

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Pembrolizumab (D-752)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 28. März 2022

von 10:00 Uhr bis 10:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Miller

Frau Dr. Urban

Frau Metterlein

Frau Rettelbach

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS):**

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Emons

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Dr. Hack

Herr Dr. Finzsch

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

Frau Gabriel

Herr Dr. Kayser

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

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Luig

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

Frau Fischer

Herr Dr. Menzler

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, es ist Montag, Anhörungstag. Wie gewohnt: Wir beginnen mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemo, neues Anwendungsgebiet, jetzt in der Kurzform lokal rezidivierendes nicht resezierbares oder metastasiertes TNBC mit PD-L1-exprimierten Tumoren. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Februar dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, MSD Sharp & Dohme, Daiichi Sankyo Deutschland, Gilead Sciences, Pfizer Pharma, Roche Pharma, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Senologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Es müssten für den pharmazeutischen Unternehmer zugeschaltet sein Frau Miller, Frau Dr. Urban, Frau Metterlein und Frau Rettelbach, für die Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Schmidt, für die DGHO Frau Professor Lüftner und Herr Professor Wörmann, für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Professor Emons.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Der ist heute verhindert. Ich bin als einziger Vertreter hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön, Herr Ludwig. – Für Gilead Herr Hack und Herr Dr. Finzsch, für Pfizer Frau Gabriel und Herr Kayser, für Roche Frau Dr. Berning und Frau Dr. Luig, für Daiichi Frau Fischer und Herr Dr. Menzler und für den vfa Herr Bussilliat. – Danke schön. Sonst noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einführend etwas zum neuen Anwendungsgebiet zu sagen, und danach würden wir in die übliche Frage- und Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Rettelbach, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen für die Möglichkeit, an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können. Ich möchte Ihnen zunächst meine Kolleginnen vorstellen: Das ist zum einen Frau Metterlein, HTA, die das Dossier erstellt, dann Frau Miller; sie ist die zuständige Managerin Market Access, und Frau Urban, unsere Kollegin von Medical Affairs, die unter anderem für die Indikation des Mammakarzinoms zuständig ist. Mein Name ist Anja Rettelbach, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Wie Sie eingangs gesagt haben, ist Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur Behandlung des lokal rezidivierenden nicht resezierbaren oder metastasierenden Triple-negativen Mammakarzinoms mit PD-L1-exprimierenden Tumoren bei Erwachsenen, die keine vorhergehende Chemotherapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten haben, zugelassen. Das durchschnittliche Erkrankungsalter dieser Patientinnen beträgt 53 Jahre; es sind jedoch auch häufig jüngere Frauen betroffen. Insbesondere im metastasierenden Stadium liegt eine sehr schlechte Prognose vor. Die mediane Überlebenszeit dieser Frauen liegt in der Regel zwischen neun und 13 Monaten.

Die Zulassung und auch die Nutzenbewertung stützen sich auf Daten der randomisierten Placebo-kontrollierten doppelblinden multizentrischen Phase-III-Studie KEYNOTE 355. Die daraus vorgelegte nutzenbewertungsrelevante Taxan-Teilpopulation wurde vom IQWiG zur

Bewertungen des Zusatznutzens anerkannt. Die Chemotherapieoption im Komparatorarm der Studie entspricht dem Leitlinienstandard für die Erstlinienbehandlung des Triple-negativen Mammakarzinoms. Nab-Paclitaxel ist im therapeutischen Nutzen als hinreichend vergleichbar mit den im Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen anzusehen und stellt somit eine gleichwertige Alternative zu dem zugelassenen Taxan Paclitaxel dar.

Die in der Studie KEYNOTE 355 verwendete Dosierung von Paclitaxel und Nab-Paclitaxel ist hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit der Taxane im vorliegenden Anwendungsgebiet in der Monotherapie auch als angemessen zu betrachten; denn in mehreren Studien konnte das günstige Nutzen-Risiko-Profil für das Dosierungsschema festgestellt werden. Außerdem stellen die Einschlusskriterien in KEYNOTE 355 sicher, dass die eingeschlossenen Patienten jeweils diejenige Chemotherapie erhalten haben, die für sie die beste Behandlungsoption darstellt. Aus Sicht von MSD besteht daher keine Unsicherheit bezüglich des Kontrollarms, und die vorgelegte Taxan-Teilpopulation sollte somit voll umfänglich für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Im Vergleich zum bisherigen Therapiestandard reduziert eine Behandlung mit Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie das Sterberisiko signifikant – und das bei einem bekannten Nebenwirkungsprofil, das gut zu behandeln ist. Daher ergibt sich für MSD in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach. – Ich will sofort bei dem anknüpfen, was Sie gerade ausgeführt haben, bei der Frage, ob es Unsicherheiten im Kontrollarm gibt oder nicht. Das IQWiG hatte Unsicherheiten hinsichtlich der Umsetzung der zVT gesehen, vor allem hinsichtlich der Vergleichbarkeit und des eingesetzten Dosierschemas von Paclitaxel und Nab-Paclitaxel sowie Unklarheiten bezüglich der fehlenden Eignung von Patientinnen und Patienten für eine Therapie mit Anthrazyklin. Wir haben jetzt im schriftlichen Stellungnahmeverfahren gesehen, dass vonseiten der Kliniker kontroverse Einschätzungen zu diesem Kontrollarm abgegeben werden. Auf der einen Seite wird betont, dass die in der Studie KEYNOTE 355 gewählte Chemotherapieauswahl und die Dosierung dem klinischen Standard entsprechen und somit als Komparator akzeptiert werden könnten, auf der anderen Seite sehen aber auch Stellungnehmer die Bedenken, die das IQWiG adressiert hat und sagen, die Vergleichbarkeit sei nicht gezeigt und zudem die in der Studie eingesetzte Dosierung nicht der empfohlenen Dosierung entsprechend. Wir würden gerne von Ihnen hören, wie Sie die Umsetzung der zVT im Vergleichsarm sehen. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte, aber ich würde jetzt einmal alle Fachgesellschaften durchgehen. – Ich sehe eine Hand. Herr Professor Schmidt, bitte schön. – Sie müssen sich entstimmen, Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das war ein Anfängerfehler; tut mir leid. – Guten Morgen! Das ist eine wichtige Frage. Letztendlich sehen wir es so, wie – ich nehme an, auch die meisten anderen Fachgesellschaften –, dass Taxane 90 mg, Tag 1, 8, 15, Q4W, also alle vier Wochen, und ebenso Nab-Paclitaxel 100 mg ein adäquater und sehr häufig in Studien und in der Realität in der klinischen Praxis eingesetzter Taxan-haltiger Vergleichsarm ist, sodass wir die Bedenken des IQWiG nicht nachvollziehen können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Wer möchte weiter? – Herr Professor Hartkopf, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich würde Herrn Schmidt zustimmen. Es gibt unterschiedliche Regime bei sämtlichen Chemotherapeutika, die in der klinischen Praxis teilweise vom Standort abhängig mal so und mal so eingesetzt werden. Aber grundsätzlich ist das Schema, das hier gewählt worden ist, ein Schema, das in der klinischen Routine sehr häufig vorkommt. Was ich auch noch betonen möchte, ist: Auch das Nab-Paclitaxel, das eigentlich laut Fachinfo erst ab der Zweitlinie zugelassen ist, wird in der klinischen Praxis durchaus sehr gerne und sehr häufig bereits in der Erstlinie eingesetzt und auch in der so verwendeten Dosierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Gibt es weitere Wortmeldungen dazu? Keiner? – Frau Lüftner schreibt: Dem ist nichts hinzuzufügen. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage dazu – ich weiß nicht, ob sich die AkdÄ jetzt noch äußert – an die DGGG und die AkdÄ. Sie haben eben zu der Dosierung 90 bzw. 100 mg/m² Körperoberfläche ausgeführt, dass die in der Praxis eingesetzt wird und Sie die als hinreichend betrachtet haben. Es ging aber auch um die wöchentliche Applikation, also nicht nur um die Dosierung insgesamt, sondern auch um die wöchentliche Applikation, die von der Fachinformation abweicht. Da hatten Sie in der Stellungnahme – also Woche 1, 2 und 3 und Woche 4 die Pause – gesagt, dass das der akzeptierte leitliniengerechte Standard sei und Evidenz für überlegene Wirksamkeit und geringere Toxizität der wöchentlichen Gabe angeführt, sogar gesagt, dass das die präferierte Gabe wäre, wenn ich das richtig verstanden habe.

(Zuruf: Absolut!)

Möchten Sie hierzu vielleicht kurz ausführen? Das wäre schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Professor Lüftner und Herrn Professor Ludwig.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist eine ganz wichtige Frage. Tatsächlich ist die wöchentliche Fraktionierung ein absoluter Standard, und es ist auch so, dass die Hämatotoxizität vor allen Dingen deutlich reduziert ist und die Gesamttherapie wesentlich besser steuerbar im Vergleich zu der dreiwöchentlichen Therapie. Das kann man mal durchrechnen. Wenn man die 175 mg/m² mit dem Paclitaxel auf die wöchentliche Dosierung und die Pausen umrechnet, ist das ein Faktor von circa 1,6 an Dosisdichte. Was bei so einem chemotherapeutisch immer in die Resistenz gehenden Tumor wie dem Triple-negativen Mammakarzinom extrem wichtig ist, ist, die Dosisdichte zu wahren, und gleichzeitig sind die Steuerbarkeit und die Toxizität sehr reduziert. Deshalb ist eigentlich wöchentlich fraktioniertes Paclitaxel sowohl in der Adjuvans, Neoadjuvans wie auch in der metastasierten Situation weltweit ein Standard, und es macht keiner mehr 175 mg/m² beim Mammakarzinom. Das ist auch in jeder Leitlinie so. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich beziehe mich jetzt nicht auf die Dosierung von Paclitaxel, sondern auf unsere beiden Kritikpunkte, die sich mit der IQWiG-Stellungnahme decken, dass das Nab-Paclitaxel für diese Indikation nicht zugelassen ist und dass die Patienten keine Anthrazykline erhalten haben. Beides sind Punkte, die uns sehr daran erinnern, was mit Atezolizumab damals mit Paclitaxel passierte. Nachdem dann in einer Folgestudie etwas anderes durchgeführt wurde, war der Vorteil nicht mehr sichtbar. Von daher, denke ich, sollte man diese damaligen Fehler nicht wiederholen. Deshalb haben die Mammakarzinom-Experten der AkdÄ eindeutig gesagt, dass sie derzeit diesen Zusatznutzen, der von den Hämatologen, Onkologen suggeriert wurde, nicht sehen. Ich muss sagen: Ich bin kein absoluter Spezialist für Mammakarzinome, aber nach der Lektüre der Unterlagen kann ich mich diesem Votum absolut anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt noch einmal Frau Professor Lüftner, weil ich vermute, Sie replizieren auf Herrn Ludwig, dann wäre Herr Vervölygi dran. – Bitte schön, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist ein ganz guter und wichtiger Punkt, aber wir müssen vor Augen haben, dass diese Patientinnen üblicherweise bereits Anthrazykline erhalten haben – mit viermal AC, das heißt, mindestens 240 mg/m². Das heißt, man hat relativ wenig Luft nach oben, um an eine Grenzdosis zu geraten, die dann mit einer deutlichen Herztoxizität, also kardialen Toxizität, einhergeht. Das heißt, würde ich mit Anthrazyklin starten, selbst wenn es funktioniert, ich kann es nicht ausreichend lange fortsetzen, ohne zwingend in die Grenzdosis

zu kommen. Des Weiteren haben diese Patientinnen ein sehr kurzes rezidivfreies Intervall, und man ist sowieso schon gezwungen, Substanzen zu nehmen, die man meistens schon mal genommen hat. Dann ist der Weg gerade zu Nab-Paclitaxel, das nicht so eine vollständige Kreuzresistenz und eine andere Biomodulation hat, sehr hilfreich. Das heißt, was da benannt wird, das ist nicht falsch, es ist nur nicht mit der Realität bei einer remittierenden Patientin vereinbar. – Vielen Dank.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Vielleicht kurz als Replik auf das, was Frau Lüftner gerade gesagt hat: In der Studie hatten 60 Prozent der Patientinnen noch keine Anthrazykline. Sie haben gerade gesagt, die hätten das in der Regel alle schon bekommen. Hier ist es aber noch nicht der Fall. Vielleicht könnten Sie dazu ausführen, wie das in dem Fall ist, wenn die Patientinnen noch keine Anthrazykline in der Erstlinie oder im adjuvanten Bereich bekommen haben.

Ich habe anschließend an das, was Frau Müller gerade gefragt hat, eine andere Frage. Sie haben ausgeführt, Frau Lüftner, dass die dreiwöchentliche Gabe nicht mehr Standard ist und in der Leitlinie die wöchentliche Gabe empfohlen wird; das ist auch richtig so. Wir haben nicht kritisiert, dass von der dreiwöchentlichen Gabe abgerückt wurde, sondern wir haben hier eine andere Situation, zumindest in Teilen, dass an den Tagen 1, 8 und 15 Paclitaxel gegeben und an dem Tag 21 eine Pause gemacht wird, was etwas anderes ist als die wöchentliche Gabe. Diese Empfehlungen finden sich eigentlich nicht in den Leitlinien. In den Leitlinien gibt es zu Paclitaxel in der S3-Leitlinie keine Empfehlung zur Dosierung, und in der NCCN-Leitlinie ist die wöchentliche empfohlen. Mit der Pause, das stimmt, das wird in Zulassungsstudien so gemacht, aber eigentlich gibt es dazu keine Entsprechung in den Leitlinien, also eine Empfehlung dazu. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Jetzt habe ich Frau Lüftner und danach Herrn Schmidt. – Bitte schön, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ja, das ist richtig, was Sie anführen, das ist ein ganz wichtiger Punkt. Da spreche ich aus der persönlichen Erfahrung, weil ich 1996 eine der ersten Studien zum wöchentlich fraktionierten Paclitaxel gemacht habe. Da gibt es tatsächlich eine Vielzahl von Schemata. Die Dosierungen gehen von 80/90 und 100 mg/m² und Woche bis zu im Schnitt Woche 1 bis 6 und dann eine Woche Pause oder zwei Wochen Pause. Fakt ist allerdings, dass man diese Therapie bei einer metastasierten Patientin nicht ohne Pausen machen kann, weil sie sonst eine zu rasche und zu starke Inzidenz an Polyneuropathien bekommen, und sie sind sonst zu stark an die Klinik angebunden. Die brauchen auch einmal eine Woche Luft und nicht den Weg in die Klinik. Deshalb ist es sehr wohl ein internationaler Standard, Tag 1, 2, 3 oder Tag 1, 8 und 15, eine Woche Pause. Man könnte es auch durchgeben. Da gebe ich Ihnen recht, aber spätestens in der Woche 8 müssen Sie sowieso pausieren, weil es dann einfach nicht mehr geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Schmidt zur Ergänzung.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das ist absolut richtig. Ich persönlich gehöre auch zu den Kolleginnen und Kollegen, die eher zum wirklich konsequent wöchentlichen neigen, bei einer etwas geringeren Dosis mit 80 mg bei Paclitaxel, aber es ist in der Realität ganz genauso, wie es Frau Professor Lüftner gesagt hat. Früher oder später, nach fünf Wochen, nach acht Wochen, muss man unbedingt eine Pause machen, weil die Patientin das letzten Endes nicht mehr ohne Pause toleriert. Von daher kann ich auch nur sagen: Die S3-Leitlinie ist leider etwas betagt, weil das vorhin angesprochen worden war. Ich denke, in unserem neuen Update wird das wöchentliche Paclitaxel – und ich gehe davon aus, wöchentlich das Nab-Paclitaxel – erwähnt werden, und auch, wenn es hier zugegeben keine Zulassung gibt, aber das ist der Lauf der Therapieoptimierung, die über Therapieoptimierungsstudien erreicht werden.

Es gibt hinreichend Daten, wirklich sehr viele, eine sehr breite Datenbasis, dass das wöchentliche Regime in Abwägung Effektivität und Toxizität letztlich dem dreiwöchentlichen Paclitaxel-Regime überlegen ist, sodass ich es nach wie vor für eine absolut adäquate Therapie halte. Zu dem, was mit dem Atezolizumab vorhin völlig richtig von Herrn Professor Ludwig angesprochen wurde, hatten wir die positive Studie mit Nab-Paclitaxel, und dann kam eine negative Studie mit konventionellem Paclitaxel hinterher. Woran das lag, kann, glaube ich, keiner in letzter Konsequenz erklären. Aber jetzt zu diesem Beispiel: In dieser Studie mit Pembrolizumab, um die es jetzt geht, waren auch Patienten, die mit Paclitaxel behandelt worden waren. Da war die Hazard Ratio sogar noch etwas günstiger im Vergleich mit Nab-Paclitaxel. Also, das ist aus meiner Sicht als valides Gegenargument doch mit einem gewissen Fragezeichen zu versehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Jetzt hat sich Herr Professor Hartkopf noch gemeldet. Bitte schön, Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich wollte noch eine Sache hinzufügen, weil ich wahrscheinlich von den Kollegen her mit der Jüngste in der Runde bin. Ich kenne die Taxane Paclitaxel und Nab-Paclitaxel überhaupt nicht mehr in einer anderen Dosierung als wöchentlich. Ich habe das in der Zeit, in der ich onkologische Tageskliniken, große onkologische Tageskliniken betreue, noch nie anders gemacht. Bei den Schemata – wie gesagt, das haben wir schon mehrfach erwähnt – gibt es sehr viele, ich sage einmal, Spielvarianten, wie man es macht: 80 mg, 90, eine Woche Pause, nach Woche 3 eine Woche Pause, nach Woche 4 bis zu einer Woche Pause nach Woche 6 oder auch zwei Wochen Pause, nach Woche 6.

Zu dem anderen Punkt, den Herr Ludwig genannt hat, und zwar auch völlig korrekt, dass 60 Prozent der Patientinnen nicht mit Anthrazyklin vorbehandelt worden wären und entsprechend hier die Anthrazykline die Therapie der Wahl hätten sein müssen: Rein formal ist es korrekt, aber auch das wird – Ich denke, da ist das Studiendesign letzten Endes der klinischen Praxis gerecht geworden. Es ist tatsächlich so, dass wir in der Erstlinie auch bei Patientinnen, die nicht mit Anthrazyklin vorbehandelt worden sind, sehr gerne die Taxane einsetzen, einfach aufgrund der Verträglichkeit, und das ist, wie gesagt, ein häufig eingesetzter Standard. Letzten Endes ist dem im Studiendesign gerecht geworden, indem man dem behandelnden Arzt die Wahl gelassen hat, welches Therapieschema er einsetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, sehr ausführlich. – Ich weiß nicht, ob ich noch eine kurze Nachfrage stellen darf?

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

Frau Dr. Müller: Also, wir haben die zVT tatsächlich nach langer Diskussion so formuliert, dass die zVT eine Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Therapie ist. Wir haben beides als Option benannt. Das IQWiG hebt auf die Zulassung von Paclitaxel bei der Kritik an der Anthrazyklin-Vortherapie ab, weniger auf die Praxis, weil gesagt wird: Eine entsprechende Zulassung von Paclitaxel, was einer von drei Komparatoren in der Studie ist, ist nur bei Patientinnen angesprochen, die nicht auf eine Anthrazyklin-haltige Standardtherapie angesprochen haben oder für eine solche Therapie nicht infrage kommen. Das entspricht im Wesentlichen den Einschlusskriterien der Studie. Das wurde bei den Einschlusskriterien, wenn ich das richtig verstanden habe – bitte korrigieren Sie mich vonseiten des Unternehmers –, so abgefragt. Meine Frage ist jetzt: Frau Professor Lüftner hat die Problematik bei Kardiotoxizität schon angesprochen. Wie ist der Stellenwert von Anthrazyklinen zu der Zeit gewesen, als Paclitaxel die Zulassung erteilt wurde? Und wie ist der Stellenwert im Vergleich dazu von Anthrazyklinen in diesem Anwendungsgebiet jetzt? Hat sich da etwas geändert?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Lüftner, Sie waren direkt angesprochen, dann Herr Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Vielen Dank für die Frage. – Ich stelle gerade fest, ich gehöre zu den Älteren in dieser Truppe; Herr Hartkopf, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte Herrn Hartkopf eben nicht widersprechen, weil das ein wenig altmodisch aussieht. Ich hätte gesagt: Frau Lüftner ist per se die Jüngste, ad definitionem, aber gut, es ist okay.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist übel. – Also, Tatsache ist: Als ich in die Polikliniken kam, gab es nichts anderes als Anthrazykline und CMF. Das muss man sich immer vor Augen halten. Da hat man mit den Anthrazyklinen alles Mögliche gemacht, sie wöchentlich fraktioniert oder sonst wie gestaltet, nur um noch irgendeine Behandlungsidee für Patientinnen zu generieren. Das heißt, die Anthrazykline waren lange etabliert, als die Taxane kamen, und selbstverständlich hat sich dann herausgestellt, dass hier das Management und die Verträglichkeit deutlich besser sind. Ich will sagen: Man kann es auf das Anthrazyklin nicht einfach so herunterbrechen. Ein Anthrazyklin an sich würde man gemeinhin mit einem Cyclophosphamid geben. Ganz selten wird man hingehen und es als Monotherapie geben. Dann hat man per definitionem eine zwei- oder dreiwöchentliche Therapie, eine hoch emetogene Situation, in der man die Patientinnen eigentlich – tut mir leid, wenn ich es so sagen muss – latent unterschwellig quält. Warum muss ich das tun, wenn ich eine sehr gut verträgliche Therapie mit einem Taxan habe, die ich ausgesprochen gut und ohne die Patientin zu lädieren, geben kann? Das ist nicht schlüssig. Das widerspricht unserem grundlegenden Ansatz, nicht zu schaden. Da kommt man nicht drumherum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Lüftner. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Schmidt, dann Herrn Rhode vom MD. – Bitte schön, Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Es ist absolut richtig, was unsere Jüngste, Frau Professor Lüftner, ausgeführt hat: Es ist keine Frage, dass damals, wenn man so will, die Anthrazykline relativ neu waren, als sie als Erstes in die metastasierte Situation wie das neue Medikament hineingekommen sind. Mittlerweile werden die Patienten, wenn eine Chemotherapie-Indikation und keine Kontraindikation gegen Anthrazykline bestehen, in der Primärsituation beim frühen Mammakarzinom flächendeckend mit Anthrazyklinen vorbehandelt, sodass die Situation jetzt wirklich eine andere geworden ist. Damals war der Stellenwert in Relation zu den Taxanen ein etwas anderer als heute. Heute gibt es hinreichend Studien, auch relativ betagte Studien, die zeigen, dass Taxane von der Effektivität her zumindest vergleichbar sind, aber unter dem Strich – die Emetogenität der Anthrazykline war angesprochen worden – etwas besser steuerbar für die Patientinnen in der palliativen Situation. Wir müssen uns immer vor Augen führen, das fortgeschrittene Mammakarzinom ist eine palliative Situation. Jetzt ist es tatsächlich sinnvoller, die Patienten mit Taxanen zu behandeln. Das hat sich über die letzten 20 Jahre sicherlich etwas verändert, aber auch das ist der Lauf der Dinge, der Lauf zahlreicher Therapieoptimierungsstudien, die notwendigerweise über die ursprünglich vom pharmazeutischen Unternehmer eingereichte Zulassung nach Wortlaut, was in der Fachinformation steht, hinausgeht. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Jetzt hat sich noch Herr Professor Wörmann gemeldet, dann Herr Rhode vom MD und danach Herr Hastedt vom GKV-SV. – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich muss nichts von dem wiederholen, was die jüngeren Kolleginnen und Kollegen gesagt haben. Es ist alles genauso, wie die Realität. Der Punkt, warum ich mich eingehakt habe, ist: In der Studie haben sich 55 Prozent der Kliniker für Gemcitabin/Carboplatin als Chemotherapie entschieden, um deutlich zu machen, wo wir in der Realität sind. Deshalb ist es, glaube ich, wichtig, das sehr ernstzunehmen, was die Kollegen gerade gesagt haben, wie Taxane jetzt gegeben werden, aber auch, dass es inzwischen durchaus sehr gängig ist, Substanzen einzusetzen, die nicht zugelassen, aber hier mit dem Platin hochwirksam sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Rhode, Herrn Hastedt, dann Frau Teupen. – Herr Dr. Rhode, bitte.

Herr Dr. Rhode: Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Professor Wörmann hat schon einen ganz kleinen Teil meiner Frage vorweggenommen. Für mich hat sich bei der Lektüre des Dossiers die Frage gestellt, wieso Nab-Paclitaxel in die Bewertung aufgenommen worden ist, jedoch die Bewertung von den Platinen nicht, die in Deutschland ebenfalls zum Standard gehören und eingesetzt werden. Vielleicht kann mir der pharmazeutische Unternehmer noch einmal eine gewisse Nachhilfe geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte für den pU antworten? – Bitte schön, Frau Miller.

Frau Miller (MSD): Sehr gerne gehen wir noch einmal kurz darauf ein und erläutern unser Vorgehen und unsere Strategie. Wir haben in unserem Dossier die nutzenbewertungsrelevante Population dargestellt. Wie eingangs erläutert, ist das die Taxan-Teilpopulation. Hintergrund für dieses Vorgehen ist: Wir haben primär auf die zulassungskonforme Population eingegrenzt, also auf unseren Biomarker, in dem Fall die PD-L1-Expression, im nächsten Schritt auf die vom G-BA vorgegebene zweckmäßige Vergleichstherapie. Grundlage ist hier das Beratungsgespräch, das 2019 stattfand, in dem der G-BA als zVT die Anthrazyklin- und/oder Taxanbasierte Chemotherapie unter Berücksichtigung der Zulassung als zVT definiert hat. Wir haben eingangs erläutert, dass wir die Evidenz als ausreichend oder umfangreich ansehen, um von einer Vergleichbarkeit von Nab-Paclitaxel hinsichtlich des therapeutischen Nutzens mit den im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassenen Taxanen ausgehen zu können. Daher haben wir neben Paclitaxel eben auch dieses Nab-Paclitaxel herangezogen.

Auf das Gemcitabin/Carboplatin, was Sie ansprachen, sind wir nicht dezidiert eingegangen. Hintergrund ist wie gesagt die vom G-BA definierte zweckmäßige Vergleichstherapie. Wir haben aber die zulassungskonforme Gesamtpopulation inklusive der Gemcitabin/Carboplatintherapierten Patienten ebenfalls im Dossier dargestellt, und auch für diese Gesamtpopulation zeigt sich ein signifikanter Überlebensvorteil für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber Chemotherapie.

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

Herr Dr. Rhode: Noch nicht so ganz, weil Nab-Paclitaxel genauso off Label ist, als wenn Sie Platin eingesetzt hätten. Ich habe noch nicht ganz verstanden, warum das eine hineingenommen wurde und das andere nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben sich dazu gemeldet. – Ich habe Sie dazu noch auf dem Zettel, Frau Müller. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gemcitabin ist nur in Kombination mit Paclitaxel beim Mammakarzinom zugelassen. Ich denke, das war der Grund für den G-BA, sich so zu entscheiden, auch wenn die Realität anders ist. Aber ich nehme an, das ist der Hauptgrund. Ich will mich da jetzt nicht einmischen, Frau Müller, wird es besser wissen. Aber die Zulassung ist nicht mit Carboplatin.

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

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. – Wir haben uns die Frage auch gestellt, zumal wir gerade eine Beauftragung, aber nachdem das Dossier eingereicht wurde, für platin triple-negative breast cancer erteilt und die Evidenz, da wir das beauftragt haben, sozusagen auch für hinreichend gut gehalten haben. Aber: Die Problematik ist – – Also, ich muss einmal ganz klar sagen: Wir haben damals die zVT wegen dem Off-Label-Use so bestimmt. Nab-Paclitaxel hatten wir von vornherein wegen der Bedeutung in der Praxis unter bestimmten Bedingungen in die zVT hineinformuliert, dass das bereits anerkannt wird, wenn hinreichende Vergleichbarkeit gezeigt werden kann. Wir haben als G-BA bei Atezolizumab die Entscheidung gefällt – das war eine Studie nur gegen Paclitaxel –, dass wir das als hinreichend vergleichbar ansehen, um die

Studie heranzuziehen. Das ist sozusagen das, womit der pU gearbeitet hat. Ich wollte einfach noch mal sagen: Da müssen wir uns als G-BA vielleicht eher an die Nase fassen, ob wir möglicherweise zu einem früheren Zeitpunkt darüber hätten nachdenken können. Ich wollte nur bemerken: Es ist nicht ganz einfach, wenn wir eine laufende Bewertung haben, eine Off-Label-Bewertung, wozu sich die Experten erst einmal äußern müssen, wenn wir jetzt dem Entschluss, einen OLU Komparator in die zVT explizit aufzunehmen, vorgreifen. Das ist auch nicht so ganz einfach.

Aber ich wollte fragen, welchen Stellenwert Platinderivate haben und welchen Stellenwert Atezolizumab in Kombination mit Paclitaxel hat. Das hat die DGHO sehr hervorgehoben, dass das jetzt in der Praxis der neue Standard wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu habe ich jetzt Herrn Wörmann, Frau Lüftner und Herrn Ludwig. Danach geht es weiter mit Herrn Hastedt und Frau Teupen. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich stimme Ihnen völlig zu, Frau Müller. Ich denke, dass es gut gewesen wäre, Platin hineinzutun. Es gab zwei Jahre lag-time bei der Off-Label-Kommission. Wir sind jetzt fleißig, sodass wir schon relativ viel abgearbeitet haben. Da ist das Platin dabei. Insofern können wir das, glaube ich, jetzt nicht anders darstellen, als wir es getan haben. Ich weiß nicht, welche formalen Möglichkeiten Sie noch haben. Aber ich glaube, die Daten aus der Studie und der Entscheidung der Kliniker zeigen ziemlich eindeutig, dass Platin hier einen hohen Stellenwert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Jetzt Frau Lüftner, dann Herr Ludwig und Herr Schmidt, und dann machen wir mit Herrn Hastedt weiter.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich finde es extrem gut, dass man sich jetzt entschieden hat, Platin besser zu berücksichtigen. Das ist sicherlich beim Triple-negativen Mammakarzinom unverzichtbar. Sie sehen, wie wichtig das für die Kliniker ist. Ich habe an der 355-Studie teilgenommen, und alle meine Patientinnen haben Gemcitabine/Carboplatin bekommen, weil in Deutschland schlichtweg die Behandlungsrealität ist, dass die Patientinnen üblicherweise die Majorität im Screening oder in einem höheren Tumorstadium entdeckt worden sind, damit adjuvant mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt sind und damit eine nicht kreuzresistente Therapie wie Gemcitabine und Carboplatin unverzichtbar ist. Ich habe meine Patientinnen genauso in diesem Arm eingebracht. Den Weg zu den Platinen anzuerkennen, ist für die Zukunft mehr als hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt Herr Ludwig, dann Herr Schmidt, Herr Hastedt, Frau Teupen. – Bitte schön, Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Kurz und klar: Dem, was von Herrn Wörmann und Frau Lüftner gesagt wurde, kann ich nur zustimmen. Ich habe aber noch zwei andere Aspekte, die ich kurz ansprechen wollte. Das ist einmal, dass wir hinsichtlich der Sicherheit an dieser Studie kritisiert haben, dass die verzögert auftretenden unerwünschten Ereignisse – und die sind nach Checkpointinhibitoren sehr relevant –, nicht richtig erfasst wurden. Das halte ich für ein Manko dieser Studie. Der zweite Punkt, Frau Lüftner: Als hämatologischer Onkologe habe ich in meinem Leben sehr viel mit Anthrazyklinen zu tun. Ich muss sagen, ich finde Ihre Aussagen zu den Anthrazyklinen etwas zu dramatisch. Wir setzen sie noch regelmäßig ein. Wenn man sich pharmakologisch und supportiv damit auskennt, sind es sehr wirksame Zytostatika, die man nicht generell in die zweite Reihe schieben sollte. Ich glaube, die Anthrazykline haben gerade bei hämatologischen Malignen noch einen hohen Stellenwert. Man kann sie auch, wenn man weiß, was kumulative Höchstdosis ist und was man während der Therapie überwacht, weiterhin sehr gut verwenden. – Aber vielleicht könnte man sich noch kurz dazu äußern, warum letztlich diese verzögert aufgetretenen unerwünschten Ereignisse nach den Checkpointinhibitoren nicht richtig dokumentiert wurden. Das würde mich interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön, Herr Professor Ludwig. – Jetzt habe ich Frau Lüftner zur Replik, dann Herrn Professor Schmidt, Herrn Hastedt und Frau Teupen und der pU vielleicht zur Fragestellung von Herrn Ludwig.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Zwei ganz wichtige Punkte: Ich habe nicht gesagt, dass wir die Anthrazykline nicht nutzen und auch nicht, wenn es gerade noch geht, bei diesen Patientinnen, die meistens nur zwei Linien an Chemotherapie und selten eine dritte haben, dass wir die Anthrazykline nicht ausschöpfen. Aber das müssen wir nicht ganz am Anfang tun, weil die meisten bei uns in Deutschland das immerhin in der Adjuvans erhalten haben. Mir ist nicht gewahr – wie gesagt, ich habe an der Studie teilgenommen –, dass Spättoxizitäten nicht richtig dokumentiert worden sind. Das müsste man noch mal darstellen, dann müsste ich mir an die eigene Nase fassen. Aber leider Gottes ist es so, dass diese Patientinnen die Spättoxizitäten nach meiner Erfahrung nicht erleben oder zumindest, ja, leider nicht erleben. Dazu kann man gar nicht mehr sagen. Bei den Patientinnen, die ich da gesehen habe, war das mittlere Überleben – das wurde am Anfang vom pharmazeutischen Hersteller sehr schön geschildert – 13 Monate. Davon ist eine Linie und eine zweite Linie und dann supportiv Care. Leider Gottes erleben sie es nicht lange.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Schmidt, dann Frau Metterlein für den pharmazeutischen Unternehmer. Danach machen wir aber endlich weiter mit Herrn Hastedt und Frau Teupen. – Herr Professor Schmidt. – Man hört Sie nicht, Herr Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Ich kann nur unterstreichen, was Frau Professor Lüftner gesagt hat: Es ist beklagenswerterweise so, dass die Patienten in den meisten Fällen trotz allem eine sehr schlechte Prognose haben. Natürlich hat Herr Professor Ludwig recht, dass es Spätkomplikationen gibt, gerade bei den Checkpointinhibitoren, Hypophysitiden, die sehr bedenklich sein können, die auch nach vielen Monaten auftreten können. Aber diese Spätkomplikationen treten vergleichsweise selten auf, und dann greift die Problematik des beklagenswerten biologischen Verlaufs, dass die Patienten in den meisten Fällen keine langfristige Überlebensperspektive haben. Von daher würde es mich auch interessieren, was der pU zur Erfassung von Spättoxizitäten sagt. Ich hatte das persönlich eher nicht als Problem gesehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Metterlein für den pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Frau Metterlein (MSD): Zu Ihrer Frage mit der Nachbeobachtungszeit bei den unerwünschten Ereignissen: Es ist ein normales Vorgehen in onkologischen Studien, dass man bei den unerwünschten Ereignissen 30 Tage nachbeobachtet und bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen 90 Tage. Würde man länger nachbeobachten, könnte man den kausalen Zusammenhang nicht mehr so gut feststellen, weil viele Patienten mit der Zeit Folgetherapien bekommen, sodass man das UE nicht mehr eindeutig auf die Studienmedikation zurückführen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Metterlein. – Jetzt habe ich Herrn Hastedt und dann Frau Teupen.

Herr Dr. Hastedt: Guten Morgen! – Die meisten Punkte, die uns wichtig waren, wurden schon angesprochen, aber eine Frage an die Kliniker haben wir doch noch, und zwar speziell zur Interventionsseite der Studie. Wie sehen Sie die Zulassung von Pembrolizumab, die ganz allgemein lautet „in Kombination mit Chemotherapie“? Sehen Sie auch die Kombination zum Beispiel mit Anthrazyklinen, bzw. wird die Kombination mit Anthrazyklinen auch in der Versorgung angewandt? Und vielleicht allgemein: Welchen Stellenwert haben die einzelnen denkbaren Chemotherapiekombinationen mit Pembrolizumab in der Versorgung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hastedt. – Wer möchte dazu von den Klinikern etwas sagen? – Frau Lüftner und Herr Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich sehe keinen Stellenwert in der Kombination mit Anthrazyklinen, weil wir keine einzige Studie in keiner Situation weltweit haben, wo ein Checkpointinhibitor beim Mammakarzinom mit einem Anthrazyklin gegeben worden ist; das würde ich nicht tun. Ansonsten kann ich nur auf das referenzieren, was Herr Wörmann vorhin so schön unterstrichen hat, wie sich die Kliniker entschieden haben. Ich kann mir nicht vorstellen, dass im klinischen Alltag derzeit oder in Zukunft die Entscheidung anders aussehen wird. Es ist für mich sehr repräsentativ, wie hier innerhalb der Studie gewählt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Absolut d'accord. Es gibt keine Studiendaten beim Mammakarzinom zur Kombination mit Anthrazyklinen. Wie vorhin hinreichend ausgeführt, haben die meisten Patienten in der Realität schon Anthrazykline gesehen. Also, die Frage wird sich in der therapeutischen Realität nicht stellen. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurzer Hinweis: Allein, was die Remissionsraten in der Studie angeht, haben Sie wahrscheinlich gesehen, dass die Remissionsraten unter der Taxan-Therapie etwas niedriger lagen als im Durchschnitt der Gesamtstudie. Das heißt, die anderen Therapien – platinhaltig – haben etwas höhere Remissionsraten in der Kombination mit Pembrolizumab geschafft. Das ist relevant für die Klinik. Deshalb habe ich eben darauf hingewiesen. Also, ich glaube, die Platinkombination ist wirklich deutlich zu berücksichtigen, und wir müssen uns in der Off-Label-Kommission etwas beeilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dann frage ich jetzt mal Herrn Hastedt: Ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Hastedt: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine etwas andere Frage zu einem Endpunkt, und zwar geht die Frage an die Fachgesellschaften, wie sie den Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie bzw. Tod bewerten. Das ist nicht ganz unumstritten. Wir hätten gerne Ihre Einschätzung dazu, wie relevant dieser Endpunkt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner, Sie schauen so wissend aus; bitte schön, und dann der junge Herr Professor Hartkopf. – Zuerst die junge Frau Lüftner und dann der junge Herr Hartkopf.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da bin ich sehr froh, dass ich nicht doof ausschaue. – Das ist eine sehr kluge Frage, muss ich sagen, weil es hier keine Durchmischung von Verständnis mit anderen Tumorentitäten geben darf. Diese Patienten haben eine hohe Tumorlast, und wir haben keine Zeit, zwischen zwei Therapielinien zu trödeln. Das heißt, die Zeit bis zur Einleitung einer Zweitlinientherapie dürfte mit der Zeit bis zur Progression ausgesprochen identisch sein, weil ich mir nicht die Zeit lasse, mir wochenlang etwas zu überlegen, bis ich eine Zweitlinie beginne. Das ist anders bei Tumorentitäten mit nicht so einer Aggressivität der Grunderkrankung, wo ich zwischendrin mir und der Patientin einen Urlaub erlauben kann oder eine längere Erhaltungstherapie habe. Das heißt, ich halte von der Zeit bis zur nächsten Linie grundsätzlich viel, aber das bringt beim Triple-negativen Mammakarzinom keine zusätzlichen tollen Punkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich würde dem gerne zustimmen. Auch ich bin der Ansicht, dass die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie im Großen und Ganzen dem progressionsfreien Überleben entsprechen sollte, da beim Triple-negativen Mammakarzinom schnell begonnen wird. Meine persönliche Meinung, und ich denke, auch die Meinung meiner Kollegen, ist, dass das progressionsfreie Überleben bzw. die Zeit bis zur Chemotherapie durchaus patientenrelevant ist, weil die Patientin mit jedem Progress und mit jeder neuen Therapielinie in der Regel eine

Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder des Gesundheitszustands erfährt. Ich weiß nicht, ob die Frage in diese Richtung zielte, aber ich halte es durchaus für einen patientenrelevanten Endpunkt, würde mir hier aber wahrscheinlich eher das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben wünschen. Darüber braucht man nicht zu diskutieren, das ist definitiv patientenrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Müller und dann Herrn Vervölgyi. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte noch kurz etwas nachfragen. Ich habe es eingestreut, als wir über den Stellenwert der Platinderivate diskutiert haben. Das war ein Kritikpunkt der DGHO, dass die nicht in der zVT gelistet sind oder dass die einen hohen Stellenwert haben. Ich hatte auch nach Atezolizumab in Kombination mit Nab-Paclitaxel gefragt. Welchen Stellenwert hat das in dieser Indikation in der Praxis? Wir haben das 2020 bewertet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Hartkopf, bitte, und dann Frau Lüftner.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Das war zwar noch die Hand von vorhin, aber Nab-Paclitaxel in Kombination mit Atezolizumab hat einen hohen Stellenwert in der klinischen Routine, die Kombination mit Paclitaxel nicht – das hat Herr Schmidt eben ausgeführt –, weil hier die KEY-NOTE-131-Studie kein signifikantes Ergebnis gebracht hat. Aber, wie gesagt, die Kombination mit Nab-Paclitaxel ist in der Praxis relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Lüftner, dann Herrn Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Sicherlich ist die Kombination aus Atezolizumab und Nab-Paclitaxel in Deutschland gleichermaßen ein Standard. Aber da können mich die Kollegen jetzt gerne unterstützen: Die AGO-Guidelines, die, wenn ich es richtig im Kopf habe, am 17. März bundesweit vorgestellt worden sind, haben sich auch hier positioniert und die Kombination aus Pembrolizumab mit den Variationen an Chemotherapie mit einem zwei Plus bewertet und Atezolizumab nur mit einem Plus. Der Hintergrund ist klar: Erstens kommt es dem Kliniker mehr entgegen, und zweitens gibt es hier einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil, da in der Atezolizumab-Studie der komplexe statistische Hintergrund ist, den ich an dieser Stelle lieber auslasse, nicht gegeben ist, keine statistisch signifikante Gesamtüberlebensverlängerung. Also einen Stellenwert haben beide, aber eines ist besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Ja, zwei Plus gegen ein Plus. Wir haben das in der Kommission sehr lange diskutiert und die Gründe sind genau so, wie es eben angesprochen worden ist, dass wir formal letzten Endes den statistisch relevanten Zusammenhang mit dem Endpunkt Gesamtüberleben, vor allen Dingen bei der Pembrolizumab-Studie, was allerdings, denke ich, ein Designproblem der Atezo-Studie war – – Das ist der Grund, warum das etwas unterschiedlich ausgegangen ist. Dazu haben wir mit Pembrolizumab und dem Studiendesign die Möglichkeit, mehrere Chemotherapien durchzuführen. Das gibt uns ein wenig mehr Beinfreiheit, auch wenn dieses Wort in letzter Zeit etwas aus der Mode gekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Jetzt habe ich Frau Müller mit einer Nachfrage, dann Herrn Ludwig und Herrn Wörmann. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Das relativiert das für mich etwas, was Sie in Ihrer Stellungnahme ausgeführt haben. Ich habe aber dazu noch eine Frage, und zwar haben wir hier, weil der pU, glaube ich, das gewählt hat, einen anderen cut off für PD-L1-

Expression. Wir haben hier einen cut off von CPS \geq 10 Prozent. Bei Atezolizumab hatten wir, glaube ich, einen cut off von 1 Prozent. Hier hat sich in der Gesamtpopulation ein OS-Vorteil gezeigt. Es wurde nur – – Ah, ich sehe, es melden sich schon viele dazu. Insofern ist es für mich schwierig, hier einen direkten Vergleich herzustellen, weil bei der Atezolizumab-Studie, wo sich im Vergleich zu Nab-Paclitaxel tatsächlich auch ein OS-Vorteil gezeigt hatte, der auch recht deutlich war, und hier ist er noch deutlicher, aber wir haben hier einen anderen cut off. Wenn Sie dazu noch was sagen könnten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Hecken, Sie sind stumm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das habe ich auch gemerkt, danke, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Hartkopf, Herrn Schmidt, Frau Lüftner, Herrn Wörmann. – Herr Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Da gebe ich Ihnen recht, da sind andere cut offs gewählt worden, allerdings können Sie das nicht vergleichen. Das sind zwei unterschiedliche Tests, die da gemacht worden sind. Bei Atezolizumab wurde der sogenannte Immun ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht nichts mehr.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Entschuldigung. Jetzt sind alle weg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, jetzt versteht man Sie aber wieder, Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Okay. – Ich weiß jetzt nicht, was alles da war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen Sie noch mal von vorne an, es kam ganz abgehackt.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Also, das sind unterschiedliche cut offs, da gebe ich Ihnen recht. Allerdings sind da auch zwei verschiedene Tests verwendet worden, die man so nicht miteinander vergleichen kann. Beim Atezolizumab ist es der sogenannte Immune Cell Score, da wird die PD-L1-Expression nur auf den Immunzellen gemessen, und beim Pembrolizumab ist es dieser Combined Positive Score. Da wird die PD-L1-Expression sowohl auf Tumorzellen als auch auf den umgebenden Immunzellen gemessen. Das heißt, Sie können das so nicht miteinander vergleichen. Dementsprechend – da gebe ich Ihnen auch recht – können Sie die Population auch nicht miteinander vergleichen, weil das verschiedene Tests waren und hier unterschiedliche ... (akustisch unverständlich) herausgesucht worden sind. Aber zu sagen, das ist der gleiche Test mit einem anderen cut off, das würde ich so nicht unterstützen. Da steht, wie gesagt, eine andere Methodik dahinter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hartkopf. – Jetzt Herr Schmidt, dann Frau Lüftner, Herr Wörmann, Herr Ludwig, Herr Vervölgyi.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das ist absolut richtig, es sind unterschiedliche Testverfahren, die nicht 100-prozentig deckungsgleich sind. Ich denke, jeder meiner Kolleginnen und Kollegen kann bestätigen, dass wir gelegentlich Patienten sehen, die nach dem CPS für Pembro nicht geeignet wären, weil es unter 10 liegt, die aber einen Immunzellscore von 2 oder so etwas haben und vice versa. Das gibt einem als Therapeuten etwas mehr Optionen, wie man die Patienten zulassungsentsprechend, wenn man sich dazu entschlossen hat, einen Checkpointinhibitor einzusetzen, geben kann. Aber es ist völlig richtig, es sind zwei unterschiedliche Testverfahren mit großer, aber nicht mit einer 100-prozentigen Überlappung. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schmidt. – Frau Lüftner hat zurückgezogen, habe ich gerade gesehen. Herr Wörmann, Herr Ludwig, Herr Vervölgyi.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das war der Kommentar, den ich eigentlich schon machen wollte, bevor Frau Müller die Frage gestellt hat. Es geht genau um diesen Punkt. Die Populationen sind überlappend, aber nicht identisch. Das ist allerdings ein Thema, dass ein CPS von 10 ein cut off in einem biologischen Kontinuum ist, und ob die Frau mit 11 wirklich besser anspricht als die mit 9, wissen wir nicht, aber es ist nun einmal so festgelegt worden. Insofern ist

das, was die Kollegen gerade gesagt haben, dass wir mit einem anderen Marker den Spielraum haben, in der Klinik sehr hilfreich. Es ist sehr schwer, einer Patientin mit 9 zu vermitteln, dass sie die Immuntherapie nicht bekommen darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt hat das Wort Herr Professor Ludwig, danach Herr Vervölgyi.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zu dem Letzten wollte ich keine Frage stellen, sondern das nur bestätigen. Also, ich würde diesen Score auch sehr mit Vorsicht genießen, wenn man weiß, wie es methodisch gemacht wird. Aber ich hatte eine Frage, um meinen eigenen Kenntnisstand zu verbessern: Atezolizumab ist in den USA zurückgezogen worden. Galt das nur für die Kombination mit dem jeweiligen Taxan oder generell? Das würde mich interessieren, weil das vorhin nicht angeklungen ist. Vielleicht kann das Frau Lüftner oder Herr Schmidt beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Kann dazu jemand etwas sagen? – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Nach meinem Kenntnisstand ist in den USA von der FDA nur die Kombination aus Atezolizumab und Nab-Paclitaxel initial für limitierte Zeit zugelassen oder verfügbar gewesen, und die haben das zurückgenommen, weil sie eine negative Studie, nämlich mit einem Paclitaxel, hatten und zeitnah keine weiteren Daten herbeibringen konnten. Aber es gab von Hause aus nur die Kombinationsmöglichkeit mit dem Nab-Paclitaxel.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Gut. Nach meiner, nach unserer Recherche hat das Genentech dann für diese Indikation generell zurückgezogen. Das deckt sich mit dem, was Sie sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte noch mal kurz auf eine Diskussion zurückkommen, die schon eine Weile her ist, nämlich zum Endpunkt Zeit bis zur Folgetherapie und zu den länger erhobenen Endpunkten, den Spätreaktionen. Vielleicht als Anregung an dieser Stelle für die Studiendurchführenden: Endpunkte wie Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität etc. und auch Nebenwirkungen länger zu erheben, um direkt zu sehen, wie es den Patientinnen geht, um nicht auf solche Endpunkte wie Zeit bis zur Folgetherapie zurückgreifen zu müssen, was Sie gerade gesagt haben, Herr Hartkopf. Denen geht es in der Regel schlechter. Das könnte man direkt messen, indem man die Endpunkte länger erhebt. – Das noch mal als Anregung. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Vervölgyi. – Jetzt schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann sind wir genau im Zeitplan.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Rettelbach?

Frau Rettelbach (MSD): Danke, Herr Professor Hecken. – Vielen Dank Ihnen allen für die interessante Diskussion und die Gelegenheit, dass wir zum Schluss noch einmal unsere Sicht der Dinge kurz darstellen können. Wie eingangs erwähnt, haben die Patientinnen in dem Anwendungsgebiet eine sehr schlechte Prognose, und für diese Patientinnen sind das wirklich tolle Ergebnisse aus dieser Studie und eine sehr gute Nachricht. Frau Lüftner hat sehr gut und eindrücklich dargestellt und uns vor Augen geführt, wie schlecht es diesen Patientinnen geht. Es ist wichtig zu sehen, es geht nicht darum, dass man überlebt, sondern auch, wie man überlebt.

Aus Sicht von MSD gibt es keine Unsicherheiten bezüglich des Kontrollarms; das wurde in der Diskussion dargelegt. Warum? Die gelieferte Evidenz ist ausreichend, um eine Vergleichbarkeit von Nab-Paclitaxel gegenüber dem zugelassenen Taxan zu zeigen. Die Dosierungen wurden entsprechend der Evidenz und Empfehlungslage umgesetzt und entsprechen häufig dem klinischen Alltag. Die Einschlusskriterien und die Therapie nach Maßgabe des Arztes stellten zu jedem Zeitpunkt für diese eingeschlossenen Patienten sicher, dass sie die beste Behandlungsoption erhalten haben.

Das IQWiG hat den Ergebnissen Rechnung getragen und aufgrund der diskutierten Unsicherheiten einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Pembrolizumab in diesem Anwendungsgebiet gesehen. Wir hoffen, dass mit dieser Diskussion diese Unsicherheiten ausgeräumt werden konnten. Für uns ergibt sich in der Gesamtschau ein erheblicher Zusatznutzen für Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie gegenüber der zVT. Wenn man die viel diskutierte und aufgrund der aktuellen Entwicklung auch interessante Kombinationstherapie aus Carboplatin und Gemcitabin berücksichtigt, möchte ich noch festhalten, dass es sich hierbei um einen signifikanten OS-Effekt mit dem Ausmaß beträchtlich handelt. Nicht zuletzt hat Pembrolizumab jetzt den höchsten Empfehlungsgrad in der aktuellen AGO-Leitlinie bekommen, und wir vertrauen darauf, dass das, was hier diskutiert wurde, in der Entscheidungsfindung berücksichtigt wird. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach, herzlichen Dank an alle Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben, und an diejenigen, die Fragen gestellt haben. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen, was hier besprochen wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. – Wir machen in zwei Minuten weiter, auch wieder mit Pembro, dann in einer anderen Indikation. Für diejenigen, die uns verlassen, schönen Tag noch. Tschüss!

Schluss der Anhörung: 10:58 Uhr