

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Lenvatinib (D-755) + Pembrolizumab (D-759)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 23. Mai 2022

von 10:59 Uhr bis 11:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Mehlig  
Herr Dr. Steinert  
Herr Eheberg  
Herr Dr. Schwenke

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

Frau Dr. Wendel-Schrief  
Frau Dr. Schubert  
Frau Dr. Art  
Herr Busley

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

Herr Dr. Emons

Angemeldeter Teilnehmender für die **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO):**

Herr Dr. Grabowski

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

Frau Prof. Dr. Lüftner  
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Wacker  
Herr Diessel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Tobaben  
Frau Bassy

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Güldner  
Frau Dr. Lampert

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

Herr Bussilliat



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Getragen vom Spirit der vorangegangenen Anhörung beginnen wir mit der zweiten Anhörung zu Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab, jetzt beim fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinom bei Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie. Wir sprechen über die Dossiers D-755 und D-759. Für beide Wirkstoffe gibt es ein neues Anwendungsgebiet. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. April 2022.

Ich muss, obwohl es formalistisch ist, erneut die Anwesenheit feststellen. Für Eisai sind zugeschaltet Herr Mehlig, Herr Dr. Steinert, Herr Eheberg und Herr Dr. Schwenke, für MSD Frau Dr. Wendel-Schrief, Frau Dr. Schubert, Frau Dr. Art und Herr Busley, von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Dr. Emons – Herr Dr. Grabowski von der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie ist noch nicht eingeloggt –, von der DGHO Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann, für GlaxoSmith-Kline Frau Wacker und Herr Diessel, für AstraZeneca Frau Tobaben und Frau Bassy, für Sano-fi-Aventis Herr Güldner und Frau Dr. Lampert sowie für den vfa Herr Bussilliat.

In der vorangegangenen Anhörung hat Eisai begonnen und MSD fortgeführt. Nun machen wir es umgekehrt. Ich würde Frau Wendel-Schrief bitten, aus Sicht von MSD einzuführen. Bitte schön.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Wir bedanken uns für die Möglichkeit, kurz auf unsere Sicht der Dinge einzugehen. Bevor ich einsteige, möchte ich meine Kollegen vorstellen. Es gab einen kleinen Wechsel. Frau Art war maßgeblich für die Dossiererstellung verantwortlich, Frau Schubert leitet im Market Access unter anderem den Bereich Women's Cancer, Herr Busley, unser Kollege von Medical Affairs, ist unter anderem für diesen Bereich zuständig. Ich heiße Jutta Wendel-Schrief und leite den Bereich Market Access.

Pembrolizumab ist in Kombination mit Lenvatinib zugelassen für erwachsene Patientinnen mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Endometriumkarzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach vorheriger platinbasierter Therapie in jedem Krankheitsstadium, wenn eine kurative chirurgische Behandlung oder Bestrahlung nicht infrage kommt. Die Anwendungserweiterung wurde in den Fachinformationen beider Wirkstoffe ergänzt. So haben wir hier genau dieselbe Situation, die wir eben schon hatten: dass wir aus rechtlichen Gründen keine Absprachen machen konnten. Deswegen sind die Dossiers separat und unabhängig erstellt worden.

Zunächst etwas zum Krankheitsbild. Die durchschnittliche Lebenserwartung dieser Patientinnen ist mit weniger als 12 Monaten sehr schlecht. Leider stehen bisher nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung, die allesamt eine eingeschränkte Wirksamkeit aufweisen und eher als Behelfstherapien anzusehen sind. Es besteht für diese Patientinnen ein sehr hoher Medical Need. Der Nutzenbewertung liegt die kontrollierte randomisierte Studie KEYNOTE 775 zugrunde. In dieser Studie wurde Pembrolizumab in Kombination mit Lenvatinib mit einer Therapie nach Maßgabe des Arztes, also der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, verglichen. Die möglichen Optionen dabei waren Doxorubicin oder Paclitaxel. Die Studie KEYNOTE 775 ist die erste und einzige Studie, die bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und einer platinbasierten Vortherapie einen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben zeigen konnte. Die Reduktion des Sterberisikos betrug 38 Prozent. Zudem zeigten sich deutliche Vorteile bei der Zeit bis zur ersten Folgetherapie oder Tod und klinisch relevante Vorteile bei der Krankheitssymptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Auch das IQWiG sieht die Therapie nach ärztlicher Maßgabe in der Studie als hinreichende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und spricht einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen aus, jedoch nur für die Patientinnen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel die Therapie nach ärztlicher Maßgabe darstellt. MSD sieht die Beschränkung des Zusatznutzens auf diese Patientinnen als nicht sachgerecht an, da die zweckmäßige Vergleichstherapie in der KEYNOTE 775-Studie als Multikomparatorvergleich hinreichend umgesetzt wurde.

In der Gesamtschau ergibt sich aus unserer Sicht aufgrund der als Meilenstein zu betrachtenden Ergebnisse ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Kombination Pembrolizumab plus Lenvatinib, und zwar für alle Patientinnen mit fortgeschrittenem Endometriumkarzinom und einer platinbasierten Vortherapie. Es handelt sich daher um eine nachhaltige und gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapierelevanten Nutzens. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Wendel-Schrief. – Dann gebe ich das Wort an Herrn Mehlig. Herr Mehlig, ich nehme an, Sie heißen immer noch so und sind immer noch in der in der ersten Anhörung beschriebenen Funktion. Bitte schön, Sie haben das Wort.

**Herr Mehlig (Eisai):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ja, es gab in den letzten 15 Minuten keine größeren Änderungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das wundert einen bei dieser dynamischen Welt.

**Herr Mehlig (Eisai):** Ich nehme sehr gerne die Gelegenheit wahr, erneut eine kurze Einleitung zu geben. Ich entschuldige mich vorab für die eine oder andere Redundanz gegenüber dem, was Frau Dr. Wendel-Schrief in ihrem Statement beschrieben hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie merken, wie geschickt ich Sie nacheinander in Verlegenheit bringe, weil Sie Ihre Sprechzettel vorlesen müssen. Das ist doch fair.

**Herr Mehlig (Eisai):** Das finde ich auch. – Ich möchte vorher kurz meine Kollegen vorstellen, die mit einer Ausnahme vorhin bei der Anhörung zum Nierenzellkarzinom zum Team gehörten. Es gibt jedoch einige neue Teilnehmer; deswegen sei mir das gestattet. Herr Dr. Gunnar Steinert ist Senior Medical Manager und leitet die Abteilung Medical Affairs der Geschäftseinheit Onkologie bei Eisai. Herr Dr. Carsten Schwenke berät uns bei allen unseren Nutzenbewertungsverfahren zu methodischen und biometrischen Fragestellungen. Herr Dirk Eheberg ist Director im HTA-Bereich bei IQVIA. Wie beim Nierenzellkarzinom war er auch bei diesem Dossier sehr intensiv an der Erstellung und auch an der Abfassung der Stellungnahme beteiligt. Mein Name ist nach wie vor Hilmar Mehlig. Ich bin Market Access Manager bei Eisai.

Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben heute am selben Tag und direkt hintereinander zwei Anhörungen zu sehr unterschiedlichen onkologischen Indikationen. Bei der Behandlung des Nierenzellkarzinoms wurde, wie ich vorhin erwähnte, in den letzten Jahren eine bemerkenswerte Anzahl verschiedener zielgerichtet wirksamer Substanzen mit unterschiedlichen molekularen Angriffspunkten allein und in Kombination untersucht und zugelassen. Dies war völlig anders für die medikamentöse Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms. Hier gab es praktisch jahrzehntelang keine neuen Behandlungsoptionen. Der einzige Therapiestandard ist die Kombination von Carboplatin und Paclitaxel. Danach, haben wir letzten Oktober in einer ersten Anhörung zum fortgeschrittenen Endometriumkarzinom gelernt, stehen zwar einige etablierte Substanzen zur Verfügung, sie haben aber den Charakter von Behelfstherapien. Dabei sind die in Deutschland am häufigsten eingesetzten Substanzen Doxorubicin und Paclitaxel. Es herrscht also ein erheblicher Bedarf an neuen Therapiemöglichkeiten für die Patientinnen.

Glücklicherweise sind jetzt endlich bedeutsame Fortschritte in der Arzneimittelforschung für diese Erkrankung zu verzeichnen. Die Kombinationstherapie Lenvatinib und Pembrolizumab wurde auf Basis einer aussagekräftigen, direkt vergleichenden Phase-III-Studie uneingeschränkt zugelassen und steht für die Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms nach platinbasierter Vortherapie unabhängig vom Mismatch Repair, dem MMR-Status, zur Verfügung. In dieser Multikomparatorstudie, der sogenannten Studie 309, konnten Patientinnen entweder Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab oder eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Vergleichsarm erhalten, in dem die beiden in Deutschland am häufigsten eingesetzten Substanzen, Doxorubicin und Paclitaxel, jeweils in Monotherapie verabreicht wurden.

Nachdem der G-BA am 07.12.2021 die ursprüngliche Liste der Wirkstoffe, die zur zVT-Therapie nach ärztlicher Maßgabe im Anwendungsgebiet gehören, um Paclitaxel als Monotherapie erweiterte, sind beide Wirkstoffe, die in der bewertungsrelevanten Studie 309 im Vergleichsarm gemäß ärztlicher Maßgabe den Patientinnen gegeben werden konnten, Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Die bewertungsrelevanten Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studie 309 sind in unserer Stellungnahme detailliert aufgeführt. Am wichtigsten ist sicherlich die bisher nicht erreichte große Verlängerung der Überlebensdauer der Patientinnen zu bewerten. Mit einem signifikanten Hazard Ratio von 0,62 ist die mediane Überlebenszeit um 7 Monate auf 18,3 Monate länger unter der Kombinationstherapie mit Lenvatinib und Pembrolizumab gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Darüber hinaus wurde die progressionsfreie Zeit nahezu verdoppelt. Auch dies ist eine bisher nicht erreichte große Verbesserung. Weitere Verbesserungen des therapielevanten Nutzens wurden anhand der Skalen zu Morbidität, des E-ORTC QLQ-C30 und EORTC QLQ-EN24, gezeigt. Dem gegenüber stehen statistisch signifikante Nachteile für die Kategorien schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis und unerwünschtes Ereignis, das zum Therapieabbruch führt. Für die Kategorie schweres unerwünschtes Ereignis gemäß CTCAE-Grad  $\geq 3$  zeigte sich für Lenvatinib in Kombination mit Pembrolizumab kein Unterschied gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Eine Woche vor Ablauf der Stellungnahmefrist lagen auch die Daten der finalen Analyse der Studie 309 vor und wurden unserer Stellungnahme beigelegt. Die Auswertung der bewertungsrelevanten Endpunkte in der finalen Analyse sind konsistent mit denen des ersten konfirmatorischen Datenschnitts. Insbesondere beim OS und PFS sind die beobachteten Effekte nahezu unverändert. Auch bei den anderen Endpunktkategorien liegen keine wesentlichen Abweichungen gegenüber den Ergebnissen des ersten Datenschnitts vor.

Ich darf zusammenfassen. Nach jahrzehntelangem Stillstand gibt es jetzt endlich bedeutsame Fortschritte für die medikamentöse Behandlung des fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms. Mit den komplementären Wirkmechanismen des Tyrosinkinase-Inhibitors Lenvatinib und des Immuncheckpoint-Inhibitors Pembrolizumab in Kombinationstherapie wurden in der aussagekräftigen Studie 309 erhebliche Vorteile unter anderem durch die Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 7 Monate auf 18,3 Monate mit einem signifikanten Hazard Ratio von 0,62 gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe erreicht. In der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbaren Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ergibt sich für die Kombination Lenvatinib mit Pembrolizumab gegenüber der Therapie nach ärztlicher Maßgabe aus Sicht von Eisai ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Mehlig. – Ich stelle zunächst fest, dass Herr Dr. Grabowski seit 11:04 Uhr zugeschaltet ist.

Meine erste Frage geht an die Kliniker. Es ist gerade schon angesprochen worden. Das IQWiG hat aufgrund der vorliegenden Daten aus der KEYNOTE-Studie eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen vorgenommen, für die Doxorubicin oder Paclitaxel

die geeignete bzw. nicht geeignete Therapie dargestellt hat. Diese Unterteilung erfolgte vor dem Hintergrund der zVT als „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“, die neben der Chemotherapie die Option der endokrinen Therapie sowie einer alleinigen Best-Supportive-Care-Therapie umfasst, für die keine Daten vorgelegt worden sind. Sie als Fachgesellschaften haben der zVT insgesamt zugestimmt, sagen aber, dass die Unterteilung in der Aussage zum Zusatznutzen kritisch zu bewerten ist. Vor diesem Hintergrund würde uns alle interessieren, wie Sie den therapeutischen Stellenwert der beiden Komparatoren Doxorubicin oder Paclitaxel in der Versorgung im Vergleich zu weiteren Therapieoptionen, insbesondere einer endokrinen Therapie – BSC brauchen wir, glaube ich, hier nicht anzuschauen –, beurteilen. Das ist ganz wichtig für die Frage: Machen wir zwei Patientengruppen oder nicht? – Als Erste hat sich Frau Lüftner gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Vielen Dank. – Das ist eine sehr berechtigte Unterscheidung, aber sie bringt im klinischen Alltag nichts. Denn die Anzahl der Patientinnen, die man endokrin behandeln könnte, ist verschwindend klein. Voraussetzung wäre, dass man einen hohen Östrogenrezeptorstatus hat, eine geringe Symptomlast und eine geringe Tumorlast, sodass, wenn die endokrine Therapie versagt, was immerhin mit Sicherheit bei über der Hälfte der Patientinnen der Fall ist, einem die Erkrankung nicht davonrennt. Von diesen Patientinnen kommt eine einmal oder zweimal im Jahr oder jedes zweite Jahr durch meine Tür. Es gibt solche Frauen, aber es sind Raritäten. Ich würde sie auf keinen Fall in die Gruppe der üblichen Patientinnen hineinnehmen, die eine hohe Symptomlast und eine hohe Tumorlast haben, wo man schnell und sicher etwas – nicht falsch verstehen – reißen muss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es geht in dieselbe Richtung. Vielleicht ist der Punkt ein bisschen anders beleuchtet. Für uns – deswegen haben wir uns so pointiert formuliert geäußert – geht es an dem vorbei, was wir als Indikation erlebt haben. Der kritische Punkt: Ja, es gibt einen Unmet Medical Need, der ist riesig. Insofern ist es anders als in der vorherigen Anhörung zum Nierenzellkarzinom. Die Vorentscheidung ist durch die platinhaltige Therapie gemacht worden. Ist eine Patientin Chemotherapie-geeignet? Das ist das, was die Kliniker zuerst entscheiden. Die nächste Entscheidung, die wir heute haben – das ist jetzt die Situation für die Kombination –: Ist es eine Patientin mit hohem MSI, also hoher Mikrosatelliteninstabilität, käme sie grundsätzlich für Dostarlimab alleine infrage. Oder ist sie – das ist die größere Gruppe – für diese Therapie geeignet? Das erscheint uns viel wichtiger zu sein, als dass noch eine kleine Unterteilung da ist, wie Frau Lüftner es gerade formuliert hat.

Vielleicht ganz kurz methodisch. Es ist eine erfreuliche Entwicklung. Ganz konkret: Es gab eine Phase-II-Studie, die zeigte, dass es eine Ansprechrate von über 30 Prozent für die Kombination geben könnte und eine Langzeitüberlebensrate von über 16 Monaten. Das hat den Zulassungsbehörden nicht gereicht. Man hat eine Phase-III-Studie angeschlossen. Es kommt genau dasselbe heraus, was in der Phase-II-Studie da ist. Insofern hat es ein bisschen gedauert. Aber es ist grundsätzlich eine höchst erfreuliche Entwicklung und genau das, was wir und auch Sie die ganze Zeit fordern, wenn wir stabile Daten haben wollen. Somit können wir sagen: Die Remissionsraten und die Gesamtüberlebenszeit sind auf stabilen Füßen. Aber wenn es zu geben ist, ist die Entscheidung, wie wir es gerade gesagt haben, für die meisten Patientinnen: Halten sie diese Therapie aus? Jetzt sind wir genau da, wo wir eben auch waren. Wir haben es in unserer Stellungnahme explizit gesagt. Die Durchschnittsdosis für Lenvatinib liegt nicht bei 20 mg – das ist die Einstiegsdosis –, sondern bei 13 mg im Rahmen dieser Studie. Das heißt, wir haben eine nebenwirkungsbelastete Therapie. Die Entscheidung ist für den Kliniker viel eher: Ist die Patientin dafür geeignet? Das ist uns viel geeigneter als das, was als Vorschlag für zusätzliche Subgruppen vom IQWiG hereinkam.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Emons und Herr Grabowski, gibt es aus Ihrer Sicht Ergänzungen?

**Herr Dr. Emons (DGGG):** Keine weitere Ergänzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Emons. – Herr Grabowski.

**Herr Dr. Grabowski (NOGGO):** Entschuldigung für meine Verspätung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kein Problem.

**Herr Dr. Grabowski (NOGGO):** Ich kann mich den Kollegen Frau Professor Lüftner und Herr Professor Wörmann nur anschließen. Es ist tatsächlich eine sehr erfreuliche Entwicklung für uns und eine belegte Wirksamkeit der Kombination Pembrolizumab und Lenvatinib, im Prinzip eine neue wirksame Therapieoption für diese Gruppe von Patientinnen, wo wir bisher relativ frustrierende Therapieoptionen hatten, unabhängig, ob von Paclitaxel oder von Doxorubicin, oder auch die endokrine Therapie, die eine kleine Gruppe von Patienten betrifft, aber auch andere Chemotherapeutika.

Zu dem Thema endokrine Therapien: Sie sind wegen der Lieferengpässe kaum verfügbar. Was in den Leitlinien empfohlen wird, ist häufig nicht wirklich lieferbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Grabowski. – Frau Müller, KBV, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich habe zu der Frage, die Professor Hecken gestellt hat, eine Nachfrage. Sie haben sich eben zur endokrinen Therapie und auch zur BSC geäußert, insbesondere vor dem Hintergrund, dass wir hier ein Patientenkollektiv haben, das nach Platin ist, und gesagt, dass das aus Ihrer Sicht eine sehr geringe Rolle spielt. Wie sieht es mit Platin-Retherapien aus? Die haben wir ebenfalls als Komparatoroption in der zVT. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe einen taktischen Vorschlag. Sie haben vorhin Herrn Emons überschlagen, indem er sich noch äußern dürfte. Vielleicht wäre es klüger, ihn einzubeziehen, weil wir damit symbolisch einen Generationenwechsel andeuten könnten. Sie kennen vielleicht seinen Vater von vorherigen Anhörungen. Insofern möchten wir deutlich machen, dass wir versuchen, die jüngeren Kollegen einzubeziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wörmann. Es ist wahrscheinlich Ihrer Aufmerksamkeit entgangen, dass ich Herrn Emons angesprochen habe und er gesagt hatte, er habe keine Ergänzung. Dieser Satz ist ein bisschen untergegangen. Sie werden ihn aber genau so im Wortprotokoll finden. – Herr Emons, dann richte ich die Frage an Sie.

**Herr Dr. Emons (DGGG):** Ich habe keine weitere Ergänzung zu dem vorher Gesagten gehabt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und jetzt zu der Frage von Frau Müller?

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Als Platin-Retherapie!)

**Herr Dr. Emons (DGGG):** Können Sie diesen Anteil bitte wiederholen?

**Frau Dr. Müller:** Natürlich, gerne. Ich habe in Ergänzung zur Frage von Professor Hecken und zu den Äußerungen zu den endokrinen Therapien und BSC von Frau Professor Lüftner und Herrn Professor Wörmann gefragt, welchen Stellenwert die von uns ebenfalls als Komparatoren genannten Optionen Platin-Retherapien in diesem Anwendungsgebiet haben. In der Studie wurden nur Patienten untersucht, die einen Progress nach Platin hatten, nicht die ebenfalls umfassten Patienten, die einen Progress unter Platin hatten. Welche Rolle spielen die Platin-Retherapien in der Praxis?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nochmals danke schön, Frau Müller. – Herr Emons.

**Herr Dr. Emons (DGGG):** Vielen Dank. – Wir haben gesehen, dass die Vergleichstherapien Doxorubicin oder auch Paclitaxel genannt worden sind und die als Komparatoren verwendet

wurden. Insgesamt haben wir neuere Daten, dass eine Platin-Reinduktion nach bereits vorangegangener Platintherapie einen besseren Outcome für die Patienten bedeuten könnte. Als direkter Komparator haben wir hierzu keinen Vergleich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Emons. – Gibt es dazu Ergänzungen? – Frau Lüftner. Frau Lüftner, das mit dem Generationenwechsel habe ich auch überhört, obgleich ich mich nicht mit Ihnen altersmäßig vergleichen möchte. Trotzdem bin ich in gleicher Weise inkommodiert. – Bitte, Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Vielen lieben Dank, dass Sie sich auf meine Seite werfen. – Das mit dem Platin ist so eine Sache. Auch da gibt es immer wieder die vereinzelte Patientin, die nach einem längeren Intervall rezidiert, wo man im Zweifelsfall erwägen kann, sofern sie in dem Zustand ist, noch einmal mit Platin zu arbeiten. Es ist nicht so, dass es eine solche Patientin gar nicht gibt. Aber das ist die Patientin wie eine Nadel im Heuhaufen. Die übliche Patientin rezidiert in einem Intervall von 6 bis 12 Monaten. Es ist müßig, darüber zu diskutieren, ob das platinresistent ist oder nicht. Man hat letztendlich nur noch eine Chance, die Patientin mit einer Kombinationstherapie einzufangen, oder nicht. Dann würde man auf jeden Fall versuchen, eine nicht kreuzresistente Therapie anzustreben, wohl wissend, dass, wenn einem gar nichts mehr einfällt, ein fraktioniertes Platin am Ende einer Therapie, wenn die Patientin einen entsprechenden Wunsch hat – wahrscheinlich keinen Nutzen –, immer noch gemacht werden kann. Das heißt, das sind alles berechnete, sehr theoretische Fragen, die in meinen Augen an der Praxis – liebevoll gesagt – vorbeigehen. Denn die übliche Patientin werden Sie nicht mit Platin reinduzieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Die ist für mich insofern beantwortet, dass man zwar theoretisch eventuell einen Benefit erwarten könnte, wie Professor Emons ausgeführt hat, aber in der Praxis spielt das wie die beiden anderen Komparatoroptionen in diesem Anwendungsgebiet eine geringe Rolle. So habe ich das mitgenommen.

Meine nächste Frage. Das IQWiG hat die Dosierung von Paclitaxel-Monotherapie, diese OLU-Dosierung, im Dossier kritisch diskutiert. Da wurde in einem 28-Tage-Zyklus in der ersten, zweiten und dritten Woche Platin gegeben, 80 mg/m<sup>2</sup> Körperoberfläche, und in der Woche 4 eine Pause eingelegt. Es wurde darauf verwiesen, dass in der europäischen Leitlinie eine wöchentliche Dosierung empfohlen wird, in der S3-Leitlinie aber gar keine Dosierungsempfehlung zu diesem OLU-Einsatz vorliegt. Welche Rolle spielt die hier in der Studie gewählte Dosierung mit der Pause in Woche 4 in der Praxis?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Sie haben sich bewegt, Frau Lüftner. Wer sich bewegt, hat das Wort.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Da sieht man wieder, wie weise die S3-Leitlinie ist, indem sie das dem Kliniker und dem Management überlässt, und wie weise das in der Studie gemacht worden ist. Denn so kann man es wenigstens standardisieren. Man kann diese Therapie sowieso nicht wöchentlich durchziehen, ohne irgendwann eine Pause zu machen. Deswegen ist die Gabe in der Woche 1, 2 und 3 und eine Pause in der Woche 4 extrem pragmatisch, gut standardisierbar. Ich empfinde das als sehr klug gewählt. Wenn man die wöchentliche Fraktionierung von Paclitaxel wählt, ist das der Referenzstandard, wo auch immer man diese extrem gut führbare Therapie braucht. Ich halte das für klug, sogar für sehr klug, sehr praxisnah.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Gibt es Ergänzungen von den Klinikern? – Ich sehe keine. Ich sehe Übereinstimmung. Frau Müller, ist das okay?

(Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank, diese Antwort war sehr klar!)



Danke schön. – Herr Vervölgyi, IQWiG.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Frau Müller hat schon zwei meiner drei Fragen vorweggenommen. Ich stelle nur noch die dritte. Sie geht an den Hersteller, an die Firma Eisai. Sie hatten den neuen Datenschnitt von diesem Jahr in Ihrem Eingangsstatement erwähnt, haben gesagt, dass Sie die Daten dazu vorgelegt haben. Es ist so, dass es nach einem Amendment möglich war, dass die Patientinnen aus dem Kontrollarm auf die Behandlung des Interventionsarm wechseln. Zum Datenschnitt davor waren es ungefähr 7 oder 8 Prozent der Patientinnen, auf die das zutraf. Haben Sie Angaben dazu, für wie viele Patientinnen das in dem neuen Datenschnitt zutrifft? Denn das hat Auswirkungen auf die Interpretierbarkeit der Ergebnisse des Datenschnitts.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Mehlig, haben Sie da etwas?

**Herr Mehlig (Eisai):** Ich muss passen. Das habe ich nicht im Kopf. Ich schaue in die Runde. Ich weiß nicht, ob Herr Eheberg oder Herr Dr. Steinert die Antwort parat haben. Das einzige, was ich mir aus der Diskussion der finalen Analyse mitgenommen habe, Herr Dr. Vervölgyi, ist, dass wir eine beeindruckende Konsistenz zwischen der frisch hereingekommenen finalen Analyse und dem zulassungs- und dossierrelevanten Datenschnitt hatten, den wir jetzt haben. Aber was Sie gerade zum Wechsel gefragt haben, habe ich nicht im Kopf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Eheberg hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Eheberg.

**Herr Eheberg (Eisai):** Die Daten sind ganz frisch hereingekommen. Wir haben dahin gehend keine Daten bekommen, auf wie viel Prozent das zutrifft. Wir wissen aber aus dem vorherigen Datenschnitt, dass es ein sehr geringer Teil ist, der diese Option wählt, dass die Daten aus unserer Sicht dadurch weitestgehend unverzerrt sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt hat sich Frau Dr. Art von MSD gemeldet.

**Frau Dr. Art (MSD):** Ich habe tatsächlich den Anteil der Cross-over-Patienten, die nach der IA1 gewechselt haben. Es sind vier Patientinnen, die von dem TPC-Arm gewechselt sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, eine klare Antwort.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine klare Antwort: Es sind wenige. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vier sind wenige. – Frau Groß vom GKV-SV, bitte schön.

**Frau Groß:** Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zum Thema BSC. Wir haben BSC in der zweckmäßigen Vergleichstherapie erwähnt. So wie ich die Aussagen von den Klinikern verstanden habe, ist die Frage, inwieweit die Patientin für die Therapie infrage kommt. Wie groß schätzen Sie den Anteil der Patientinnen ein, die im Prinzip im Anwendungsgebiet sind, die aber nicht mehr für eine aktive Therapie infrage kommen? Im Prinzip ist dann auch die Frage: Inwieweit kämen diese Patientinnen für die Therapie mit der vorliegenden Kombination infrage?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Groß. – Wer kann darauf antworten? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht habe ich das eben zu schnell gesagt. Der kritische Punkt hier ist, wie wir das in der letzten Anhörung besprochen haben: Es ist keine nebenwirkungsfreie Therapie, die wir hier anbieten. Die Grundfrage ist: Ist die Patientin bereit und auch imstande, weiter eine Therapie zu bekommen? Deswegen hatten wir uns gegen die Unterteilung in Subgruppen gewehrt. Wir haben deutlich darauf hingewiesen, dass es eine hochwirksame, aber auch mit einer relativ hohen Rate schwerer Nebenwirkungen belastete Therapie ist, die wir anbieten. Das kann sowohl durch den immunvermittelten Anteil

als auch den Tyrosinkinase-Inhibitor-bedingten Anteil sein. Deshalb ist die Entscheidung für uns: Ist die Patientin bereit und auch imstande, behandelt zu werden? Dann kann man eine weitere Frage stellen. Ganz grundsätzlich – das können die Kolleginnen und Kollegen vielleicht noch erweitern –: Best Supportive Care ist für alle diese Patientinnen als symptomatische Therapie die Basis dessen, was wir tun. Die Frage ist, ob wir etwas obendraufsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wenn ich Sie richtig verstanden habe, ist die Frage, ob Sie etwas draufsetzen, weniger an objektiven Kriterien als an dem subjektiven Kriterium der Befindlichkeit der Patientin, verbunden mit anderen Parametern, zu messen. Will sie es noch auf sich nehmen oder nicht? – Frau Lüftner, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich habe zurückgezogen. Es ist alles gesagt. Das ist von Herrn Wörmann vollständig ausgeführt. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Emons, haben Sie eine Ergänzung?

**Herr Dr. Emons (DGGG):** Keine weiteren Ergänzungen.

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

**Herr Dr. Grabowski (NOGGO):** Meinerseits auch nicht, danke.

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

**Frau Groß:** Danke. – Ich habe schon verstanden, dass es keine objektiven Kriterien gibt. Aber es gibt zumindest einen gewissen Anteil von Patientinnen, die das nicht mehr wollen. Das würde ich schon mitnehmen. Die Frage war: Gibt es solche Patientinnen, oder gibt es sie nicht? Ich verstehe das jetzt so, dass es sie schon gibt, dass es aber keine Abgrenzungskriterien gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Natürlich gibt es diese Patientin. Die Patientin kommt nicht durch die Tür und sagt: Ich möchte nicht mehr behandelt werden. Vielmehr kommen die Patientinnen zu 99,9 Prozent und sagen: Bitte geben Sie mir eine Therapie. Deswegen werden wir die Patientinnen einer Therapie zuführen. Jetzt geht es darum, dass wir diesen Patientinnen einen wirklich nicht kreuzresistenten immunomodulierten Ansatz anbieten können und nicht mehr zurückgreifen müssen auf die Bagatellbehelfslösung von Doxorubicin und dem wöchentlichen Paclitaxel, das ich – bitte erlauben Sie mir diesen Ausdruck – noch in jede Patientin hineinbekomme, die einen Therapiewunsch hat – und den haben fast alle –, es sei denn, ich entscheide, die Patientin kann ich nicht mehr behandeln, weil sie im ECOG bei 2 bis 3 ist und ihr das nur Schaden zufügt. Der Wunsch der Patientin ist eigentlich immer da. Der Punkt ist: Kann man ihr das noch geben?

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

**Frau Groß:** Vielen Dank. – Daran schließt sich meine weitere Frage zum ECOG-Performance-Status an, weil Sie das erwähnt haben. In der Studie waren nur Patientinnen mit ECOG-Performance-Status 0 oder 1 eingeschlossen. Die Nebenwirkungen waren nicht unerheblich, insbesondere der Gewichtsverlust, der aufgetreten ist. Also könnte man jetzt schon sagen, dass Sie bei einem schlechteren Allgemeinzustand eher von einer Therapie absehen würden?

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Eine Patientin mit einem ECOG von 3 würde ich sowieso nicht mehr behandeln. Bei einem ECOG von 2 würde ich versuchen, den ECOG durch eine Therapie zu verbessern, die auch dosisdicht durchzuführen ist. Das kann mit Paclitaxel der Fall sein. Das ist jetzt Gott sei Dank mit einer höheren Wahrscheinlichkeit mit einer guten Führung mit Pembrolizumab und Lenvatinib möglich. Viele dieser Patientinnen haben einen

ECOG von 1 bis 2. Was ist ein ECOG von 2? Das weiß ich nach 25 Jahren Onkologie immer noch nicht so genau. Es ist eine Frage der Interpretation und der Tagesform.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die kritische Differenzierung bei uns ist bei dem ECOG 2: Ist es krankheitsbedingt oder anders bedingt? Ist es ein ECOG 2 aufgrund der malignen Erkrankung, ist das eher eine Motivation, die Patientin zu behandeln, wenn sie aufgrund von Vorerkrankungen sonst nicht in diesem Status wäre. Wenn es eine multikomorbide Patientin ist, die eine Herzinsuffizienz und dadurch einen ECOG von 2 hat, würden wir die anders bewerten. Deswegen fällt es uns ein bisschen schwer, Frau Groß, das dogmatisch zu sehen. Wir würden sauber differenzieren, auch in unseren Empfehlungen, nach Komorbidität allgemein – das haben wir auch geschrieben – oder krankheitsbedingtem ECOG 2. In letzterem Fall ist ein ECOG 2 kein Grund, nicht zu behandeln, während ein ECOG 2 bei einer intensiv komorbiden Patientin eine Kontraindikation wäre.

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

**Herr Dr. Grabowski (NOGGO):** Vielen Dank. – Ich kann mich dem nur anschließen. Die Patientin kommt mit einem Rezidiv zu uns, mit einer gewissen Symptomatik, die rezidivbedingt ist. Aber das heißt nicht, dass der ECOG 2-Status nicht modifizierbar ist. Damit beschäftigen wir uns in Habilitationsprojekten - präoperativ vor der Systemtherapie, dass man gewisse Probleme vor Beginn der Therapie lösen kann und somit ist die Patientin auf ECOG 1, wenn man die gewisse Symptomatik, die mit dem Rezidiv verbunden ist, behebt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Grabowski. – Herr Emons, haben Sie Ergänzungen?

**Herr Dr. Emons (DGGG):** Nach eingeleiteter Therapie auch manchmal bei initial ECOG-2-Patientinnen sehen wir durch eine rasche Verbesserung der Metastasen bzw. Krankheitslast auch eine Verbesserung des ECOG. Da ist das, was vorhin schon mehrfach gesagt worden ist, die Selektion der Patientinnen vorher sehr wichtig ist und man dann mit der Patientin individuell entscheiden kann, ob man eine Therapie starten sollte bzw. nicht von vornherein ausschließen sollte, der Patientin die Therapie vorzuenthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Emons. – Frau Groß, ist Ihre Frage damit beantwortet?

(Frau Groß: Ja, danke!)

Danke schön. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Danke. – Ich habe eine kurze Nachfrage zu dem, was Frau Groß eben aufgeworfen hat, zur Relevanz des ECOG und der BSC-Gruppe, was im Zusammenhang steht. Vorhin hat Herr Wörmann darauf aufmerksam gemacht, dass in dem Anwendungsgebiet Platinvortherapie vorgegeben ist. Ich gehe davon aus, dass bei einem hohen ECOG Platin eher keine Option ist; bitte korrigieren Sie mich. Haben Sie einen relevanten Anteil an Patientinnen, die zunächst einen ECOG haben, der ihnen ermöglicht, wie im Anwendungsgebiet festgeschrieben, eine Platintherapie zu bekommen, und im Rezidiv einen so viel schlechteren ECOG haben, der nicht auf die fortschreitende Erkrankung zurückzuführen ist – die kommen durchaus auch infrage, wie wir gehört haben –, vielleicht aufgrund des fortgeschrittenen Alters einen entsprechend schlechten ECOG haben, aber erst nach Platin? Es ist die Frage nach der Relevanz des schlechten ECOG nach Platin, unabhängig vom Fortschreiten der Erkrankung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Im Prinzip ist es die Gruppe, die den tumorbedingten schlechten ECOG hat, und nicht die mit den Komorbiditäten. Wie groß ist die nach Platin? Das war die Frage. Wer kann das sagen? – Ich sehe Stirnrunzeln. – Herr Wörmann, Sie hatten diese Kategorie eingeführt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Frage kommt uns ein bisschen theoretisch vor. Vielleicht mache ich es ein bisschen praktischer. Wir reden über ein, zwei Jahre Unterschied. Da altern die Patientinnen nicht grundsätzlich so dramatisch, dass sich ihr Allgemeinzustand verschlechtert. Insofern ist es eine kleine Gruppe. Was die Kollegen eben sagten, ist: Es kann beim Endometriumkarzinom eine Patientin mit einer Niereninsuffizienz sein, weil die Ureteren gestaut sind. Dann werden die Ureteren geschient, und wir haben wieder eine normale Nierenfunktion. Das heißt, es ist eine rein supportive Maßnahme, die die Patientin wieder in einen behandlungsfähigen Zustand bringt. Das sind Dinge, die machbar sind. Die gehören in die allgemeine Behandlung hinein. Wir reden nicht über chronisch lymphatische Leukämie, wo die Patienten im Rezidiv zehn Jahre älter sind, sondern wir reden hier über Patientinnen, die ein oder zwei Jahre älter sind als bei der Erstdiagnose. Da ist die Gruppe derjenigen mit dramatisch anderen Komorbiditäten sehr klein.

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

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Das ist erschöpfend beantwortet. – Ich habe eine Frage an den pU, und zwar an MSD. Sie haben, wenn ich das richtig gesehen habe, keinen Methodiker oder keine Methodikerin dabei. Bitte korrigieren sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe. Ich hoffe, Sie können die Frage trotzdem beantworten. Sie haben für die PROs, wenn ich das richtig verstanden habe, eine MMRM-Analyse zum Vergleich der Gruppenunterschiede vorgelegt. Es interessiert mich, warum keine Responderanalysen vorgelegt wurden.

Ganz wichtig für uns ist: Für die Gesamtpopulation, die Sie bereits im Anhang nachgereicht hatten, obwohl die zVT ganz kurz vor Dossiereinreichung erweitert wurde, wurden von Eisai die Subgruppenanalysen mit der Stellungnahme nachgereicht. Von Ihnen haben wir, wenn ich das nicht durcheinanderbringe, keine Subgruppenanalysen zur Gesamtpopulation. Könnten Sie das prüfen, und könnten Sie die nachreichen? Denn es ist üblich, dass wir uns die Effektmodifikation ebenfalls ansehen. Darauf hatte das IQWiG in der Dossierbewertung hingewiesen.

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

**Frau Dr. Art (MSD):** Zu Ihrer Frage, warum wir keine Time-to-Event-Analysen dargestellt haben. Wir haben bei Paclitaxel und Doxorubicin unterschiedliche PRO-Erhebungszeitpunkte, bei Paclitaxel alle vier Wochen und bei Doxorubicin alle drei Wochen. Aus diesem Grunde haben wir uns für die MMRM-Analyse entschieden. Das wurde uns so von unseren Statistikern empfohlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Art. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

(Frau Dr. Müller: Genau, das wollte ich bestätigt haben!)

Die Subgruppenanalysen, die Herr Schwenke schön ausgerechnet hat, wollten Sie nachgereicht haben. Herr Schwenke, das wäre eine schöne Frage für Sie gewesen. Die bekommen wir also noch.

**Frau Dr. Art (MSD):** Die Subgruppenanalysen haben wir vorliegen. Wir haben uns die auch angeschaut. Wir haben mit unserem Anhang 4G umfassende Analysen für die Gesamtpopulation bereits eingereicht, weil unsere Position von Anfang an war, dass Paclitaxel eine relevante Therapieoption ist. Wir haben uns die Nutzenbewertungen des IQWiG angeschaut, wo eine Bewertung von Subgruppenanalysen bezüglich des Gesamtüberlebens vorlag und keine relevante Effektmodifikation abgeleitet wurde. Aus diesem Grund haben wir keine Notwendigkeit gesehen, Subgruppenanalysen nachzureichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis. – Weitere Fragen, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Nachfrage. Herr Vervölgyi, könnten Sie dazu vielleicht ein, zwei Worte sagen? Habe ich bei den beiden pUs etwas durcheinandergebracht? Ich glaube, nicht. Oder?

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das haben Sie gar nicht. Die Subgruppenanalysen zum Gesamtüberleben in der Bewertung für Pembrolizumab liegen vor. Zu den anderen patientenrelevanten Endpunkten sind die Subgruppenanalysen einfach noch nicht da.

**Frau Dr. Müller:** Dann präzisiere ich die Frage dahin – das war auch gemeint – zu PROs und zu Safety, wo wir nach den Modulvorlagen ebenfalls Subgruppenanalysen sehen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** MSD, Frau Art.

**Frau Dr. Art (MSD):** Wir haben in der vorliegenden Nutzenbewertung gesehen, dass in dem vorliegenden Fall bei der Nutzenbewertung auf das Dossier von MSD verwiesen wurde. Daten, die wir mit Anhang 4G eingereicht haben, wurden auch für die Nutzenbewertung des Dossiers von Eisai verwendet. Wenn Sie die Subgruppenanalysen von dem anderen pharmazeutischen Unternehmen vorliegen haben, dann ist doch alles da, was Sie für die Bewertung benötigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? Herr Vosgerau.

**Herr Dr. Vosgerau:** Der Punkt ist: Wir brauchen Nachweise des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers. Wir können nicht einfach verweisen. Deswegen nochmals die Frage, ob Sie nicht die Subgruppenanalysen zu Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen nachreichen können.

**Frau Dr. Art (MSD):** Sehr gerne reichen wir die Analysen nach, ganz schnell.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir hatten es eben schon erörtert. Es ist nur zu Ihrem Nutzen. Okay, danke schön. – Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, dass das geklärt ist. Das war wichtig. – Ich habe interessehalber eine Frage an die Fachgesellschaften. Sie haben in Ihrer Stellungnahme diskutiert, ob in der Subgruppe, die wir in der ersten Endometriumkarzinom-Bewertung angesehen hatten, MSI-high, ob da die bewertete Kombination eingesetzt wird, die ja dafür auch zugelassen ist und die wir in der Studie mit drin haben, oder alternativ die Monotherapie – da hatten Sie allgemein Checkpointinhibitoren genannt –, Dostarlimab, das die frühe Nutzenbewertung durchlaufen hat. Wir wissen, dass in diesem Anwendungsgebiet vorher Pembrolizumab Mono Off Label eingesetzt wurde. Hier schauen wir uns nun die Kombination an. Sie haben auf die deutlichen Nebenwirkungen unter der Kombinationstherapie mit Lenvatinib hingewiesen und die häufig notwendige Dosisreduktion. Ich weiß, dass es da keine Zulassung gibt. Aber könnte das aus Ihrer Sicht in der Praxis eventuell für die Monocheckpointinhibitoren gerade vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsprofils, das wir eben diskutiert haben, auch unabhängig von der Mikrosatelliteninstabilität eine mögliche Option sein – vielleicht haben Patientinnen Probleme mit Nebenwirkungsprofilen von dem Lenvatinib –, oder trifft das wirklich nur auf diese kleine Subgruppe zu, in der wir die entsprechende Zulassung von Dostarlimab haben?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der erste Punkt war, wir hatten darauf hingewiesen, dass es das eben MSI-high als prädiktiven Faktor schon gibt. Das war das, was Sie gerade zitiert haben, dass man die älteren Daten aus den USA mit einer Zulassung für Pembrolizumab alleine aufgrund dieses übergeordneten Risikomarkers und formal mit der Zulassung von Dostarlimab hat. Ganz konkret sieht es nach den Daten der Studie in der Kombination jetzt so aus, dass es eine Gruppe von Patientinnen gibt, die – so würden wir es in Leitlinien formu-

lieren – mit der Kombination jetzt behandelt werden. Das sind die Platin-rezidiert refraktären Patientinnen, die initial beides bekommen werden. Dann wird es eine Gruppe von Patientinnen geben, bei denen Lenvatinib dosisreduziert wurde, vielleicht sogar abgesetzt werden muss. Das heißt, die würden wir alleine mit Pembrolizumab weiterbehandeln, wie es in der Studie auch stattgefunden hat. Die Indikation ist so, wie ich sie gerade skizziert habe. Ich würde vorhersehen, so würden wir es auch in den Leitlinien weiterhin formulieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Lüftner schreibt in den Chat: Alles gesagt. Das heißt, Frau Lüftner schließt sich Herrn Wörmann an. Gibt es von Herrn Emons oder Herrn Grabowski noch Ergänzungen? – Nein, beide schütteln den Kopf. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja. Das habe ich verstanden. Die waren in der Studie praktisch schon drin: dadurch, dass die Dosisreduktionen stattgefunden haben. Man macht das individuell. Man startet mit beidem. Wenn es Probleme gibt, wird Lenvatinib eventuell auf null herunterdosiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann würde ich Frau Wendel-Schrief das Wort zu einer abschließenden Zusammenfassung geben. Frau Dr. Wendel-Schrief, bitte.

**Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD):** Wir befinden uns bei diesem Anwendungsgebiet tatsächlich in einer glücklichen Situation. Wir haben mit dieser Kombination tatsächlich wichtige patientenrelevante Endpunkte dramatisch verbessert. Die Überlebenszeit ist verlängert, das Sterberisiko ist reduziert. Wir haben auf einmal eine Therapieoption für Patientinnen, die vorher wenig Therapieoptionen hatten. Diese wenigen sind zum Teil noch schwierig einzusetzen gewesen, wie wir das von den Fachgesellschaften eben gehört haben. Doxorubicin und Paclitaxel sind zwar die am häufigsten verwendeten Medikamente, aber es ist nur eine Behelfstherapie; auch das ist hier gefallen. Die Unterteilung der Patientengruppen ist offenbar auch in den Stellungnahmen der Fachgesellschaften kritisch gesehen worden. Ich denke, wir sollten uns bei der Festlegung des zweckmäßige-Vergleichstherapie-Arms an der Versorgungssituation orientieren. Die Versorgungssituation wird durch die beiden verwendeten Komparatoren Doxorubicin und Paclitaxel widerspiegelt.

Insgesamt muss man sagen: Die Kombination von Pembrolizumab und Lenvatinib ist ein immenser Fortschritt für diese Patientinnen und ein immenser Hoffnungsschimmer. Ich glaube, die Evidenz, die in der Studie abgeliefert wurde, ist so, dass man tatsächlich einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patientinnen aussprechen kann. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Wendel-Schrief. – Herr Mehlig, bitte.

**Herr Mehlig (Eisai):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich habe nicht mehr viel hinzuzufügen. Ich möchte mich für die sehr lebhaft und interessierte Diskussion bedanken, von der ich persönlich ganz viel gelernt habe. Wir bitten Sie seitens des G-BA, in den Beratungen zur Beschlussfassung insbesondere die bisher nicht erreichte große Verlängerung der Überlebensdauer der Patientinnen zu berücksichtigen, die mit einer Verlängerung von 7 Monaten auf 18 Monate aus unserer Sicht einen erheblichen Zusatznutzen für die Patientinnen darstellt, der so noch nicht gezeigt werden konnte. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie, Herr Mehlig, an Sie, Frau Wendel-Schrief! Herzlichen Dank an die Experten aus Wissenschaft und Klinik, die uns Rede und Antwort gestanden haben! Wir werden das zu wägen haben, was hier diskutiert worden ist, und in unsere Entscheidung einbeziehen. Wir bekommen von MSD noch die Subgruppenanalysen. Ich bedanke mich und wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Tag.

Damit kann ich diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 11:55 Uhr