie gerade beschrieben haben, würde eigentlich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie Brentuximab Vedotin führen, weil es in dieser Situation der Drittlinientherapie keine anderen Patienten als nur solche gäbe, für die Brentuximab Vedotin infrage kommt.

Deshalb noch einmal meine konkrete Nachfrage: Gibt es solche Patienten nicht, oder sind sie in diese Studie nicht eingeschlossen worden, was ja völlig nachvollziehbar ist, weil Sie als Vergleichstherapie Brentuximab Vedotin eingesetzt haben? Die Folgefrage dazu ist: Wenn es die Patientinnen und Patienten gibt, nach welchen Kriterien lassen sie sich möglicherweise identifizieren? Wie ist vielleicht auch die Patientenzahl in dieser Therapiesituation? Für wie viele kommt dann Brentuximab Vedotin infrage respektive ist es die geeignete Therapie? Und für wie viele Patienten ist das wichtig, ist es die primär angewandte Therapie?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Kaiser. – Dazu nochmals Herr Dr. Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Wenn wir uns das Label von Brentuximab Vedotin anschauen, sehen wir, dass dieses Präparat auch zur sogenannten Rechallenge zugelassen ist. Darin ist eine konkrete Dosierungsempfehlung enthalten. Die Kliniker haben vorhin auch schon erwähnt, dass es durchaus mehrfach angewendet werden kann. Ich kann diese Frage aus unserer Sicht so beantworten, dass wir den Vergleichsarm über Brentuximab Vedotin operationalisiert haben und sicher sind, dass wir hier die beste Therapie für die betroffenen Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm gewählt haben.

Hinsichtlich der anderen Fragen würde ich gerne an die Kliniker verweisen, die ja auch selber bei Studien teilnehmen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu direkt nochmals Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte, da die Kliniker jetzt ohnehin dazu etwas sagen, auch noch einmal präzisieren. Herr Kaiser hat eben die Frage gestellt. Das Anwendungsgebiet ist ja relativ weit; entsprechend wurde auch die zVT festgelegt. Daran, dass Brentuximab Vedotin eine relevante Option ist, besteht meines Erachtens kein Zweifel, auch nicht vonseiten des IQWiG, und dass hier auch nur Brentuximab-Vedotin-spezifisch zugelassen ist, ist auch nicht infrage gestellt worden. Aber das zugelassene Anwendungsgebiet sind Erwachsene sowie Kinder und Jugendliche ab drei Jahren mit rezidivierendem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom nach auto-SZT oder nach mindestens zwei Therapien, wenn eine solche nicht infrage kommt.

Meine Frage bezüglich des Anwendungsgebietes – Herr Kaiser hat es eben für die Erwachsenen gefragt – hätte ich gern auch für die Kinder beantwortet. Ein wie hoher Anteil der Kinder wird nach Ihrer klinischen Erfahrung ungefähr, grob geschätzt – ich weiß, Sie haben dazu wahrscheinlich keine Zahlen – in dieser zugelassenen Population in der Praxis mit Brentuxi-

mab Vedotin behandelt? Ich frage danach, weil wir vorhin auch schon das Thema des Stellenwerts von Brentuximab Vedotin bei Kindern hatten: Wie viele sind es in der kindlichen Population, wie gesagt, nach Versagen einer auto-SZT oder wenn eine solche nicht infrage kommt? Das ist ja wirklich das genaue Anwendungsgebiet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer von den Klinikern beantwortet diese Frage? Vielleicht zunächst Frau Mauz-Körholz für die Kinder.

Frau Prof. Dr. Mauz-Körholz (GPOH): Ich kann das im Prinzip direkt beantworten. Wir würden kein Kind zu diesem Zeitpunkt mit Brentuximab Vedotin allein behandeln. Davon ist ja diese Dauertherapie, die Maintenance-Therapie nach autologer Transplantation, ausgenommen; aber da darf ja kein Rezidiv stattgefunden haben und kein Nichtansprechen. Aber in der exakt erfragten Situation wäre das keine Indikation für Kinder.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Und für die Erwachsenen? Wer macht das? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich weiß nicht, ob Herr Borchmann das machen möchte. Ich glaube, der kritische Punkt ist der, den Herr Borchmann vorhin schon angedeutet hat. Unser Problem ist, dass ein Teil der Patienten mit Vincristin vorbehandelt worden ist und damit schon mit einer Polyneuropathie kommt. Das betrifft vor allem die älteren, bei denen – leider gerade bei den über 60-, 65-Jährigen – die Polyneuropathie oft nicht mehr reversibel ist. Das wäre für uns ein Ausschlussgrund. Zahlen habe ich nicht. – Herr Borchmann, Sie haben wahrscheinlich welche im Kopf.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Borchmann, haben Sie Zahlen? – Sie schütteln mit dem Kopf; also liegen auch keine Zahlen dazu vor.

Herr Prof. Dr. Borchmann (GHS): Nein, mir liegen keine Zahlen dazu vor. Ich glaube, es ist wirklich wichtig, wie Professor Wörmann es gerade gesagt hat, wenn man sich dem nähern möchte, dass man hierbei zwischen den jüngeren und den älteren Patienten unterscheidet, natürlich weil die älteren in der Regel gar keine Hochdosistherapie bekommen haben.

Wir haben bei den jüngeren Patienten – das ist auch schon ein paarmal angedeutet worden – speziell in Deutschland die Situation, dass wir unter den Hochrisikopatienten in der Drittlinie diejenigen selektionieren, die schon alles bekommen haben, sodass für diese Patienten auch gilt, dass sie häufig in der Zweitlinie in der Erhaltung nach der Hochdosistherapie schon Pembrolizumab bekommen haben. Wenn sie daraufhin mit der Erkrankung durchbrechen, dann wäre Brentuximab natürlich keine vernünftige Option. Aber das zu quantifizieren ist nicht möglich; das tut mir leid.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay. Vielen Dank, Herr Professor Borchmann. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit geben, die jetzt über 75 Minuten durchgeführte Diskussion noch einmal zu kommentieren. Wer macht das von Ihnen? – Frau Rettelbach, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Wir bedanken uns für die interessante Diskussion. Ich möchte jetzt zum Abschluss noch einmal drei Dinge betonen.

Erstens zu dem ganzen Themenkomplex zweckmäßige Vergleichstherapie. Wie Herr Kaskel vor Kurzem noch einmal erläutert hat, ist im Anwendungsgebiet Brentuximab Vedotin das einzig spezifisch zugelassene evidenzbasierte Arzneimittel. Wir haben uns gegen den stärksten Komparator verglichen, der für alle Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet aus unserer Sicht eine nachvollziehbare Umsetzung der zVT im Sinne einer individuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes darstellt und ja auch im Gespräch mit dem G-BA vorgegeben wurde.

Der zweite große Themenkomplex drehte sich um den Evidenztransfer. Gott sei Dank ist es so, dass wir nur über wenige Kinder reden, die so schwer erkranken. Wohl wissend, dass es

schwierig ist, genügend Patienten in eine solche Studie einzuschließen, haben wir uns der Verantwortung gestellt und eine klinische Studie bei Kindern durchgeführt. Frau Professor Mauz-Körholz hat am Anfang gesagt, die Biologie und Ätiologie des Tumors ist gleich, der Wirkmechanismus von Pembrolizumab ist sowohl bei den Kindern als auch bei den Erwachsenen identisch, sodass das Vorgehen der EMA zeigt: Die Evidenz für erwachsene Patienten ist auf pädiatrische Patienten übertragbar und stellt die beste Evidenz für dieses Anwendungsgebiet dar. Das führt eben erstmals zu einer Zulassung einer Immuntherapie bei Kindern unter zwölf Jahren; darauf sind wir stolz.

Der dritte Punkt ist das Thema Daten. Die Daten wurden vollständig nach den Vorgaben für ein Dossier und transparent vorgelegt und lassen eine finale Bewertung des Zusatznutzens in beiden Anwendungsgebieten zu. Man kann, glaube ich, mit Fug und Recht sagen, dass Pembrolizumab sowohl für die erwachsenen als auch für die pädiatrischen Patienten mit klassischem Hodgkin-Lymphom in der Drittlinie eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens darstellt. Ich möchte ganz kurz noch die gerade angesprochene Polyneuropathien erwähnen, wo es hier deutliche Vorteile gibt. Dem hat das IQWiG zumindest hinsichtlich der erwachsenen Patienten ebenfalls Rechnung getragen und einen Zusatznutzen ausgesprochen. Wir sehen diesen auch für die pädiatrischen Patienten. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Rettelbach, für diese Stellungnahmen. Sie können sicher sein, dass dies alles jetzt in die Bewertung einfließt.

Ich möchte mich noch einmal ganz herzlich insbesondere bei den Klinikern bedanken, dass sie uns zur Verfügung gestanden haben, und beende damit diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen allen noch einen schönen Tag. Die Sitzung ist für diesen Tagesordnungspunkt geschlossen. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:17 Uhr