



## Mündliche Anhörung

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

**hier: Dostarlimab (D-699)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 25. Oktober 2021

von 11:05 Uhr bis 12:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Dr. Welte

Herr Dr. Hennig

Herr Dr. Kirscher

Herr Dr. Karl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Engelbrecht

Frau Dahlems

Angemeldete Teilnehmende für die **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO):**

Herr Dr. Grabowski

Frau Gehmacher

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Dr. Art

Frau Dr. Schubert

Angemeldete Teilnehmende für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) e. V.:**

Herr Dr. Rasch

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Schönen guten Tag, meine Damen und Herren! Wir sind bereits ein wenig in Verzug. Seien Sie alle herzlich willkommen zur Anhörung zum Wirkstoff Dostarlimab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom. Es geht hier um die Ergebnisse der IQWiG-Nutzenbewertung vom 13. September dieses Jahres. Ich möchte zunächst Herrn Professor Hecken entschuldigen, der kurzfristig einen anderen Termin wahrnehmen muss. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und stellvertretender Vorsitzender des Arzneimittelausschusses.

Zu der Nutzenbewertung haben schriftliche Stellungnahmen eingereicht: GlaxoSmithKline als pU, Eisai, MSD Sharp & Dohme, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie, Geburtshilfe, die DGHO, die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie und der vfa.

Wie immer müssen wir die Anwesenheitsliste feststellen, da wir ein Wortprotokoll führen. Es sollten Herr Dr. Robert Welte, Herr Dr. Hennig, Herr Dr. Kirscher und Herr Dr. Karl von GlaxoSmithKline zugeschaltet sein, von der NOGGO Herr Dr. Grabowski, Frau Professor Lüftner und Herr Professor Wörmann für die DGHO, Herr Dr. Engelbrecht und Frau Dahlems von Eisai, Frau Dr. Art und Frau Dr. Schubert von MSD Sharp sowie Herr Dr. Rasch vom vfa.

Wie immer beginnen wir mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Herr Dr. Welte, bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier Stellung nehmen zu dürfen. Zunächst möchte ich kurz unser Team vorstellen. Herr Dr. Hennig vertritt die Biostatistik, Herr Dr. Karl den Bereich Market Access und Herr Dr. Kirscher die Medizin. Zusammen mit Herrn Kirscher werde ich das Eingangsstatement vortragen. Mein Name ist Robert Welte, ich leite den Bereich Market Access bei GSK.

Zum Produkt: Der PD1-Inhibitor Dostarlimab ist in der EU zugelassen als Immuntherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit rezidivierendem oder fortgeschrittenem Endometriumkarzinom mit Mismatch-Reparatur-Defizienz, kurz dMMR, bzw. hoher Mikrosatelliteninstabilität, kurz MSI-H, das während oder nach einer vorherigen Behandlung mit einer platinbasierten Therapie progredient ist. Es handelt sich hier um eine wichtige Patientengruppe mit weniger als 1.000 Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland, die im Größenbereich einer Orphan-Indikation liegt. Für diese Patientinnen gab es vor der Dostarlimab-Zulassung keine zugelassene zielgerichtete Therapieoption. Als klar wurde, dass die PD1-Inhibition bei Patientinnen mit dMMR funktioniert, hat GSK Dostarlimab schnellstmöglich entwickelt und zugelassen; denn wir wollten den Patientinnen eine wirksame und chemotherapiefreie Behandlungsoption eröffnen. Als Basis diente die einarmige GARNET-Studie.

Um trotzdem einen validen Evidenzkörper für die Nutzenbewertung zu schaffen, hat GSK auf Rat des G-BA möglichst adäquate indirekte Vergleiche durchgeführt. Hierdurch ist es uns gelungen, umfangreiche und belastbare vergleichende Evidenz zu generieren. Vor allem konnten wir ein Register sowie eine randomisierte klinische Studie identifizieren, die sogenannte ZoptEC-Studie, aus der wir den Kontrollarm mit Doxorubicin nutzen konnten. Jeweils konnten wir auf Basis von patientenindividuellen Daten indirekte Vergleiche mit guter Validität rechnen. Insgesamt zeigen diese Analysen statistisch signifikante und klinisch relevante positive Effekte von Dostarlimab für Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen im Vergleich zur zVT. Aufgrund der Größenordnung dieser Effekte ist sichergestellt, dass diese keine Artefakte für die Analyse darstellen, sondern tatsächlich durch Dostarlimab verursacht werden. Zudem wurde mit dem Register sowie Doxorubicin als der am häufigsten eingesetzten zugelassenen Chemotherapie in dieser Behandlungssituation die zVT, das heißt Therapie nach

ärztlicher Maßgabe, gut ausgebildet. – Wäre es in Ordnung, wenn Herr Dr. Kirscher nun auf einige Punkte näher eingeht?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Das ist natürlich in Ordnung. – Bitte schön, Herr Kirscher, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Kirscher (GlaxoSmithKline):** Vielen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte Ihnen den Stellenwert von Dostarlimab in der Zweitlinientherapie des Endometriumkarzinoms darstellen. Patientinnen mit einem Endometriumkarzinom in späten Stadien stehen vor einer herausfordernden Therapiesituation. Die Prognose der Frau ist in dieser Erkrankungssituation mit einer Überlebenszeit von nicht einmal einem Jahr mit den bisher zur Verfügung stehenden Therapieoptionen sehr schlecht. Bis heute gelten laut der aktuellen S3-Leitlinie Platinsalze, Anthrazykline und Taxane als die effektivsten Substanzen im Anwendungsgebiet; jedoch konnte die Überlegenheit eines dieser Chemotherapie-Regime gegenüber Best Supportive Care nicht gezeigt werden. Der therapeutische Bedarf für diese belastete Population ist also nach wie vor sehr hoch, da es bis zur Zulassung von Dostarlimab keine verfügbare zielgerichtete Therapie in dieser Indikation gab. Vor diesem Hintergrund hat GSK entschieden, Dostarlimab schnellstmöglich Frauen mit einem Endometriumkarzinom mit Unterstützung der Zulassungsbehörden zur Verfügung zu stellen. Diese Zulassung basiert auf den klinisch relevanten beobachteten Effekten der einarmigen Studie GARNET. Für die Nutzenbewertung wurden mehrere indirekte Vergleiche mit der GARNET-Studie über alle verfügbaren Datenquellen hinweg durchgeführt.

Gerne möchte ich Ihnen die beobachteten Effekte darstellen. Hier möchte ich insbesondere auf die Vergleiche der GARNET mit den individuellen Patientendaten eingehen, zum einen aus einem englischen Register, in dem die zVT vollständig abgedeckt wird, und zum anderen aus der randomisierten kontrollierten ZoptEC-Studie, die methodisch die belastbarste Evidenz liefert. Diese beiden Vergleiche ergänzen einander und bilden zusammen einen Evidenzkörper, der konsistent den positiven Behandlungseffekt von Dostarlimab unterstreicht. Auch weitere im Dossier vorgelegte indirekte Vergleiche auf Basis aggregierter Daten aus der Literatur bestätigen dies. Im Register wird die Vielzahl von Therapien nach ärztlicher Maßgabe abgebildet und somit die zVT vollständig abgedeckt.

Anhand einer von GSK durchgeführten Kassendatenanalyse lässt sich sagen, dass diese Vielzahl der Therapien im Register die deutsche Versorgungsrealität abbildet. Die durchschnittliche Überlebenszeit der Patientinnen im Register lag mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe bei 10,3 Monaten. In der GARNET-Studie ist mit Dostarlimab das mediane Gesamtüberleben hingegen noch nicht erreicht, weil die Mehrzahl der Patientinnen erfreulicherweise noch am Leben ist. Selbst bei einer konservativen Annahme ist von einer medianen Überlebenszeit von mindestens 18 Monaten unter Dostarlimab auszugehen. Hieraus ergibt sich also ein Überlebensvorteil von mindestens sieben Monaten durch die Therapie mit Dostarlimab.

Von den zugelassenen Chemotherapien wird in dieser Behandlungssituation am häufigsten Doxorubicin eingesetzt. Das belegen sowohl das Register als auch die Kassendatenanalyse. Doxorubicin ist somit ein wesentlicher Bestandteil der zVT-Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Der Vergleich zwischen den Studien GARNET und ZoptEC war anhand der guten Vergleichbarkeit und Verfügbar individueller Patientendaten möglich. Hier konnte eindrucksvoll ein bedeutsamer Vorteil von Dostarlimab in den patientenrelevanten Endpunkten Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen gezeigt werden. Das mediane Gesamtüberleben unter Doxorubicin in der ZoptEC-Studie lag bei elf Monaten. Auch in dieser prognostisch schlechten, lebensbedrohlichen Situation entspricht dies unter Dostarlimab einer Verlängerung um mindestens sieben Monate.

Eine Frage, die sich aus der IQWiG-Bewertung ergeben hat, ist die Rolle des Biomarkers dMMR MSI-H. Zu den Biomarkern möchte ich grundsätzlich zwei Dinge sagen: Der prognostische Wert, dass Frauen mit dMMR MSI-H klassifiziertem Endometriumkarzinom länger leben, ist nicht geklärt. Außer Frage steht jedoch der prädiktive Wert dieses Biomarkers. Durch ihn

können nun Frauen identifiziert werden, die von einer Immuncheckpointinhibitor-Therapie deutlich profitieren. Eine regelhafte Testung dieses Biomarkers ist nun also unbedingt notwendig. Auch in punkto Sicherheit, insbesondere bei schweren unerwünschten Nebenwirkungen, zeigte sich im Vergleich zu Doxorubicin ein signifikanter Vorteil zugunsten von Dostarlimab. Auch die Lebensqualität war unter Dostarlimab auf Basis des EORTC QLQ-C30 in der Zeit bis zur Verschlechterung in der Mehrzahl der Skalen signifikant überlegen. Dies sind zwei wesentliche Punkte, die entscheidend und hochgradig patientenrelevant sind.

Zusammenfassend ist aus Sicht von GSK die Eignung der GARNET-Studie und der durchgeführten indirekten Vergleiche für eine Nutzenbewertung gegeben. Unsere vorgelegten Daten zeigen eindrucksvoll signifikante, eindeutige und konsistente Vorteile für Dostarlimab. Dies ist insbesondere im Gesamtüberleben, bei schweren Nebenwirkungen und in der Lebensqualität zu sehen. Bei Frauen mit stark fortgeschrittenem und vorbehandeltem Endometriumkarzinom bedeutet dies, endlich eine effektive und vergleichsweise verträgliche, zielgerichtete, neue und vor allem chemotherapiefreie Therapieoption mit höchst bedeutsamem Zusatznutzen in dieser herausfordernden Situation zu haben. Wir sehen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren, der Effektgröße nach erheblichen Zusatznutzen von Dostarlimab im Vergleich zur zVT-Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Aus Sicht der Patientinnen ist der Zusatznutzen sicherlich ebenfalls als erheblich einzustufen. – Nun freuen wir uns auf Fragen und die Diskussion.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Kirscher. – Ich habe eine Frage an die Kliniker. Für alle vom pharmazeutischen Unternehmen für den Vergleich mit der Studie GARNET vorgelegten Studien fehlen die Angaben zum dMMR/MSI-H-Status. Deshalb meine Frage: Welchen prognostischen Stellenwert hat aus Ihrer Sicht der dMMR- bzw. MSI-H-Status im vorliegenden Anwendungsgebiet? – Herr Professor Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn sich die anderen noch vorbereiten, kann ich kurz einordnen, worum es für uns hier geht. Wir haben, seit wir über Immuncheckpointinhibitoren diskutieren, immer auch diskutiert, für welche Gruppe von Patienten sie am besten geeignet sind. Wir haben die PD-L1-Expressionen rauf und runter dekliniert, wir haben zuletzt noch diskutiert, ob es auf den Tumorzellen sein sollte oder auf den Immunzellen. In der ersten Arbeit, die sehr prominent publiziert und schon vor über sechs Jahren im *New England Journal* veröffentlicht worden ist, wurde gezeigt, dass Patienten mit einer DSI oder dMMR, also MSI-H-Situation besonders gut auf Immuncheckpointinhibitoren anzusprechen scheinen. In dieser allerersten Studie, damals von Li 2015, waren schon zwei Patientinnen mit Endometriumkarzinom dabei. Also, die ganze Geschichte geht für uns schon über sechs Jahre zurück, wo der Eindruck entsteht, dass hier eine Subgruppe von Patientinnen vielleicht besonders gut reagiert.

In der jetzigen Situation ist für uns die Herausforderung, dass es für mehrere Immuncheckpointinhibitoren Hinweise gibt, dass innerhalb der Endometriumkarzinom-Patientinnen mit dieser Situation MSI-H oder dMMR ein überdurchschnittlich gutes Ansprechen haben könnten. Da gibt es publizierte Daten, unter anderem auch zu Pembrolizumab oder zu Avelumab. Die Situation ist dieselbe, die wir hier schon mal diskutiert haben: Reichen uns diese Daten aus einer Phase-II-Studie? Sie haben gerade Mitte September in einer ähnlichen Situation über das kolorektale Karzinom entscheiden müssen. Beim kolorektalen Karzinom gab es auch schon seit 2015 Daten, dass die Patienten mit dieser Situation, biologischen Situation beim kolorektalen Karzinom ein besonders gutes Ansprechen haben. Die FDA hatte unter anderem dafür schon 2017 eine Zulassung für Pembrolizumab erteilt. In Europa gab es eine große Zurückhaltung, die von Ihnen im September bewertete Studie – randomisierte! – von Immuncheckpointinhibitoren Pembrolizumab gegenüber einer Chemotherapie, und Sie haben aufgrund der randomisierten Studie einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen festgestellt.

Die Schwierigkeit, die wir beim Endometriumkarzinom haben, ist, dass wir diese randomisierte Studie – Herr Zahn, genau, wie Sie es gerade anfragen – mit biologischer Stratifikation für MSI-H-Patienten nicht haben, aber jetzt Daten vorliegen, wo wir sehen, dass die Patientinnen, die auf die Therapie ansprechen, offensichtlich ein sehr gutes progressionsfreies Überleben mit sehr wenigen Rezidiven haben und, wie es aussieht, für die Gruppe ein relativ langes Langzeitüberleben, wobei es mangels der randomisierten Studie etwas schwierig oder eigentlich nicht möglich ist, das wirklich zu quantifizieren. Die Frage, die Sie stellen, ist, welche Prognose die Frauen insgesamt haben, also, ob die sowieso eine gute Prognose hätten. Das würde ich gerne an Herrn Grabowski und Frau Lüftner geben, mit der Frage, ob wir hier einen künstlichen Bias einführen, indem wir nur auf die Frauen schauen, die sowieso schon eine gute Prognose haben. Der Eindruck ist, dass es nicht so ist, aber, ich glaube, die beiden würden sich gut dafür eignen, das zu spezifizieren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Sind Frau Lüftner oder Herr Grabowski bereit, dazu ergänzend Stellung zu nehmen? – Bitte schön, Herr Grabowski.

**Herr Dr. Grabowski (NOGGO):** Sehr gerne. Vielen Dank. – Zu den Vergleichsstudien: Die Bestimmung des MS-Status ist bisher kein Standard gewesen. Von daher ist es wirklich schwierig, eine Vergleichsstudie mit diesen Angaben zu finden, bzw. das ist nicht möglich. Es ist allerdings auch so, dass die MSI-H-Patientinnen – Es ist eher eine durchschnittliche Prognose unter den Patientinnen mit Endometriumkarzinom zu betrachten. Dazu gibt es eine aktuelle Veröffentlichung in einem *Ärzteblatt* 2021, wonach es sich bei dieser Gruppe tatsächlich eher um eine typisch durchschnittliche Endometriumkarzinom-Gruppe handelt. Von daher: Das besondere Ansprechen auf Dostarlimab deutet darauf hin, dass dadurch die Prognose der Patientinnen bzw. eine Verbesserung des PFS erreicht werden kann.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Grabowski. – Frau Professor Lüftner, wollen Sie ergänzend noch Stellung nehmen?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Es ist wirklich alles gesagt. Herr Wörmann hat ausführlich darauf hingewiesen, dass es einen hohen prädiktiven Wert hat. Deshalb testen wir auch ... (akustisch unverständlich) jetzt quasi in den beginnenden klinischen, wenngleich, wie Herr Wörmann darstellte, seit 2015 und früher schon in den entsprechenden akademischen Hintergrund gehen. Also, ich halte es für richtig und für einen hohen prädiktiven Faktor; wir machen das auch. Es ist ein riesiger Schritt für die Patientinnen mit dieser wirklich hochsymptomatischen Erkrankung.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Professor Lüftner. – Es ist jetzt Frau Müller von der KBV dran. Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, auch danke für Ihre Ausführungen an die Fachgesellschaften. – Ich würde da gerne noch mal nachhaken. Professor Wörmann hat sich zu dem prädiktiven Status geäußert. Klar ist, dMMR-MS-Status ist Prädiktor für Ansprechen auf Checkpointinhibitoren; das ist klar. Ich denke, was auch relativ klar ist, dass bezüglich der bisherigen Therapieoptionen, zumindest sieht die Zulassungsbehörde das so, dieser Status keine prädiktive Relevanz hat. Das ist im EPAR so beschrieben. Durch den prädiktiven Value würden wir keine Verzerrung erwarten, weil nur der investigative Arm und nicht das investigative Arzneimittel betroffen wäre.

Die Frage, die Herr Zahn gestellt hat, bezog sich auf den prognostischen Impact. Dazu hatten sie, Herr Dr. Grabowski, kurz etwas gesagt, dass sich die Patienten mit diesen Biomarkern nicht grundsätzlich von anderen unterscheiden würden. Dazu hätte ich gern noch etwas ausführlichere Informationen, weil das der entscheidende Punkt ist. Weil man den Status früher noch nicht erhoben hat und wir in den jetzt vorgelegten beiden Vergleichsstudien, der Registerstudie, der ZoptEC-Studie, die Informationen nicht haben, könnte sich daraus eine mögliche Verzerrung ergeben.

Das IQWiG hat sich die beiden Kohorten in der pivotalen GARNET-Studie angesehen und in den beiden Populationen deutliche Unterschiede in den Krankheitscharakteristika festgestellt, in der Kohorte A mit dMMR MSI-H zwei Drittel endometrioider Typ-I-Karzinome, die meiner Kenntnis nach eine bessere Prognose haben. In der Kohorte II, die diese Biomarker nicht aufwies, 77 Prozent nicht endometrioider Typ-II-Karzinome. Jetzt ist meine Frage, was ein Hinweis darauf sein könnte, dass damit unterschiedliche prognostische Parameter auf histologischer Ebene verbunden sein könnten. Könnten Sie und vielleicht auch der pharmazeutische Unternehmer dazu ausführen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Müller. – Das richtet sich, glaube ich, in erster Linie an Herrn Dr. Grabowski, wenn ich das richtig verstanden habe. Oder wer will von Ihnen, von den Klinikern, dazu Stellung nehmen? – Herr Dr. Grabowski.

**Herr Dr. Grabowski (NOGGO):** Vielen Dank. – Bisher gibt es in den Studien wenig explizite Daten zu dem MSI. Allerdings ist es so, dass die Gruppe anhand der histologischen Charakteristika beschrieben werden kann, um welche Prognose es sich handelt. Die Unterscheidung zwischen Typ I und Typ II beim Endometriumkarzinom ist bisher noch Standard. Allerdings wird sich die Unterscheidung zwischen den Subgruppen des Endometriumkarzinoms in der Zukunft ändern. Es ist schon in den ESCO-Leitlinien bzw. den internationalen Leitlinien sichtbar, dass wir doch eine heterogenere Gruppe haben als nur Typ I und Typ II. Darunter sind die Patientinnen mit der POLE-Mutation, bei denen die Verläufe extrem gut sind. Dann haben wir die MSI-H, die MSI-Lower, und die MSI-H, zumindest anhand der Kenntnisse der aktuellsten Publikation aus dem Kölner Zentrum, die ich erwähnt habe. Die Patienten, die MSI-H sind, unabhängig von denen, die nicht mit Pembrolizumab bzw. mit PD-L1-Inhibitoren behandelt worden sind, haben unter den neuen Subtypen eine durchschnittliche Prognose.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Grabowski. – Für den pU hat sich Herr Dr. Karl gemeldet. Bitte schön, Herr Dr. Karl.

**Herr Dr. Karl (GlaxoSmithKline):** Vielen Dank. – Ich möchte noch zwei Punkte hinzufügen. Als ersten Punkt mit Blick auf Unterschiede in der Histologie zwischen dMMR und MSI-H und MMRp/MSS Patienten. Hier ist zum einen anzumerken, dass alle Vergleiche entsprechend adjustiert worden sind, und zum anderen, dass wir zur Stellungnahme entsprechende Subgruppenanalysen nach endometrioider, nicht endometrioider Histologie durchgeführt und eingereicht haben. Diese zeigen und bestätigen die konsistenten und erheblichen Effekte unter Dostarlimab.

Als zweite Anmerkung bitte noch: Wenn wir in die GARNET-Studie schauen und die Kohorten A1 und A2 miteinander vergleichen, sehen wir, dass das progressionsfreie Überleben in der vorangegangenen platinbasierten Therapie ebenfalls nicht unterschiedlich war. Im Gegenteil: Die Patientinnen mit dMMR MSI-H hatten hier ein PFS von 6,4 Monaten in der vorangegangenen Linie, die Patientinnen mit Suffizienz hatten ein PFS von 8,4 Monaten in der vorgegangenen platinbasierten Therapie. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Karl. – Frau Müller, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Im Wesentlichen ja. Der pU hat auch eine Metaanalyse dazu eingereicht. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas ausführen, also bei dem prognostischen Value von diesen Biomarkern für das Gesamtüberleben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Karl, wollen Sie dazu noch mal Stellung nehmen? – Bitte schön, dann haben Sie das Wort.

**Herr Dr. Karl (GlaxoSmithKline):** Vielen Dank für diesen Punkt. Das ist wahr, wir haben zwei Metaanalysen und eine systematische Übersichtsarbeit eingereicht, auch in der Stellungnahme noch mal darauf hingewiesen. Wir sehen hier keinen konsistenten Zusammenhang zwischen dem Vorliegen von dMMR MSI-H und dem Gesamtüberleben. Dementsprechend ist

auf dieser Basis die Schlussfolgerung zu treffen, dass kein prognostischer Wert in den aktuell verfügbaren Chemotherapien vorliegt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Karl. – Jetzt ist Frau Wieseler vom IQWiG dran. Bitte schön, Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank. – Ich habe zu diesem Thema eine ganze Reihe von Fragen. Vielleicht fange ich mit der Confounder-Identifikation an, die Sie für Ihre indirekten Vergleiche gemacht haben. Sie haben systematisch – und das ist ein wichtiger Schritt, wenn Sie diese indirekten Vergleiche machen wollen – literaturbasiert und dann mit Expertengesprächen Confounder für diese indirekten Vergleiche identifiziert. Da wird der MSI-H-Status von allen fünf befragten Experten und Expertinnen als relevanter Confounder identifiziert. Das passt jetzt nicht mit der Aussage zusammen, dass Sie das nicht für einen relevanten Confounder halten. Das wäre meine erste Frage. Vielleicht könnten Sie dazu Stellung nehmen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Wieseler. – Macht das Herr Dr. Karl wieder, oder wer macht das? – Herr Dr. Karl, bitte schön.

**Herr Dr. Karl (GlaxoSmithKline):** Vielen Dank. – Ich glaube, wir haben die Fachgesellschaften heute zu dem Thema schon gehört, dass der prognostische Wert dann vorliegt, wenn Immuncheckpointinhibitoren zur Verfügung stehen. In Abwesenheit dieser Therapiemöglichkeit, so habe ich die Fachgesellschaft eben verstanden, liegt kein prognostischer Wert vor.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Professor Lüftner, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich glaube, es ist wichtig, zu unterscheiden zwischen prognostisch und prädiktiv, das ist nicht immer so ganz einfach. Ich glaube, einfach zusammengefasst: prognostisch sind diese Patientinnen mit diesen – ich sage einmal – Biomarkern, wenn man ihn nicht ausnutzt, nicht so extrem unterschiedlich, aber er hat eine hohe prädiktive Bedeutung. Das heißt, wenn ich die richtige Medikation dazugebe, dann macht es einen Unterschied im Outcome des Patienten. So hatte es, glaube ich, Herr Wörmann auch so wunderschön versucht. Ich habe jetzt noch mal versucht, es zusammenzufassen, den Unterschied zwischen prognostisch und prädiktiv. Prognostisch an sich nicht, prädiktiv erheblich. So ganz einfach, glaube ich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja, vielen Dank, Frau Professor Lüftner. – Frau Wieseler, Sie sind immer noch dran. Bitte schön.

**Frau Dr. Wieseler:** Richtig. – Also, ich gehe jetzt davon aus, dass Sie in der Diskussion mit den Experten, wenn Sie Confounder für diese indirekten Vergleiche ermitteln, schon klarmachen, ob Sie über prognostische oder prädiktive Dinge reden und wäre jetzt auch davon ausgegangen, dass Ihr Expertenpaneel das unterscheiden kann. Aber dann müssen wir das jetzt hier so stehen lassen. Also, Ihr Expertenpaneel hat das als prognostischen Faktor bezeichnet, für den in der Analyse adjustiert werden muss. Diese Diskrepanz können wir jetzt nicht aufklären und müssen das so stehenlassen.

Mein zweiter Punkt ist die Metaanalyse, die Sie zum prognostischen Wert dieses Biomarkers vorgelegt haben. Dieser systematische Review und diese Metaanalyse weisen genau nicht nach, dass das kein prognostischer Faktor ist. Die Autoren schreiben unter jeder Analyse, dass die sogenannte Nullhypothese nicht abgelehnt werden kann. Also, diese Arbeit ist nicht geeignet, nachzuweisen, dass es sich um einen prognostischen Faktor handelt, aber sie ist genauso nicht geeignet, nachzuweisen, dass es sich nicht um einen prognostischen Faktor handelt. – Wenn wir das vielleicht einfach klarstellen können. Gut.

Dann ist meine dritte Frage – das hat Frau Müller schon kurz angemerkt –: Sie haben in der GARNET-Studie Patienten mit und ohne Mikrosatelliteninstabilität eingeschlossen und diese beiden Populationen auch charakterisiert. Wir hatten in unserem Bericht einen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen beispielhaft dargestellt; das war die Histologie. Es gibt aber noch eine ganze Reihe anderer Faktoren, in denen sich diese Gruppen unterscheiden. Das

fängt an beim ECOG-Status, das fängt an beim VIGO Cancer State und geht weiter über die Histologie, die sich massiv unterscheidet, bis hin zum Grad der Erkrankung bei der Diagnose. Also, Sie haben bei den Patientinnen mit der Defizienz zum Zeitpunkt der Diagnose einen sehr viel geringeren Grad als bei den Patientinnen ohne, was auf ein Therapie-Outcome einen relevanten Einfluss haben kann. Aus diesem Grund halten wir es nach wie vor für notwendig – Wenn wir randomisiert hätten, hätten wir kein Problem. Wir haben aber nicht randomisiert, deshalb müssen wir jetzt diese potenzielle Ungleichheit durch Adjustierung ausgleichen. Das können wir nicht, wenn wir die Informationen zu dem Status nicht haben. Das ist nach wie vor aus unserer Sicht ein hochgradig relevanter Faktor. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Wieseler. – Es hat zunächst Herr Wörmann gemeldet, und dann würde ich Herrn Hennig das Wort erteilen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe mich nicht zu dieser Frage gemeldet, ich hätte gern zu den Confoundern etwas gesagt. Von mir aus können Sie erst die Antwort des pU vorziehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Dann würde ich Herrn Dr. Hennig das Wort erteilen. Bitte schön, Herr Dr. Hennig.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Vielen Dank für die Frage, Frau Wieseler. – Natürlich haben wir uns mit den prognostischen Faktoren und den möglichen Confoundern sehr intensiv beschäftigt und auch den Effekt untersucht, den mögliche – ich sage mal ganz allgemein – Faktoren haben könnten. Zum einen haben wir in der Population, um die es hier geht, die durch die GARNET-Studie abgedeckt ist, die Kohorte A1, haben wir in der Population Subgruppenauswertungen durchgeführt und im Dossier dargestellt, wo es auch um die Frage geht, ob zum Beispiel der ECOG-Status eine effektmodifizierende Wirkung hat. Das konnten wir bei dem indirekten Vergleich, den wir durchgeführt haben, nicht sehen. Das heißt, wir haben bei der untersuchten Subgruppe keinen Effekt gesehen.

Lassen Sie mich auch zum Stellenwert der anderen Faktoren etwas sagen. Wir haben die anderen Faktoren, zu denen uns Daten und die Einschätzung der externen Experten vorlagen, bei der Adjustierung berücksichtigt. Das heißt, wir haben bezüglich ECOG adjustiert, wir haben bezüglich der anderen Faktoren wie zum Beispiel – Die Histologie hatten Sie schon angesprochen. Endometrioid, Alter und viele andere Faktoren haben wir bei der Adjustierung berücksichtigt, sodass wir aufgrund der Daten und der Analysen, die wir durchgeführt haben, ein sehr gutes Verständnis von den Daten haben und auch keinen Eindruck gewinnen konnten, dass dadurch eine Verzerrung hervorgerufen wird, weder durch den ECOG, den Sie am Anfang angesprochen haben, noch durch die anderen genannten.

Ich fasse kurz zusammen: Sowohl durch die Subgruppenanalysen als auch durch die Berücksichtigung der anderen Faktoren sehen wir das aufgrund unserer Daten nicht. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Hennig. – Frau Wieseler, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, das Problem ist nach wie vor: Diese Analyse können Sie nicht machen, weil die Daten nicht da sind. Sie können nicht untersuchen, ob dieser dMMR-Status einen Einfluss auf den Effekt hätte, einfach weil Sie die Daten nicht haben. Das ist die Frage, die im Raum stehenbleibt. Die Qualität der indirekten Vergleiche ist eine andere Fragestellung, die wir vielleicht separat diskutieren sollten. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Wieseler. – Dazu Herr Dr. Welte, bitte. Bitte schön, Herr Welte.

**Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline):** Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. – Ich wollte nur auf eine Sache hinweisen: Wir haben es hier mit wirklich konsistenten Effekten zu tun, und zwar wirklich großen Effekten. Also, wenn Sie sich anschauen: Normalerweise haben diese Frauen in diesem Stadium leider nicht mal ein Jahr zu leben; im Schnitt 11 Monate haben wir

gesehen. In unserer Studie, in der GARNET, sehen wir im Augenblick mindestens 18 Monate. Warum mindestens? Weil zum Glück mehr als die Hälfte der Frauen noch lebt. Also weniger als diese 18 Monate wird es nicht, es wird auf jeden Fall mehr. Dementsprechend haben wir einen Gewinn von 7 Monaten. Das Gleiche sehen Sie auf allen anderen Ebenen. Die Frage, die sich stellt, ist dieser große konsistente Effekt, den wir sehen, und zwar bei Daten, die patientenindividuell sind. Wir haben es hier nicht mit so einem üblichen indirekten Vergleich zu tun, wo wir aggregierte Daten zusammenschmeißen und das IQWiG zu Recht immer sagt: Das ist aber schwierig, wie sollen wir damit umgehen? Sondern nein, wir haben hier patientenindividuelle Daten. Das ist wirklich etwas ganz Besonders, und darüber sind wir total glücklich, dass wir das mit diesen Datenkörpern geschafft haben, einmal ein Register aus England mit 999 Patienten und einmal die GARNET-Studie mit über 100 Patienten, und dann haben wir noch die ZoptEC-Studie, auch mit sehr vielen Patientinnen. Wenn wir das anschauen, bekommen wir diese konsistenten Effekte, große Effekte.

Die Frage ist doch, Frau Wieseler: Ist es wahrscheinlich, dass diese Effekte auf der Basis von dMMR verursacht werden oder nicht? Wenn das wäre, wenn der dMMR-Status einen derart starken Effekt hätte, dann wäre das 100-prozentig in der Vergangenheit herausgefunden worden, und wir würden nicht das sehen, was davor zum Beispiel die Fachgesellschaften gesagt haben, dass in der neuen Studie, die im *Ärzteblatt* veröffentlicht wurde, dass wir im Endeffekt eigentlich eine durchschnittliche Prognose haben, wenn kein PD1 gegeben wird. Das würde man nicht sehen. Dann würde man sagen, nicht die dMMR-Patientinnen sind durchschnittlich, sondern die hätten eine exzellente Prognose, um auch nur annähernd das zu erklären, was wir hier sehen. Und was wir sehen – und ich glaube, das ist auch wichtig –: Wir sind in einem Gebiet, in einem Umfeld, das ist nichts Neues. Das ist die PD1-Inhibition; und zum Glück gibt es diese und zum Glück nicht nur in diesem Indikationsgebiet, sondern auch in anderen. Somit ist es gut erforscht, gut untersucht. Was wir sehen, ist etwas, was absolut im Rahmen dessen ist, was wir in anderen auch sehen, angefangen vom Mode of Action über die Nebenwirkungen etc.

Deshalb aus meiner Sicht – das ist natürlich nur eine Annahme –: Wenn ich darauf schaue, sage ich: Eigentlich haben wir einen echt guten Evidenzkörper. Von diesem guten Evidenzkörper hätten wir vor eineinhalb Jahren nicht zu träumen gewagt. Ganz ehrlich: Wir sind damals zum G-BA zu einer frühen Beratung gegangen, haben bei der frühen Beratung gefragt: Wie sehen Sie das? Wie schätzen Sie das ein? Wir haben eine einarmige Studie, und wir hatten eigentlich gedacht: Wahrscheinlich bekommen wir zu hören, oh je, damit können wir aber nicht viel machen. Wir wurden ermuntert: Nein, schaut doch, wir haben hier einen hohen medizinischen Bedarf. Schaut, ob ihr nicht gute indirekte Vergleiche finden könnt. Das, was wir jetzt haben – wie gesagt, eine Registerstudie, die perfekt die zVT abdeckt, und den Doxorubicinarm aus einer Studie. Etwas Besseres hatten wir uns nie erhofft. Der Effekt ist groß und aus unserer Sicht so robust, dass der dMMR-Status nie und nimmer diesen Effekt erklären kann. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Welte. – Frau Wieseler noch mal dazu. Bitte schön, Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank, Herr Welte. – Es ist richtig und das möchte ich unbedingt anerkennen, dass Ihre Bemühungen um diesen indirekten Vergleich auf Basis von individuellen Patientendaten ein wichtiger Schritt ist, der durchaus nicht von allen pharmazeutischen Unternehmen gegangen wird. Das möchte ich durchaus anerkennen. Dadurch, dass diese Daten vorliegen, sehen wir sehr im Detail, welche Probleme auftauchen. Das sehen wir alles nicht, wenn wir einfach so ein MAIC mit aggregierten Daten bekommen. Das ist eine vollkommene Blackbox. Da bekommen wir irgendeinen Effekt und sehen nicht genau, wie die Faktoren in den Populationen verteilt sind. Da haben wir durch Ihre IPD-basierten indirekten Vergleiche mehr Informationen.

Natürlich kann ich irgendwie nachvollziehen, dass man aus dem Therapieerfolg, den diese einarmige Studie zeigt, sehr gerne die Annahme ableiten möchte, dass das ein relevanter Zusatznutzen für die Patientinnen ist. Ich meine, wir sind in der Pflicht, denke ich, berechtigt und gut begründet, dass wir versuchen müssen, das an den Daten festzumachen. Da haben wir diese zwei Optionen. Wir sagen entweder: Der Effekt ist so riesengroß, dass wir auf eine Adjustierung verzichten können; so groß ist der Effekt im Vergleich zu den Komparatordaten nicht, die wir haben. Oder wir gehen in einen indirekten Vergleich und haben dann diese wahnsinnigen Ansprüche an den Datenkörper, damit man das richtig machen kann. Ich bin nach wie vor erstaunt, dass immer diese sogenannte Real World als einfacher Weg angesehen wird. Wir sehen in diesem Beispiel wieder, wie schwierig es ist, da tatsächlich zu einer aussagekräftigen Analyse zu kommen.

Sie sagen jetzt: Wir haben für sehr viele Faktoren adjustiert, und trotzdem kommt ein positives Ergebnis heraus. Das kann nicht mehr alleine an der Mikrosatelliteninstabilität liegen. Ehrlich gesagt, ich weiß das nicht. Ihre Effekte sind, wie gesagt, nicht so groß, dass die nicht grundsätzlich noch verzerrt sein könnten. Darüber hinaus ist in jedem – Sie legen verschiedene Propensity-Score-Modelle vor, wo Sie in keinem für alle Faktoren adjustieren, sondern verschiedene Kombinationen von Faktoren in die Adjustierung nehmen, und in jedem dieser Modelle enden Sie mit einer unbalancierten Population für einzelne Faktoren. In dieser Situation muss ich sagen: Ich weiß nicht, ob diese Effekte Bestand hätten, wenn wir insgesamt eine balancierte Population hätten. Ich glaube, das ist einfach offen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Wieseler. – Dazu Herr Dr. Welte noch mal. Bitte schön, Herr Dr. Welte.

**Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline):** Frau Wieseler, Sie haben gerade dargelegt, dass Sie immer diese Frage haben bzw. die Entscheidung treffen müssen: Ist es evidenzbasiert genug oder nicht? Das verstehe ich absolut. Ich bin völlig bei Ihnen. Wir haben uns hier auch von einem anderen Stern leiten lassen, und das war der Stern, dass wir gesagt haben: Diese Frauen brauchen diese Therapieoption. Es kann nicht sein, dass es so weitergeht. Wir haben wirklich lange mit uns im Unternehmen gerungen und überlegt: Gehen wir den Weg oder nicht? Er ist unfassbar beschwerlich; eine einarmige Studie, und natürlich kann man damit wirklich die Evidenz bekommen. Ich denke, wo wir jetzt sind, ist ein Glücksfall. Wir haben wirklich sehr gute Daten erheben können. Deshalb haben wir aus meiner Sicht einen guten Evidenzkörper. Ich glaube, wir sind dazwischen, was Sie dargelegt haben. Wir haben zwar nicht den dramatischen Effekt; noch nicht, weil es davon abhängt, wie lange die Frauen leben. Wie gesagt, zum Glück lebt noch mehr als die Hälfte in der GARNET-Studie. Wir haben jetzt schon nicht mehr ein elfmonatiges, sondern ein 18-monatiges Überleben. Von daher: Es kann noch dramatisch werden.

Zweitens ist es so: Sie hatten gemeint, entweder, man hat einen dramatischen Effekt, oder man hat richtig gute Daten. Wie gesagt, ich glaube, wir sind dazwischen. Wir haben nicht richtig gute Daten, aber wir haben gute Daten. Wir haben patientenindividuelle Daten. Wir können sehr viele Sachen rechnen, die man oftmals nicht rechnen kann. Von daher: Wir haben gute Daten, und wir haben doch wirklich einen großen Effekt, und zwar nicht nur hinsichtlich des Gesamtüberlebens, sondern das sehen Sie auch, ob es das PFS ist, ob es das Ansprechen ist, die Hazard Ratios waren immer statistisch signifikant zugunsten von Dostarlimab. Das Gleiche ist die Morbidität, ob es die Lebensqualität ist, und selbst bei Nebenwirkungen. Ich glaube, das ist ein guter Evidenzkörper. – Wenn Sie erlauben, würde ich gerne an Herrn Hennig, den Herrn unserer Zahlen, weitergeben, damit er noch ein paar Zahlen einwerfen kann, um dem etwas mehr Fleisch zu geben. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Selbstverständlich, Herr Hennig, das machen Sie mal. Bitte schön.

**Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline):** Vielen Dank für die charmante Überleitung. – Natürlich haben Sie insofern recht, Frau Wieseler, dass wir jetzt nicht in so einer perfekten Situation sind, wie wir sie uns im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie wünschen würden. Wir haben aber, wie Herr Welte schon sagte, wirklich jeden einzelnen Stein umgedreht, um zu schauen: Was gibt es noch für Evidenz, und wie können wir sie auswerten? Sie haben schon darauf hingewiesen, dass wir unterschiedliche Faktoren untersucht haben, den Einfluss in unterschiedlichen Szenarien. Für uns war das gerade der Versuch, uns möglichst der Wahrheit zu nähern, indem wir unterschiedliche Szenarien betrachten. In dem einem Szenarium haben wir bei dem konkreten Vergleich, bei der ZoptEC-Studie, eine ganze Vielzahl von Faktoren berücksichtigt: Alter, Ethnizität, ECOG-Status, Histologie und weitere und haben dann in anderen indirekten Vergleichen mit den Registerdaten andere Konstellationen untersucht, um die Robustheit so solide wie möglich zu untersuchen. Weil wir bei all diesen diversen Szenarien, die wir dargestellt haben – drei Szenarien haben wir für die Registerauswertung durchgeführt –, im Wesentlichen sehr ähnliche und konsistente Ergebnisse gesehen haben, haben wir ein sehr großes Vertrauen in die Belastbarkeit der Daten, weil wir nie völlig andere Ergebnisse gesehen haben. Wir haben immer diese Effekte in der Größenordnung von circa sieben Monaten Überlebensvorteil gesehen, mindestens sieben Monate, und dementsprechend haben wir wirklich alles getan, was man tun kann, um die Robustheit der Daten in unterschiedlichen Szenarien zu überprüfen. Ich glaube, das ist uns wirklich gut gelungen, weil wir diese Robustheit sehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Dr. Kirscher wollte sich auch noch dazu äußern. Bitte schön, Herr Dr. Kirscher.

**Herr Dr. Kirscher (GlaxoSmithKline):** Ganz herzlichen Dank für die Zahlen dazu. Ich denke, es ist wichtig, was Herr Professor Wörmann eingangs erwähnt hat: Wir sind in einem Bereich, in dem schon seit Jahren bekannt ist, dass dMMR ein starker prädiktiver Faktor für die Immuncheckpointinhibitor-Therapie ist. GSK ist nun die erste Firma, die diesen Weg für diese kleine, aber wichtige Population geht, für die bisher überhaupt kein therapeutischer Standard existiert hat, die wirklich mit einer Vielzahl von unterschiedlichen Optionen behandelt wurde, was wir auch in den Kassendatenanalyse sehen. An der Stelle ist es, glaube ich, wichtig, zu verstehen, dass wir jetzt auch beim Endometriumkarzinom in einem Zeitalter leben, indem Immuncheckpoint-Therapie der Standard ist. Es wäre also kaum noch möglich, diese Daten entsprechend zu erheben, ohne Patienten unterzuthrapieren, die diese Biomarkerpositivität haben. Herr Grabowski hat es eingangs gesagt: In der Historie hat die Erhebung des Biomarkers im Endometriumkarzinom keinen Einfluss auf die Therapieentscheidung gehabt, weil es keine prädiktive Rolle für die angewendeten Chemotherapien hatte. Von daher habe ich Verständnis für die Kritikpunkte, andererseits ist es, denke ich, wichtig, zu verstehen, dass es hier für die Patienten ein enormer Vorteil ist, nun durch den Biomarker identifiziert und entsprechend zielerichtet therapiert zu werden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Wieseler noch mal. Dann würde ich gerne wieder in den Bereich der Wortmeldungen zurückkehren. Bitte schön, Frau Wieseler noch mal.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank, Herr Kirscher. – Ich sehe Ihr Problem. Es ist nur so, dass es unser Bemühen ist, das quantitativ im Vergleich zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu beschreiben. Da haben Sie in den Populationen, die Sie Ihrer einarmigen Studie gegenüberstellen, beide Ausprägungen dieser Mikrosatellitenstabilität oder -instabilität drin und damit verbunden oder auch unabhängig damit weitere Unterschiede, was das Grading und die Histologie angeht, sodass für uns unklar bleibt, ob der gesamte Effekt oder welcher Anteil des Effekts, den wir sehen, auf diesen Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen zurückgeht. Das ist das Problem, das wir haben. Wir können jetzt auch nicht sagen, weil wir das nicht lösen können, können wir das ignorieren. Das ist nicht möglich.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Jetzt in der Reihenfolge Herr Professor Wörmann, Frau Groß vom GKV-Spitzenverband und Frau Müller von der KBV. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich hatte mich eigentlich vor 20 Minuten gemeldet. Da ging es um die Frage der Confounder und der Experten, die dazu befragt worden waren, mit der Frage, ob die Mikrosatelliteninstabilität ein Confounder ist. Frau Wieseler, ich glaube, da war vielleicht – – Ich will jetzt nicht den Eindruck machen, dass das damals alles blöde oder besonders kluge Experten waren. Der Punkt ist, dass bisher MSI-H kein Standard war. Das heißt, es gab bisher keinerlei Daten, die uns dazu gebracht haben, zu sagen: Es muss bei den Endometriumkarzinom-Patientinnen histopathologisch oder in der Molekularbiologie dieser Status bestimmt werden, weil wir bisher keine Daten hatten, weder von prognostischer noch prädiktiver Bedeutung. Insofern, glaube ich, ist es wichtig, festzuhalten: Es ist eine neue Situation.

Ja, ich glaube, für uns auf der klinischen Seite steht auch im Hintergrund, dass mit allen Erfahrungen, die wir haben, entweder bei der Wiederholung der bisherigen Chemotherapie oder der Gabe von Anthrazyklinen die Prognose miserabel ist. Insofern ist von klinischer Seite immer noch der Empathiefaktor drin, dass alles, was solche Daten jetzt generiert, in diesem Falle die Checkpointinhibitoren, erst mal höchst attraktiv ist. Wir müssen betonen, der Analogieschluss ist schon sehr relevant, weil wir dieselbe Lerngruppe wie beim kolorektalen Karzinom gemacht haben. Die Kassen wissen, dass es in der Zwischenzeit enorm viele Anträge für den Einsatz von Immuncheckpointinhibitoren bei Patienten mit kolorektalem Karzinom gab, weil wir die Daten aus den Phase-I/II-Studien hatten, sehr ernst genommen und oft Anträge positiv bewertet gestellt haben, dass man schon vor der Phase-III-Studie die Immuncheckpointinhibitoren bei diesen Patienten einsetzen durfte, also kolorektal plus MSI-H. Diesen Analogieschluss, ja, den machen wir jetzt auch beim Endometriumkarzinom: schlechte Ausgangssituation, schlechte Prognose und eine Chance, dass die Patienten jetzt auf ein Plateau kommen. Das bleibt dabei, das ist auch für uns keine Frage. In der Leitliniendiskussion haben wir es gerade aktuell durchgeführt gehabt. Es bleibt diese Unsicherheit der Quantifizierung, allerdings wird in den klinischen Leitlinien in den nächsten sechs bis zwölf Monaten durchgehend eine Empfehlung für Immuncheckpointinhibitoren für diese spezifische Subgruppe der Frauen mit Endometriumkarzinom enthalten sein.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Wörmann. – Frau Lüftner, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich kann mich dem nur anschließen. Um es aus der anderen Perspektive zu hören ... (akustisch unverständlich) zu unterlassen. Diese Patientinnen sind so krank, haben meistens eine solche Symptomatik. Das Unterlassen einer Testung und das Unterlassen einer entsprechenden Checkpointinhibitor-Therapie sind für mich ethisch absolut nicht mehr tragbar, weil ich gottfroh bin, wenn ich diesen Frauen überhaupt irgendetwas anbieten kann. Das heißt, es ist ein methodisches Problem, das ich sehr schätze und auch verstehe, aber klinisch ist das nicht mehr anders umsetzbar. Das kann ich nicht machen. Das will ich einfach nur noch mal sagen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Professor Lüftner. – Jetzt Frau Groß vom GKV-Spitzenverband. Bitte schön, Frau Groß.

**Frau Groß:** Vielen Dank. – Ich hätte noch eine Frage zu dem Komplex des Stellenwerts der in der Chemotherapie eingesetzten Wirkstoffe. Die klinischen Stellungnehmer hatten darauf hingewiesen, dass die beste Wirkung von einer Platintaxantherapie zu erwarten sei. Da wollte ich nachfragen, ob Sie zwischen den verschiedenen Therapieoptionen Unterschiede sehen, auch im Hinblick auf Doxorubicin, dass es da Unterschiede gibt, die gegebenenfalls zu der Bevorzugung führen würden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Groß. – Dazu hat sich Herr Wörmann gemeldet, dann Frau Lüftner. Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe vielleicht eben zu schnell geredet. Platintaxan nur für Frauen, die beim ersten Mal gut angesprochen haben. Also, wer eine Remission hat und eine relativ lange Remission hatte, bei dem darf das wiederholt werden, absolut kein Standard, wirklich nur für die kleine selektionierte Gruppe, und das sind nicht so viele. Für die anderen wären Anthrazykline korrekt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich kann mich dem anschließen. Der Punkt ist nur: All diese Therapien, Reinduktion und auch eine Gabe von Doxorubicin sind etablierte Therapien. Aus klinischer Perspektive – und da bin ich für die Frage sehr dankbar – bleiben es trotzdem Behelfstherapien. Sie sind schlecht genug, sie addieren an vorbestehender Toxizität gern auf. Deshalb bin ich froh, wenn ich eine andere Therapieoption mit einem hohen prädiktiven Marker habe und die zusätzlich nicht auf eine vorbestehende Toxizität aufdockt. So habe ich Ihre Frage verstanden; aus der klinischen Perspektive.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Lüftner. – Frau Groß, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Groß:** Ja, danke, die Frage ist beantwortet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Dann hat Frau Müller von der KBV das Wort, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Das geht jetzt eigentlich in eine ähnliche Richtung wie die Frage von Frau Groß. Wir haben zum Evidenzkörper ausführlich diskutiert, haben vom pU gehört, dass sie aufgrund des großen Medical Needs in dem Anwendungsgebiet eine frühe Zulassung mit einer einarmigen Studie angestrebt haben. Wir wissen alle, mit der RCT hätten wir die Probleme nicht, haben aber gehört, dass der jetzige Therapiestandard für diese molekularbiologische Subgruppe, wenn ich die Fachgesellschaften richtig verstanden habe, klar die Checkpointinhibitoren sind. Das heißt, man könnte jetzt auch keine RCT mehr durchführen. Jetzt ist meine Frage an die Fachgesellschaften: Sie haben bereits gesagt, Herr Professor Wörmann, dass das Ansprechen bei den bisherigen Therapieoptionen bei der Chemotherapie miserabel gewesen wäre. Könnten Sie aus Ihrer klinischen Erfahrung noch etwas zu den Nebenwirkungen bei Checkpointinhibitoren im Vergleich zu den bisherigen Optionen sagen?

Dann habe ich eine zweite Frage, die auch die Komparatoren oder die zVT betrifft. Welche Relevanz haben die in Deutschland zumindest angewendeten Checkpointinhibitoren Pembrolizumab – Sie haben, glaube ich, auch Avelumab erwähnt, Professor Wörmann – in der Praxis jetzt schon? Sie hatten in Ihrer Stellungnahme die endokrine Therapie mit Tamoxifen und die Therapie mit Paclitaxel erwähnt. Welche Rollen spielen die, nicht im Rahmen einer Platinretherapie, sondern ansonsten?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Müller. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank, dass das nur vier Fragen sind. – Dann fange ich vorne an. Ich habe gesagt, die Therapiechancen sind miserabel. Der Punkt sind die Kurven, und das sehen Sie auch in den Vergleichskurven. Patientinnen mit Anthrazyklin haben relativ niedrige Ansprechraten. Wichtig ist aber: Es gibt so gut wie kein Plateau in der Kurve, und wenn, dann ist es sehr niedrig. Das Besondere, wenn Sie die Immuncheckpointinhibitoren anschauen – und da ist es beim Endometriumkarzinom sehr ähnlich wie für die anderen Tumoren –: Die, die ansprechen, haben fast ein Plateau mit sehr wenigen Rezidiven, in diesem Fall aber in den Kurven auch nach acht Monaten relativ wenige Rezidive, was ein wenig zum Gesamtmuster der Immuncheckpointinhibitoren passt. Die, die eine Sensitivität haben, sprechen offensichtlich für längere Zeit darauf an. Das ist ein Verlauf, den wir von den anderen Tumoren überhaupt nicht kennen. Das ist, glaube ich, der wichtige Punkt. Wenn Sie sich die Kurve anschauen, dann liegt das Plateau für das PFS relativ hoch, sogar etwas höher als die Remissionsrate. Also die, die formal keine partielle Remission haben, scheinen davon zu profitieren,

weil sie offensichtlich zumindest eine Stabilisierung des Krankheitsverlaufes haben. Das ist das, was ich hier so besonders hervorgehoben hatte.

Der Punkt, den sie machten, waren noch die Immuncheckpointinhibitor-Nebenwirkungen. Das ist das übliche Profil. Auch wenn es in diesem Falle das erste Verfahren für Dostarlimab ist, scheint das Muster exakt dem zu entsprechen, was wir von anderen PD1-Inhibitoren haben. Ich sehe keine abweichenden Nebenwirkungen. Insofern ist es, glaube ich, übertragbar. Die üblichen Nebenwirkungen der Anthrazyklintherapie haben wir schon oft genug diskutiert: Haarausfall, Neutropenie, Übelkeit, Paravasate. Das ist also eine relativ toxische Therapie, und da ist das Muster eben völlig anders als bei den Immuncheckpointinhibitoren.

Aber ich weise noch mal ausdrücklich darauf hin, dass wir gerade bei den Patientinnen, die länger behandelt werden müssen, inzwischen ein sehr differenziertes Management der Nebenwirkungen haben. Das ist eine Lernkurve, die wir gerade mit den gynäkologischen Onkologen zusammen haben. Die Dermatoonkologen sind die frühesten gewesen. Aber das haben wir inzwischen in den Leitlinien etabliert. Ganz ausdrücklich: Es ist keine Therapie Light, nicht nur wegen der Kosten. Das ist nicht Therapie Light, sondern die Nebenwirkungen, gerade was Hypothyreose angeht, im schlechten Fall Pneumonitis, so etwas ist absolut ernstzunehmen, müssen ganz eng überwacht werden. Die kleine Gruppe der Patientinnen, die wir in unserer Stellungnahme noch aufgeführt haben, waren die endokrin positiven, das ist eine sehr kleine Gruppe, für die eine endokrine Therapie infrage kommt. Das ist ernstzunehmen, weil wir damit auf jeden Fall eine Option haben, die genommen werden sollte, bevor man in aufwendigere Therapien hineingeht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Professor Lüftner, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich nehme die letzte der kleinen vier Fragen an Herrn Wörmann kurz auf, nämlich die der endokrinen Therapie. Hier wurde das Tamoxifen genannt. Das ist nur eine Option. Alle endokrinen Therapieformen inklusive Kombinationstherapie sind in irgendwelchen mehr oder weniger großen Untersuchungen oder Studien, sogar in der Kombination mit CDK46-Inhibitoren untersucht. Da gibt es keine Zulassung für keine der Substanzen. Es gibt keine sichere stabile Korrelation zur Expression des Östrogenrezeptors, außer er ist sehr hoch, und es ist immerhin eine Idee, gerade für Patientinnen, die entweder eine geringe Tumormasse haben oder mit gar nichts mehr richtig behandelt werden können. Aber es ist auch hier eine Behelfstherapie. Wir müssen uns schützen und unsere Patientinnen davor schützen, indem wir Klein-klein und Schlecht-schlecht irgendwie zusammenwerfen zwischen jetzt mal richtig gut, auch wenn ich die methodischen Aspekte weiterhin respektiere. Wir haben keine Signale, dass irgendwelche Nebenwirkungen bei Checkpointinhibitoren bei der Population anders wären, und das Plateau, von Herrn Wörmann vielfach geschildert, ist genau der entscheidende Punkt für diese Patientinnen. Wir haben einfach ein paar Patientinnen, die wir einem Langzeiteffekt zuführen können. Das ist unfassbar wertvoll.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Professor Lüftner. – Ich stelle die Frage: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Ich stelle fest: Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer – wahrscheinlich sind Sie das, Herr Dr. Welte – das Wort für die Zusammenfassung dieser guten Stunde Diskussion. Sie haben das Wort. Bitte schön.

**Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die intensiv geführte Diskussion. Ich denke, wir haben sehr ausführlich, intensiv und von allen Ecken und Seiten den Evidenzkörper beleuchtet. Was wir sehen, ist: Der Evidenzkörper ist kein RCT. Das haben wir nicht. Wir haben aber eine sehr gute Ausgangsbasis für einen indirekten Vergleich, weil wir eine große Registerstudie haben und zusätzlich einen Arm aus dem RCT, beides mit patientenindividuellen Daten, beides Mal gegen die GARNET-Studie gerechnet, und beide Male konnten wir sehen, dass wir statistisch signifikante und klinisch relevante positive Effekte von Dostarlimab auf Mortalität, Morbidität,

Lebensqualität und Nebenwirkungen sehen. Das ist wirklich, denke ich, etwas ganz Besonderes. Der Evidenzkörper ist nicht perfekt, aber er ist so gut, dass, wie wir von Frau Professor Lüftner und auch von Frau Müller gehört haben, eigentlich ein RCT jetzt nicht mehr durchführbar ist, weil es nicht ethisch wäre, dass man sagt: Wir schauen einmal, welchen Einfluss der dMMR-Status hat. Die einen haben leider Pech, die bekommen keinen Checkpointinhibitor. Es ist absolut meine Überzeugung und die Überzeugung unserer Firma, dass wir hier ein RCT nicht mehr machen können, weil wir jetzt in einer Situation sind, dass eindeutig die Daten für sich soweit sprechen, dass man den Frauen einen Checkpointinhibitor geben muss. Darüber sind wir total glücklich, weil das für die Frauen ganz wichtig ist. Sie haben endlich eine erste zugelassene zielgerichtete Therapieoption, und sie bekommen mindestens sieben Monate mehr Lebenszeit – ohne sehr belastende Chemotherapie und somit eine deutlich bessere Lebensqualität. Das spricht doch für sich, gerade bei dieser Erkrankung.

In diesem Sinne hoffe ich, dass uns der G-BA folgt und einen Zusatznutzen für Dostarlimab sieht. Ich möchte mich ganz herzlich bei Ihnen allen bedanken und Ihnen eine erholsame Mittagspause wünschen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Welte. Die Mittagspause haben wir leider noch nicht, wir haben gleich noch eine Anhörung vor der Mittagspause. Wie immer werden wir alles, was hier diskutiert wurde, in die weitere Diskussion einfließen lassen. Ich möchte mich bei Ihnen ganz herzlich bedanken, insbesondere bei den Klinikern, für die ausführlichen Ausführungen, die Sie gemacht haben, und wünsche Ihnen allen noch einen guten Tag. Die Anhörung ist beendet. – Die nächste Anhörung findet in drei Minuten statt. Ich bitte alle, die weiter dabei sind, sich unmittelbar einzuwählen. – Vielen Dank. Die Anhörung ist beendet. Auf Wiedersehen! Tschüss!

Schluss der Anhörung: 12:10 Uhr