

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff: Pembrolizumab (D-751)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 28. März 2022

von 11:02 Uhr bis 11:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Steck
Frau Dr. Pointner
Herr Dr. Kruger
Frau Rettelbach

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Möhler

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

Herr Dr. Schwaderer
Herr Dr. Buhck

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

Frau Lieb
Herr Mathes

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Herr Bauer
Frau Fischer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Gräsel
Frau Schuh

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Erneut herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Pembrolizumab die zweite für heute, jetzt neues Anwendungsgebiet Erstlinienbehandlung des Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Februar 2022, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme, als weitere pharmazeutische Unternehmer Bristol-Myers Squibb, Daiichi Sankyo, Novartis und Roche sowie als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in einer gemeinsamen Stellungnahme und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müsste als einzige Verbleibende von eben Frau Rettelbach da sein, dann Frau Dr. Steck, Frau Dr. Pointner und Herr Dr. Kruger. Herr Wörmann müsste für die DGHO anwesend sein, ja, und Herr Professor Möhler für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, dann Herr Dr. Schwaderer und Herr Dr. Buhck von Roche, Frau Lieb von Bristol – fehlt – und Herr Mathes von Bristol, Herr Bauer und Frau Fischer von Daiichi, Herr Dr. Gräsel und Frau Schuh von Novartis und Herr Bussilliat vom vfa. Ist jemand nicht aufgerufen worden? – Das ist erkennbar nicht der Fall. – Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht einzuführen. Machen Sie das wieder, Frau Rettelbach?

Frau Rettelbach (MSD): Das würde ich wieder übernehmen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, noch einmal auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können. Ich möchte meine Kolleginnen vorstellen: Das ist zum einen Frau Pointner von HTA, die das Dossier erstellt hat, dann Frau Steck, Market Access, unter anderem für den Bereich Karzinome des Verdauungstraktes zuständig, und Herr Kruger ist unser Kollege von Medical Affairs, der ebenfalls unter anderem für diesen Bereich zuständig ist. Für diejenigen, die heute bei der ersten Anhörung nicht dabei waren: Mein Name ist Anja Rettelbach, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Pembrolizumab ist zugelassen in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms oder des HER2-negativen Adenokarzinoms des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren. Beim Ösophaguskarzinom unterscheidet man die Gewebetypen Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom. Sie sind durch einen aggressiven klinischen Verlauf und eine ungünstige Prognose gekennzeichnet. Für den Großteil dieser Patienten steht bislang keine zielgerichtete Therapie zur Verfügung.

Der Zulassung sowie der Nutzenbewertung liegt die KEYNOTE 590 zugrunde, in die Patienten mit Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus und Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs eingeschlossen waren. In dieser Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Placebo und Chemotherapie untersucht, und die Ergebnisse dieser Studie sind überzeugend; denn das Gesamtüberleben ist signifikant erheblich verlängert worden. Auch bei der Symptomatik zeigen sich Vorteile für Pembrolizumab.

Für beide Gewebetypen besteht die zVT aus einer platin- und fluoropyrimidinhaltigen Chemotherapie. Laut der deutschen S3-Leitlinie gibt es hier verschiedene Kombinationsmöglichkeiten, die als gleichwertig zu betrachten sind. In unserer Studie haben wir eine dieser Kombinationen, nämlich Cisplatin in Kombination mit einem Fluoropyrimidin, verwendet. Auch der G-BA hat in der Dossierberatung einer Umsetzung im Rahmen einer Single-Komparator-Studie zugestimmt. Genau das ist in dieser Studie 590 abgebildet. Auch das in der Studie angewandte Applikations- und Dosierungsschema ist im Anwendungsgebiet beim Ösophaguskarzinom akzeptiert.

Die im vorliegenden Dossier berichteten Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten zeigen in der Gesamtschau sogar einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab unabhängig vom Gewebetyp. Es handelt sich daher aus unserer Sicht um eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens, und wir freuen uns auf die Diskussion. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach, für die Einführung. – Meine erste Frage geht wieder an die Kliniker. Wie lassen sich aus Ihrer Sicht die Unterschiede in den Studiendaten zwischen Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom interpretieren? In der Studie KEYNOTE 590 wurde die Chemotherapie mit Cisplatin auf sechs Zyklen beschränkt und zudem eine 5-FU-Gesamtdosis von 4.000 mg/m² vorgesehen. Das IQWiG leitet daraus eine Unsicherheit dahin gehend ab, inwieweit die Dosierungs- und Therapieschemata der Chemotherapie in der Studie dem allgemeinen Stand entsprechen. Wie schätzen Sie diese im Vergleich zur Versorgungspraxis ein, weil die Kritik des IQWiG an dieser Stelle elementar ist. Wer kann dazu etwas sagen? Herr Wörmann oder Herr Möhler? – Herr Möhler, bitte.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Im Prinzip ist die Schwierigkeit, dass wir gerade beim Cisplatin, aber auch mit Oxaliplatin Nebenwirkungen haben, insbesondere, wenn wir mehr als vier bis fünf Monate behandeln. Dann kommen die Nephropathie, also die Schädigung der Niere bei Cisplatin und 5-FU, und auch die Gehörschädigung. Beim Oxaliplatin haben wir die Neuropathie, die die Patienten ebenfalls deutlich in der Lebensqualität einschränkt. Das haben wir auch in unserer POWER-Studie in „Annuals of Oncology“ publiziert. Das war eine europaweite Phase-III-Studie, die wir als deutsche Studie beim Plattenepithelkarzinom initiiert hatten. Hier haben wir bei 130 Patienten klar belegen können, dass die Cisplatin-5-FU-Therapie mit Ansprechraten nur um 30 % ein Standard ist und häufig die Chemotherapie reduziert werden musste. Insofern kann man ein Stück weit davon ableiten, dass man, wenn die Patienten auf einer guten Erhaltungstherapie bleiben können, das Cisplatin oder das Oxaliplatin aus der Medikation herausnimmt, vor allem dann, wenn die Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich muss nicht viel ergänzen. Ich glaube, der kritische Punkt für uns ist, dass wir hier ausnahmsweise aus vollem Herzen der Subgruppenbildung zustimmen. Wir reden über zwei verschiedene Tumoren. Plattenepithelkarzinom des oberen Ösophagus hat eine andere Ätiologie, eine andere Biologie, als die Adenokarzinome. Das ist dann der distale Ösophagus. Der Übergang zum Magen und auch das Magenkarzinom sind andere Adenokarzinome. Hier ist zum Beispiel die Differenzierung nach dem HER2-Status wichtig. Ich sage das so deutlich, weil Sie fast parallel ein Verfahren zu Nivolumab haben, bei dem es nur um das Adenokarzinom des oberen GI-Traktes geht. Da sind diese drei Entitäten mit drin, nämlich distaler Ösophagus, Übergang und Magenkarzinom. Wir würden auch deutlich sagen: Ösophagusplattenepithelkarzinom und Ösophaguskarzinom sind zwei unterschiedlich zu bewertende Entitäten. – Herr Möhler, Sie dürfen mir widersprechen, aber ich glaube, da sind wir uns allgemein einig. Wir haben es inzwischen auch in allen Leitlinien so gemacht.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Genau. Wie Herr Wörmann sagt, wir haben die Onkopedia-Leitlinien. Ich war selbst für die Leitlinie der Adenokarzinome verantwortlich. Herr Porschen

war für die Leitlinie von der AWMF für die Plattenepithel- und Ösophaguskarzinome verantwortlich. In allen Leitlinien haben wir Adenokarzinome von Plattenepithelkarzinomen getrennt. Allerdings muss man dazu sagen, dass die Chemotherapie mit Cisplatin oder Oxaliplatin und 5-FU im Prinzip in beiden Entitäten insofern fast gleich ist, als dass wir nur beim Adenokarzinom noch zusätzlich die Taxane in der Erstlinie einsetzen, also das bekannte FLOT-Protokoll. Auch das wurde in Deutschland entwickelt. Aber insgesamt ist die Chemotherapie mehr oder weniger der Backbone bei Adeno- und Plattenepithelkarzinom sehr ähnlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler, für diese Ergänzung. – Dann schaue ich in die Runde. Gibt es Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Rückfrage an die Vertreter der Fachgesellschaften. Sie haben sich jetzt klar zu Cisplatin geäußert. Wie sieht es aus – dazu möchte ich noch einmal nachfragen – mit den 4.000 mg/m² Körperoberfläche von dem 5-FU und von der nicht erfolgten Dosisreduktion des Capecitabin in der Studie 062? Entspricht das dem Versorgungsstandard bzw. sehen Sie das als problematisch an?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Im Prinzip ist es so, dass die 590 und die 062 weltweite Studien sind. Wir in Deutschland haben – das kann man wirklich zu Recht sagen – gute Erfahrungen mit Dosisreduktionen. Die 4.000 mg bei 5-FU sind gut gewählt, eine mittlere Körperoberfläche, mit der das 5-FU gegeben wird. Von unserer Seite her würden wir in Deutschland zuerst eine Dosisreduktion auf 75 % machen und dann eher weiter reduzieren. Ein direktes Absetzen ist in anderen Ländern sicher begründbar, wenn es zum Beispiel nicht so viele Erfahrungen gibt oder wenn die Patienten nicht so gut überwacht werden können. Es gibt viele Länder außerhalb Europas, in denen es kein Hausarztprinzip gibt und die Patienten nicht regelmäßig zu Ärzten kommen können, wie das erfreulicherweise bei uns in Deutschland der Fall ist. Insofern ist das wahrscheinlich mit möglichen Nebenwirkungen und Risiken der Versorgungsrealität zum Beispiel in Osteuropa oder in asiatischen Ländern geschuldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Möhler. – Ist die Frage beantwortet, Herr Jantschak? – Herr Wörmann hat sich noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht nur die kurze Ergänzung, worum es hier geht: Es geht im Wesentlichen um Hand-Fuß-Syndrome. Hand-Fuß-Syndrome sind sehr belastend. Es ist so, als hätte man einen heißen Topf angefasst, und das bleibt über zwei Wochen so, bis es zurückgeht. Insofern ist es nicht lebensbedrohlich, aber extrem lebensqualitätsvermindernd. Das Zweite ist Diarrhoe. Das sind die Dinge, die überwacht werden müssen. In einer engmaschigen Überwachung gibt es ein sehr detailliertes Protokoll, wie man mit Diarrhoe umgehen muss. Das funktioniert, glaube ich, in Deutschland gut, aber vielleicht nicht in allen Ländern. Insofern noch einmal als Untermauerung, warum bei diesen belastenden, nicht lebensbedrohlichen, Nebenwirkungen die Reduktion der Therapiedosis üblich ist und von Patienten gut akzeptiert wird. Das ist schwer vermittelbar abzusetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet? – Nein. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Nicht ganz. Die Frage ist: Beginnen Sie Ihre Therapie mit 5.000 mg/m² und dosieren dann nach unten, oder starten Sie mit diesen 4.000 mg?

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Üblicherweise ist bei dem 5-FU in Deutschland die Dosierung an die Körperoberfläche angepasst. Insofern sind die 5.000 nicht der Standard, den jeder Patient bekommt, sondern es wird nach Körperoberfläche berechnet. Hinzufügen kann man noch, dass die initiale Chemotherapie am Anfang entscheidend ist, um den Effekt zu erreichen. Wir wissen, auch wenn wir eine Induktionschemotherapie machen und später absetzen, dass wir langfristig einen Effekt für das krankheitsfreie und das Gesamtüberleben haben. Hier hatte

ich zum Beispiel auch eine weltweite Studie mit der Firma Merck, JAVELIN Gastric 100, bei der man ebenfalls einen Effekt bei der Induktionschemotherapie gesehen hat. Auch wenn es abgesetzt wird, erwarten wir von der guten Therapie am Anfang einen Effekt auf das Überleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Möhler. – Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Es ist okay. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zu der Anzahl der Platin-Zyklen. Sie haben das eben so ausgeführt, Herr Möhler, dass man das auf jeden Fall begrenzen sollte, weil die Nebenwirkungen ein limitierender Faktor sind. Die der Leitlinie zugrunde liegenden Studien sehen unterschiedliche Zyklenanzahlen vor, sechs oder acht, manche haben es sogar offengelassen. Ich frage mich: Ist es eher eine patientenindividuelle Entscheidung, wie viele Zyklen ich gebe? Oder ist es Standard, dass man wie hier in der Studie sechs Zyklen gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Im Prinzip hängt das davon ab, ob das zweiwöchige oder dreiwöchige Protokolle sind. Wir haben vor 20 Jahren sogar mit Cisplatin/5-FU vierwöchige Protokolle durchgeführt. Bei sechsmal vierwöchigen Protokollen sind wir bei 24 Wochen. Ich denke, letztendlich läuft es darauf hinaus, dass alte Daten von einer längeren Therapie ab fünf bis sechs Monaten mit einer starken Toxizität einhergehen. Ich muss ehrlich sagen, es gibt wenige Daten, die direkt verglichen haben, ob sechs oder acht Zyklen passend sind. Wir wissen aus der klinischen Situation heraus, dass wir nach fünf bis sechs Monaten deutliche Nebenwirkungen haben. Insofern passt das wahrscheinlich auch von der Angabe der Zyklen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Möhler. – Herr Vervölgyi, ist die Frage damit beantwortet?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, die Frage ist beantwortet, vielen Dank, wobei wir hier dreiwöchige Zyklen hatten. Deshalb könnte es sein, dass es dann mehr als sechs werden, wenn man auf fünf bis sechs Monate geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Gibt es weitere Fragen? – Keine mehr? – Ich bin erstaunt. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte bei den Platinzyklen noch einmal zum Verständnis nachfragen. Herr Jantschak hat gefragt, ob das, was in der Studie gegeben wurde – Herr Vervölgyi hat es eben ausgeführt – die dreiwöchigen Zyklen und gedeckelt auf sechs Zyklen, ob das etwas ist, was Sie in der Versorgungspraxis als adäquate Dosierung ansehen würden, um es vielleicht etwas auf den Punkt zurückzubringen, wie es in der Studie angewendet wurde.

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

Frau Dr. Müller: Wir haben eben gehört, vier bis fünf Zyklen sind das, was man in der Praxis bekommt, dann wurde aber wieder auf die vierwöchige und dreiwöchige Dosierung abgehoben, und so ganz klar ist es mir noch nicht geworden. Vielleicht habe ich es auch nicht verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Die Grundfrage ist, ob der Kontrollarm ausreichend behandelt wurde. Oder andersherum formuliert: Wäre die Studie anders gelaufen, wenn beide Arme länger Chemotherapie bekommen hätten? Ich denke, egal, ob wir jetzt sagen, dass die Patienten vier oder fünf Monate Chemotherapie bekommen haben – So, wie ich das verstehe, haben die Patienten in beiden Armen die Chemotherapie gleichlang erhalten. Wie gesagt, dieses Prinzip schuldet anderen Ländern, in denen die Versorgungsqualität nicht so gut ist wie in Deutschland. Dennoch kann ich ganz klar sagen: Aus der Zusammenschau, auch der Ergebnisse zum Beispiel mit Nivolumab, das in Kürze verhandelt wird, ist ganz eindeutig, dass die

Ansprechraten mit über 50 %, fast 60 % im Vergleich zu einer Chemotherapie allein mit 29 %, dass dieses deutliche Signal in einer ähnlichen Studie bisher noch nie gesehen wurde.

Wir haben verschiedene Antikörper-Target-Therapien versucht, und einen so hohen Benefit, diese über 50 % Ansprechraten, von der Kombination Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-FU, haben wir bisher in keinem Medikament gesehen. Das sehen wir mit der Tumorstabilisierung sehr häufig bei Patienten, dass sie schnell besser schlucken können, dass sich die Lebensqualität verbessert. Insofern ist der Effekt, ob Sie Cisplatin fünf oder vier Monate geben, dieser Kombination von Beginn an so deutlich, dass die klinischen Daten von dieser Kombination hochsignifikant für die klinische Realität sprechen. Für uns ist in diesen Kaplan-Meier-Kurven ganz entscheidend, dass am Ende ungefähr 20 bis 30 % deutlich länger leben als bisher. Wir haben also Langzeitüberlebende und nicht nur am Anfang ein sehr gutes Ansprechen. Insofern sind für uns die Daten hochsignifikant. So etwas haben wir bisher beim Ösophaguskarzinom noch nie gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das unterstreichen. Bei uns läuft im Moment die Aufklärung sechs Kurse für die Patienten. Wir sagen, sie bekommen sechs Kurse. Warum wir uns etwas vorsichtig äußern, sind Patienten mit proximalem Ösophaguskarzinom, Plattenepithelkarzinom aufgrund der Noxe. Das sind zum Beispiel hoher Alkoholkonsum oder starker Raucher, vor allem in der Kombination. Das ist ein Risikokollektiv. Die sind nicht in einem guten Zustand. Wenn der eine Polyneuropathie entwickelt, ist nach vier Zyklen Schluss, und wenn er gut angesprochen hat, sowieso. Aber wir haben auch Patienten, die sechs Kurse haben und das alles locker wegstecken, zum Beispiel das Adenokarzinom. Die bekommen noch zwei Zyklen, wenn sie gut ansprechen. Deshalb, glaube ich, eiern wir etwas herum, zu sagen, dass wir für alle Patienten dogmatisch in jeder Leitlinie sechs Kurse festschreiben. Bei uns läuft die Aufstellung für die sechs Kurse, aber die Anpassung ist in der Realität vor allem nach der Toxizität und nach dem Ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Das hat mir jetzt sehr geholfen, weil ich das Gefühl hatte, es wird etwas rumgeeiert, aber jetzt kann ich es verstehen. Sechs Zyklen wird aufgeklärt, bei dem vulnerablen Kollektiv werden auch weniger gegeben. Aber es gibt auch welche, die es sehr gut vertragen, denen man noch zwei zusätzliche Zyklen geben würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, und zwar zum HER2-Status. Wird der bei Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus in der klinischen Praxis regelhaft bestimmt?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist jetzt einmal einfach: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Haben Sie eine Nachfrage, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Nein. Es war ein Kritikpunkt, dass der Status bei einem Teil der Patienten unklar war.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dazu noch die Ergänzung: Sie müssen bei HER2-Positivität eine HER2-gezielte Therapie ansetzen. Insofern ist das therapiesteuernd, und deshalb gehört das zum Standard. Herr Möhler hat einen besseren Überblick über die Statistik. Ich glaube, wir kennen keinen Befund mehr, bei dem die Pathologen das nicht von vornherein machen.

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

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Wir haben die Zulassung für das Trastuzumab seit über zehn Jahren. Es gibt von der Deutschen Gesellschaft für Pathologie Ringversuche und Ringtests. Hier zeigt sich ganz klar, dass 80 bis 90 %, eher 90 %, aller Pathologen in Deutschland die HER2-Testung durchführen. Auch bei uns stellen sich die Patienten in der metastasierten Situation häufig bereits mit der HER2-Testung vor; natürlich nur bei den Adenokarzinomen. Das ist ein klarer Standard, in Europa sicher durchführbar und wird auch regelmäßig vergütet und von den Pathologen angeboten und gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler. – Dann warte ich auf weitere Fragen. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar geht es um die Operationalisierung der Endpunkte zum EORTC. Sie hatten in Ihrer Studie den EORTC QLQ-C30 und die Ösophagus-Subskala erhoben und geplant, die Zeit bis zur ersten bestätigten Verschlechterung auszuwerten. In Modul 4 haben Sie die erstmalige Verschlechterung vorgelegt. Das ist mittlerweile klargeworden. Das haben wir auch verstanden, vielen Dank. Ich frage mich nur, warum Sie von Ihrer ursprünglichen Planung abgerückt sind. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Frau Pointner, bitte.

Frau Dr. Pointner (MSD): Wir haben im Dossier die Auswertungen der Zeit bis zur ersten Verschlechterung dargestellt, da es in diesem Setting für uns die patientenrelevantere und eine AMNOG-etablierte Analyse ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: In der Tat ist das die häufigere Analyse. Das ist wahr. Können Sie einmal erläutern, was Sie mit „patientenrelevant“ meinen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pointner.

Frau Dr. Pointner (MSD): Für die Patienten ist es gerade im palliativen Setting durchaus relevant, wenn sie diese erste Verschlechterung haben. Das ist für den Patienten schon eine relevante Verschlechterung und nicht nur, wenn diese Verschlechterung später bestätigt wird, sondern die erste Verschlechterung ist aus unserer Sicht eine relevante Verschlechterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank, das reicht mir so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Jantschak, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

Herr Dr. Jantschak: Meine Frage zielt auch auf den Komplex Fragebögen ab. Ein Kritikpunkt des IQWiG, den Sie bisher ausgeräumt haben, war zur Operationalisierung, dass dort Unklarheiten bestanden. Aber ein anderer Punkt war, dass es scheinbar Diskrepanzen zu den im Modul 4 dargestellten Daten versus denen im Studienprotokoll gab. Darauf sind Sie auch in Ihrer Stellungnahme nicht eingegangen. Könnten Sie sich hierzu noch einmal äußern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer macht das für den pU? – Frau Pointner.

Frau Dr. Pointner (MSD): Ich bin mir nicht sicher, ob ich Ihre Frage richtig verstanden habe. Im Dossier haben wir die Analyse bis zur ersten Verschlechterung gezeigt, und im CSR wurde für vier Skalen der Fragebögen die Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung analysiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, reicht das? – Nein.

Herr Dr. Jantschak: Ich gebe das am besten an Herrn Vervölgyi weiter. Er kann wahrscheinlich besser klarstellen, was das Problem war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, danach Herr Sievers vom GKV-SV.

Herr Dr. Vervölgyi: Als wir das Dossier bewertet haben, konnten wir nicht nachvollziehen, wieso sich im Studienbericht – Im Studienbericht sind einzelne Skalen für die Zeit bis zur erstmalig bestätigten Verschlechterung ausgewertet. Da zeigten sich andere Ergebnisse als die, die im Modul 4 dargestellt waren. Uns war im Modul 4 nicht hundertprozentig klar, welche Operationalisierung gewählt worden ist. Die Ereignisraten waren im Studienbericht grundsätzlich geringer als im Modul 4. Das hätte darauf zurückzuführen sein können, dass im Modul 4 die erstmalige und im Studienbericht die erstmalig bestätigte Verschlechterung verwendet wurde. Weil jetzt durch den pU bestätigt worden ist, dass im Modul 4 etwas anderes ausgewertet wurde, nämlich die erstmalige, es also unterschiedliche Operationalisierungen zwischen Modul 4 und dem Studienbericht gibt, erklärt das die Unterschiede in den Ereignisraten und den Ergebnissen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. Ich sehe, Herr Jantschak nickt. – Möchte der pU dazu etwas sagen? – Nein. Dann habe ich Herrn Sievers vom GKV-SV.

Herr Sievers: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe noch eine Frage zu der Teilpopulation in der Nutzenbewertung mit Plattenepithelkarzinom. Hier war der Anteil asiatischer Patienten mit 69 % deutlich erhöht. In den Subgruppenanalysen des EPAR zeigen sich Unterschiede in der Hazard Ratio zum Gesamtüberleben bezüglich der asiatischen und nichtasiatischen Patienten. Die Frage an die Klinker: Wie könnte man diese Unterschiede aus Ihrer Sicht erklären, dass asiatische Patienten scheinbar besser von einer Chemoimmuntherapie profitieren, und inwiefern sind die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sievers. – Ich schaue in Richtung von Herrn Wörmann und Herrn Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Ich kann gerne starten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Möhler.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Sie haben recht, dass es Unterschiede zwischen den Patienten mit Plattenepithelkarzinom in Asien und in Europa gibt. Insgesamt stellt man fest, dass die Patienten in Asien sowohl mit Adeno- als auch mit Plattenepithelkarzinomen länger leben. Es gibt hierzu erste Studien zur Immunologie, und es scheint so zu sein, dass die T-Zell-Antworten bei den Asiaten anders sind als bei den Europäern. Zusätzlich kann man sagen, dass in Asien die Patienten weniger Komorbiditäten haben. Wie Herr Wörmann bereits sagte, haben wir eher die Alkoholiker und die Raucher, die Plattenepithelkarzinome bekommen. In Asien ist das nicht ganz so stark ausgeprägt. Wir haben letztendlich bei den Plattenepithelkarzinomen eine etwas andere Biologie. Nichtsdestotrotz – das kann man durchgehend sagen – ist das Ergebnis in den bisherigen Studien – da kann ich unser Power-Studie, die von Deutschland organisierte internationale Studie der AIO, noch einmal erwähnen –, dass die Plattenepithelkarzinome ein sehr kurzes Überleben haben, wenn sie nur mit Cisplatin/5-FU behandelt werden. Das Ansprechen in unserer Studie lag bei 26 % und das mittlere Überleben bei ungefähr zehn Monaten. Das ist in Asien etwas besser. Insofern brauchen wir für diese Patienten unbedingt Medikamente, um das mittlere Überleben und individuell für manche das Langzeitüberleben zu verbessern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Möhler. – Herr Sievers, ist die Frage beantwortet?

Herr Sievers: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pU das Wort geben, um zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Rettelbach?

Frau Rettelbach (MSD): Ja. – Vielen Dank für die gute Diskussion.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer hat noch eine Frage? – Herr Jantschak, bitte. Entschuldigung.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine letzte Frage an die Kliniker, und zwar wann ein Karzinom des gastroösophagealen Übergangs als Magenkarzinom und wann als Ösophaguskarzinom klassifiziert wird.

Herr Prof. Dr. Möhler (DGVS): Wir schmunzeln beide. Das ist eine Diskussion, die schon lange mit Herrn Siewert diskutiert wurde. Sie kennen vielleicht Herrn Professor Siewert. Er hat die deutschen Chirurgen über 40 Jahre stark geprägt. Die Grundidee dahinter ist, von wo aus operiert wird. Wir machen keine Zwei-Höhlen-Eingriffe, sowohl in den Brustkorb als auch in den Bauchraum. Das ist obsolet. Früher hatten die Chirurgen beim Ösophagus eine Sterblichkeit bis zu 15 %. Daher ist immer die Diskussion, wie lang der Ösophagus ist und was dazugehört.

Der gastroösophageale Übergang ist, wenn man das Endoskop nimmt, ungefähr die Z-Linie bei 40 Zentimetern. Oberhalb der Z-Linie ist der Barrett häufig die Ursache für das Adenokarzinom, die chronische Entzündung durch den Reflux, letztendlich durch die Umwandlung in die Metaplasie. Ungefähr drei bis fünf Zentimeter oberhalb der Z-Linie ist der gastroösophageale Übergang AEG 1 von Herrn Siewert. Die echten Kardiakarzinome sind AEG 2, und bis zu fünf Zentimeter unterhalb der Kardie ist AEG 3. So definiert Herr Siewert. Er hat damals allen Chirurgen in Deutschland empfohlen, AEG 1 wird thorakal operiert, AEG 3 wird vom Magen aus operiert, und die echten AEG Kardiakarzinome sollte man so operieren, wie die Lymphknotenstreuung dominant ist. Insofern ist das ein Stück weit eine Unsicherheit, die man klinisch entscheiden muss.

Für die palliative Therapie ist das unentschieden und nicht relevant, weil die Adenokarzinome gleichbehandelt werden. Alle Adenokarzinome würden wir wie das Magenkarzinom mit einer palliativen Chemotherapie behandeln, um eine deutliche Tumorverkleinerung zu erreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, besser hätten wir es nicht haben können. – Okay? – Wunderbar. Frau Rettelbach, jetzt dürfen Sie noch einmal beginnen.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Ich möchte zum Abschluss noch einmal den medizinischen Wert von Pembrolizumab für die Patienten in den Mittelpunkt stellen. Bisher war sowohl für das Platten- als auch für das Adenokarzinom des Ösophagus eine platin- und fluoropyrimidinhaltige Chemotherapie der allgemein akzeptierte Standard, auch die zVT und Histologie. Unabhängig ist die Prognose dieser Patienten mit einem metastasierten Ösophaguskarzinom auch in einer solchen Chemotherapie äußerst ungünstig. Die beste Evidenz liegt jetzt mit den Daten von KEYNOTE 590 vor. Durch die Hinzunahme von Pembrolizumab zu einer platinhaltigen Chemotherapie für alle PD-L1- und Ösophaguspatienten konnte ein erheblicher Zusatznutzen gezeigt werden, und zwar sowohl für die Platten- als auch für die Adenokarzinome des Ösophagus.

Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass Pembrolizumab deutlich, und zwar signifikant das Gesamtüberleben verlängern konnte und das bei einer Krebsart mit einem so aggressiven Verlauf. Das IQWiG hat dem in seiner Nutzenbewertung Rechnung getragen und zumindest für die Patienten mit Plattenepithelkarzinom einen erheblichen Zusatznutzen ausgesprochen. Aus unserer Sicht sind diese Ergebnisse – das habe ich auch bei den Fachgesellschaften herausgehört – durchaus auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Wir sehen aufgrund der vorgebrachten Argumente deshalb einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für Pembrolizumab unabhängig vom Gewebetyp, also für die gesamte Studienpopulation und vertrauen darauf, dass Sie das in der Entscheidungsfindung berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Rettelbach. Danke an die Experten, also Herrn Möhler und Herrn Wörmann, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Danke an alle, die Fragen gestellt haben. Wir werden das, was diskutiert wurde, selbstverständlich in die Abwägung einbeziehen. Damit können wir diese Anhörung beenden. – Wir machen um

12 Uhr mit Cefiderocol, Reserveantibiotikum, weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung.
Danke schön.

Schluss der Anhörung: 11:37 Uhr