

# Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Pembrolizumab (D-830)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 7. November 2022  
von 10:00 Uhr bis 10:57 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Gau

Frau Dr. Gerstner

Frau Rettelbach

Herr Dr. Strueß

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Sommerfeld

Frau Dr. Schulz

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

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Benzinger

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS):**

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es ist wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Pembrolizumab, neues Anwendungsgebiet, Bewertung nach § 35 a. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer MSD Sharp & Dohme, als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca und Roche Pharma, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V., die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie sowie die Deutsche Gesellschaft für Senologie. Als Verband hat der vfa eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten anwesend sein: Frau Gau, Frau Dr. Gerstner, Frau Rettelbach und Herr Dr. Struß, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Dr. Schmidt, für die Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann, für Astra Herr Dr. Sommerfeld und Frau Dr. Schulz, für Roche Frau Dr. Berning und Frau Dr. Benzinger sowie Herr Dr. Rasch für den vfa.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, bezogen auf die Dossierbewertung und das neue Anwendungsgebiet einzuführen. Danach machen wir die muntere Frage- und Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Rettelbach, Sie haben das Wort.

**Frau Rettelbach (MSD):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank, dass wir an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen können. Ich möchte Ihnen zunächst meine Kollegen vorstellen: Das ist zum einen Frau Gau, HTA, die das Dossier erstellt hat, dann Frau Gerstner, die zuständige Managerin Market Access, und Herr Struß, der für dieses Anwendungsgebiet zuständige Kollege von Medical Affairs. Mein Name ist Anja Rettelbach, ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Pembrolizumab ist in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko bei Erwachsenen angezeigt. Ein zugrunde liegender Brustkrebs ist bei Frauen in Deutschland die häufigste Todesursache unter den Krebssterbefällen, und 10 bis 20 Prozent der jährlichen Neudiagnosen machen dieses triple-negative Mammakarzinom, kurz TNBC genannt, aus.

Betrachtet man die unter 50-jährigen Patientinnen, so sind mehr als die Hälfte der Neudiagnosen triple-negative Tumoren. Es handelt sich hierbei also um eine vergleichbar junge Patientenpopulation, und innerhalb der Brustkrebserkrankungen stellt der triple-negative Brustkrebs eine Entität mit schlechter Prognose und aggressivem Verlauf dar. Sonst erfolgreich genutzte Ansatzpunkte einer Tumortherapie stehen nicht zur Verfügung.

Die Zulassung sowie die Nutzenbewertung von Pembrolizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet stützen sich auf die klinischen Daten des 4. Datenschnitts der randomisierten placebokontrollierten doppelblinden multizentrischen Phase-III-Studie KEYNOTE 522. Dieser 4. Datenschnitt ist sowohl die letztverfügbare als auch valide Evidenz; denn eine zusätzliche formale Testung gefährdet die Integrität der klinischen Studie und verbietet sich daher. Eine nur für ein unabhängiges Komitee erfolgte Auswertung ist nicht als verfügbare Analyse zu werten, und dies entspricht dem Standardvorgehen in klinischen

Studien. Das Dossier ist damit inhaltlich vollständig, und die Ableitung des Zusatznutzens auf Basis des 4. Datenschnitts ist ohne Einschränkung möglich.

Die in dieser Studie gewählten Therapieregime entsprechen dem Standard gemäß der aktuellen Leitlinienempfehlungen und vor allem – das möchte ich betonen – der Versorgungsrealität in Deutschland und stellen somit eine adäquate Umsetzung der zVT dar. Gerade bei diesen oft jungen Patientinnen mit einer an sich hohen Lebenserwartung hat eine vollständige Heilung eine besondere Relevanz. Daher ist die Vermeidung des Auftretens eines Rezidivs entscheidend; denn oft führen sie unweigerlich zum Tod.

Der somit für diese Patientinnen essenzielle patientenrelevante Endpunkt ereignisfreies Überleben ist hochsignifikant zugunsten einer Therapie mit Pembrolizumab. Auch das IQWiG stellt in seiner Nutzenbewertung einen beträchtlichen Zusatznutzen fest. Pembrolizumab ist ein bekanntes und verträgliches Medikament, bei dem die Therapeuten auf einen breiten Erfahrungsschatz zum Therapiemanagement zurückgreifen können. Die Daten der KEYNOTE 522-Studie, insbesondere mit Blick auf das ereignisfreie Überleben, zeigen, dass diese neue Therapie im perioperativen Setting eine wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption für die Patientinnen mit Hochrisiko-TNBC im Frühstadium ist.

Daher ergibt sich für MSD in der Gesamtschau ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend nach Operation als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung des TNBC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Rettelbach. – Zur Frage des 5. Datenschnittes haben Sie schon Stellung genommen. Darauf können wir gleich noch einmal zurückkommen. Meine beiden ersten Fragen gehen an die Kliniker und betreffen das in der KEYNOTE 522 in der neoadjuvanten Therapiesituation eingesetzte Therapieschema. Hier hatten wir zum einen das Chemotherapieschema Paclitaxel + Carboplatin gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin + Cyclophosphamid. Für mich wäre sehr interessant, ob und inwieweit Sie dieses Therapieschema für alle Patienten in dieser neoadjuvanten Therapiesituation gleichermaßen für geeignet ansehen und nach welchen Kriterien in der vorliegenden Therapiesituation die Therapieentscheidung für ein konkretes Schema getroffen wird.

Als besondere Spezialität kommt hier hinzu, dass Carboplatin und Paclitaxel – das hat Frau Rettelbach erwähnt – eingesetzt werden. Beide Wirkstoffe sind jedoch für die neoadjuvante Therapie des triple-negativen Mamma-Ca nicht zugelassen. Wir alle wissen, dass der Einsatz von Carboplatin von der EMA sowie in den Leitlinien sehr kontrovers diskutiert wird. Der Einsatz von Paclitaxel wird in den Leitlinien zwar empfohlen, jedoch in abweichender Dosierung und Frequenz der Gabe.

Deshalb wäre von Interesse – das ist die zweite Frage –, inwieweit diese beiden in der Studie eingesetzten Therapien aus Ihrer Sicht eine geeignete Vergleichstherapie darstellen, unbeschadet des Zulassungsstatus. Wer könnte, möchte dazu etwas sagen? – Ich habe als erstes Herrn Schmidt und als zweites Herrn Hartkopf. Herr Professor Schmidt, bitte.

**Herr Prof Dr. Schmidt (DGGG):** Vielen Dank. – Das ist eine berechtigte Frage. Tatsächlich ist die in der Studie verwendete Standardtherapie eine bereits vor Durchführung gewisser Studien durchgeführte Therapie, die man durchaus – Zulassungsstatus hin oder her – als Standard akzeptieren und werten kann. Das ist tatsächlich die Therapie, die ich einer Patientin außerhalb der Studie, wenn sie, aus welchem Grund auch immer, nicht in der Studie behandelt werden kann, empfehlen würde. Paclitaxel auf wöchentlicher Basis – dazu gibt es eine wirklich ausreichende Evidenz, nicht nur in der metastasierten, sondern auch in der frühen Situation, dass da die Effektivität etwas höher ist als bei den konventionellen und so zugelassenen Paclitaxel auf dreiwöchentlicher Basis.

Auf der anderen Seite hat Paclitaxel, glaube ich, seit 20 Jahren kein Patent mehr. Von daher ist es nun evident, dass der pharmazeutische Unternehmer damals letztendlich kein Interesse daran hatte, für teures Geld eine Zulassungsstudie für etwas zu machen, das in der Klinik ohnehin umgesetzt wird.

Ähnlich ist es mit Carboplatin. Da gibt es auch eine sehr ausgiebige Evidenz, dass gerade beim triple-negativen Mammakarzinom Carboplatin einen echten Mehrwert für die Patienten bietet, auch in dieser Dosierung. Man kann sich streiten, ob man das wöchentlich oder dreiwöchentlich macht. Das ist ein wenig Geschmackssache des Therapeuten oder der Therapeutin, wenn man so will, dass das aber trotzdem eine hocheffektive Therapie und damit in dieser kurativen Situation der jüngeren Hochrisikogruppe das Optimum ist, das man den Patienten anbieten kann. Das ist vom klinischen Standpunkt außer Frage. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Frau Professor Lüftner schreibt: Dem ist nichts hinzuzufügen. Ich schließe mich allumfänglich an. – Damit wir das auch protokolliert haben. Herr Professor Hartkopf.

**Herr Prof Dr. Hartkopf (DGS):** Das sehe ich genauso. Ich schließe mich dem an, was Professor Schmidt gesagt hat. Dem ist nichts hinzuzufügen. Vielleicht ergänzend noch eine Sache: Ich kenne Paclitaxel als dreiwöchentliche Gabe aus meiner klinischen Praxis gar nicht mehr. Seitdem ich gynäkologische Onkologie mache, setzen wir es nur noch wöchentlich ein. Dieses andere Schema habe ich nicht mehr kennengelernt. Professor Schmidt hat schon alles gesagt. Wir setzen das in der Situation auch standardmäßig ein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Frau Müller Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Ich will hier einmal einhaken oder nachfragen. Sie haben sehr deutlich gesagt, dass das im Komparatorarm eingesetzte Schema für Sie der Standard wäre, den Sie üblicherweise, wenn verträglich, empfehlen würden. Ich habe eine Nachfrage speziell an die DGHO. Die DGHO ist in ihrer Stellungnahme darauf eingegangen, Platin macht eine höhere Rate an Komplettremissionen, hat aber hämatologisch eine etwas höhere Toxizität. Sie sind darauf eingegangen, dass die pCR, die wir vonseiten des G-BA bisher nicht als einzelnen Endpunkt anerkannt haben, gerade beim triple negative breast cancer, wenn ich das richtig verstanden habe, mit einer sehr günstigen Langzeitprognose speziell bezüglich des Gesamtüberlebens einherging. Das wäre die Ratio für den Einsatz. Können Sie zu dieser speziellen Therapiesituation noch etwas ausführen, vielleicht auch, welche Evidenz Sie dafür heranziehen?

Die letzte Frage – das habe ich schon angedeutet – ist, ob diese Relevanz von pCR primär Ihre Auffassung beim triple negative breast cancer ist, oder ob das aus Ihrer Sicht auch auf andere Mammakarzinomtypen zutreffen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Professor Schmidt hat die Hand gehoben, danach Herr Professor Wörmann. Frau Lüftner hat den Körper bewegt. Ich weiß nicht, ob das eine Wortmeldung ist. Aber nein, sie wehrt heftig ab. Herr Schmidt, bitte.

**Herr Prof Dr. Schmidt (DGGG):** Ganz kurz: Ich will mich nicht mit fremden Federn schmücken. Ich bin kein Hämatonkologe. Nichtsdestotrotz ist das ein wesentlicher Aspekt, der für uns als Organonkologen immer von Bedeutung ist. Die Wertigkeit von pCR ist seit vielen Jahren gerade in Deutschland hin und her und hin diskutiert worden. Wir haben zahlreiche große Studien, wir haben Metaanalysen, die zeigen, dass gerade beim triple-negativen und auch beim HER2-positiven Mammakarzinom die pCR ein sehr guter Prädiktor für das verbesserte Gesamtüberleben ist. Das heißt banal: Je höher die pCR, desto höher die Wahrscheinlichkeit, dass die Patientin keinen Rückfall bekommt und vor allen Dingen nicht am Mammakarzinom stirbt.

Beim luminalen, also beim Östrogenrezeptor-positiven Mammakarzinom – das sind die häufigsten – kann man durchaus kritisch diskutieren, ob die pCR wirklich diesen Stellenwert

hat. Aber triple-negativ – in diesem Beispiel gibt es so viel Evidenz dafür, dass das ein sehr guter Surrogatparameter ist. Das dürfte aus meiner Sicht gesichert sein. – Vielen Dank.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, wenn man von anderen Fachgesellschaften die eigene Argumentation übernimmt, hat man ziemlich viel richtig. Insofern ist das für mich jetzt eine höchst angenehme Situation. Der Punkt ist genau der, der gerade gemacht wurde. Der kritische Punkt ist, inwieweit die pCR mit dem Gesamtoutcome korreliert. – Das ist der erste Punkt. Der zweite Punkt ist: Beim Mammakarzinom ist relevant, inwieweit eine Nicht-pCR die nachkommende Therapie steuern kann. Auch das ist ein kritischer Punkt. Da gab es die Differenzierung, dass wir beim luminalen nicht so sicher sind, aber hier sehen wir, dass die pCR für das steuernd ist, was als Therapie hinterher kommt.

Wenn Sie das als Gelegenheit nutzen würden, pCR einen höheren Stellenwert in der Bewertung des G-BA zukommen zu lassen, wären wir dafür nicht undankbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Sie kommen am Montagmorgen schon mit Bitten, die im harmlosen Gewand geäußert sind, von denen Sie wissen, dass Sie hier tiefere Diskussionen verursachen. Aber wir nehmen das zur Kenntnis, vor allen Dingen, dass Sie nicht undankbar wären, wenn es so wäre. – Frau Lüftner, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich würde mich an die Seite von Herrn Wörmann stellen und wollte das Gleiche sagen, dass wir auch einmal die Non-pCR betrachten müssen. Die zieht für die Patientinnen nicht nur einen Überlebensnachteil nach sich und das, obwohl wir sie einer weiteren Therapie zuführen müssen, denn die Non-pCR bei der triple-negativen Patientin hat zur Konsequenz, dass sie mindestens noch einmal 24 Wochen Capecitabine erhalten muss, damit wir noch etwas herausholen. Das heißt, in Gänze sprechen wir darüber, ob die pCR eine weitere Deeskalation möglich macht. Alle Studien – und das kann ich nur unterstützen – zeigen die hohe Bedeutung der pCR für das Outcome der Patientinnen. Ich wünsche mir am Montagmorgen auch eine höhere Wertung der pCR.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herzlichen Dank. – Herr Vervölgyi, Sie werden das jetzt ein wenig dämpfen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage zur Evidenz der pCR. In der S3-Leitlinie steht, dass die pCR-Rate derzeit keinen validen Surrogatendpunkt darstellt. Bezieht sich das auf Nicht-TNBC, oder wie ist das zu verstehen? Das Zweite ist: Die bisherige Evidenz, die wir zur pCR gesehen haben, bezog sich – und das ist das, was Sie in Ihren Ausführungen andeuten – auf die individuelle Korrelation zwischen pCR und dem verbesserten Outcome Überleben und den Rezidiven. Die Frage ist: Was wir eigentlich brauchen, um das als Surrogatendpunkt zu validieren, wären Korrelationen von Effekten. Gibt es Studien dazu, und können Sie die nennen, welche das sind, in denen die Therapieeffekte zwischen pCR und dem OS gezeigt sind? Die habe ich bisher noch nicht gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof Dr. Schmidt (DGGG):** Das ist ein wesentlicher Punkt. Ich gebe Ihnen absolut Recht. Wir haben gerade beim triple-negativen und auch beim HER2-positiven eine gute Evidenz, dass es letzten Endes bei der einzelnen Patientin sinnvoll ist. Aber – und das ist das, was Sie anmerken – Sie sprechen an, dass die Korrelation auf Studienebene betrachtet nicht so ganz eindeutig ist. Ich denke, darin spiegelt sich das angesprochene Statement aus der S3-Leitlinie, dass man das nicht eins zu eins über Studien hinweg als Surrogatparameter akzeptieren kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Möchte jemand ergänzen? – Ich sehe keinen. Weitere Fragen, bitte. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank für die ausführliche Diskussion. Die Relevanz von pCR war mir wichtig. Ich habe mitgenommen, dass Sie die Relevanz beim triple-negative und HER2-positive

breast cancer als höher einschätzen als insgesamt beim Mammakarzinom. Möglicherweise sieht man da früher etwas als beim Hormonrezeptor-positiven. Das weiß ich aber nicht. Was ich aber vor allem mitgenommen habe: Allerdings haben Sie das auf Einzelpatientenebene, nicht im Gruppenvergleich auf Therapieeffekte gezeigt, wenn da etwas käme – deshalb habe ich nachgefragt – an Evidenz in Zukunft. Das wäre äußerst wünschenswert. Dann wären wir sehr dankbar.

Ich habe auch mitgenommen, dass es ein relevanter Parameter zur Therapiesteuerung ist. Hier war das zusammen mit EFS coprimärer Endpunkt. Non-pCR führt dann zu einer wesentlich intensiveren Therapie.

Ich habe eine weitere Frage, und zwar dieses Mal an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme zu den PROs die Constrained longitudinal data analysis cLDA-Analysen über beide Behandlungsphasen nachgereicht. Zuerst hatten Sie das separat nach neoadjuvanter und adjuvanter Phase eingereicht, was das IQWiG für nicht verwertbar hielt. Ich kenne diese Analysen nicht. Mir sind die bisher noch nicht untergekommen. Es sind Mittelwertsdifferenzen. Das habe ich erkannt. Könnten Sie kurz etwas dazu sagen, welche Art von Auswertung das ist und wie sich das von anderen Methodiken der Mittelwertsdifferenzermittlung unterscheidet, einfach interessehalber, damit man das einordnen kann.

Die zweite Frage ist: Sie wissen, dass wir Mittelwertsdifferenzen heranziehen, aber in der Regel, wenn es sinnvoll machbar ist aufgrund der Applikation der Studienmedikation, der Responderanalysen, die auch das IQWiG präferieren würde, also Responderanalysen und dann der Vergleich auf Einzelpatientenebene. Vielleicht noch ein Wort dazu, weshalb Sie sich hier für Mittelwertsdifferenzen entschieden haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Zur Beantwortung hat sich Frau Gau gemeldet. Danach hat Frau Teupen das Fragerecht. Bitte schön, Frau Gau.

**Frau Gau (MSD):** Ich würde den zweiten Teil vorziehen. Sie haben die Rücklaufquoten gesehen. Wir sehen im frühen Stadium zu einem Zeitpunkt, an dem die Rücklaufquoten noch hoch sind, noch nicht das Interesse für eine Responderanalyse, weil wir die Patientinnen langfristig untersuchen und schauen wollen, ob es ihnen nach der Therapie gut geht. Dann sind die Rücklaufquoten naturgemäß etwas niedriger.

Die cLDA-Analyse ist eine Methode, um Mittelwertsunterschiede zu schätzen. Das haben Sie völlig richtig festgestellt. Fokussiert auf den letzten Zeitpunkt zieht diese aber alle Zeitpunkte heran und erfüllt von daher aus unserer Sicht die Erfordernisse, die in der Formatvorlage gegeben sind, und das waren die präspezifizierten Analysen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Gau. – Frau Müller, sind Sie zufrieden oder nicht?

**Frau Dr. Müller:** So ganz nicht. Was ich jetzt mitgenommen habe: Ich weiß nicht, vielleicht hatten wir das auch schon einmal, und mir sind diese cLDA-Analysen nicht aufgefallen, aber dass Sie eine Methodik herangezogen haben, die stärker auf dem letzten Zeitpunkt fokussiert, einfach interessehalber: Warum? Warum ist der letzte relevanter als frühere? Was ich gar nicht verstanden habe, dem konnte ich nicht richtig folgen, ist, warum Responderanalysen nicht geeignet wären. Wegen der Rücklaufquoten, weil die am Anfang hoch waren und später niedriger? War das der Grund?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Gau noch einmal.

**Frau Gau (MSD):** Genau. Wir haben das überlegt. Man schaut sich um, was akzeptiert wird und was adäquat erscheint. In anderen adjuvanten Verfahren wurden Zeitpunkte zum Ende der Behandlung oder nach Behandlungsende in der Nachbeobachtung verwendet, und da sind leider unsere Rücklaufquoten nicht mehr so hoch, dass wir es für adäquat hielten,

Responderanalysen für diese Zeitpunkte durchzuführen, und haben den Ansatz gewählt, der Standard ist, und den verwendet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Teupen, Patientenvertretung, bitte.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Ich hatte eine identische Frage wie Frau Müller zu den cLDA. Ich habe es noch nicht ganz verstanden, muss ich ehrlicherweise sagen. Ich frage vielleicht noch einmal nach. Können Sie ergänzend vielleicht etwas zu den Ergebnissen sagen? Das ist noch nicht geäußert worden.

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

**Frau Gau (MSD):** Sehr gerne. Die Ergebnisse sind, egal, wie wir die Daten anschauen, konsistent. Wir sehen minimal, je nachdem, ob man auf die einzelnen Phasen fokussiert oder über die Phasen hinweg, wenige statistisch signifikante Effekte, aber wir sehen weder in der einen noch in der anderen Analyse klinisch relevante Effekte, die, wenn man die Irrelevanzschwelle, die das IQWiG im Methodenpapier vorschlägt, anwendet, einfach nicht zu sehen sind. Wenn man die Kurven anschaut, sieht man, dass sie recht nahe beieinander liegen. Man sieht einen Therapieeffekt, aber man sieht auch, dass sich die Therapiearme nicht wesentlich unterscheiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, sagen Sie es laut.

**Frau Dr. Müller:** Sie haben gesagt, sowohl als auch, einzelne Behandlungsphase. Uns interessiert tatsächlich die gesamte Behandlungsphase adjuvant und neoadjuvant. Das ist klar. Wir wollen es insgesamt bewerten. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, teilweise signifikante Unterschiede, die gering sind und allesamt die Irrelevanzschwelle nicht gerissen haben. So habe ich das auch Ihrer Stellungnahme entnommen. Ist das richtig für die gesamte Behandlungsphase? Das ist das, was uns interessiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Gau, Sie nicken.

**Frau Gau (MSD):** Genau, richtig.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Die cLDA hatten wir meines Wissens noch nicht in den Bewertungen, weil die Rückfrage gerade kam. Wir haben das geprüft. Erst einmal ist es eine grundlegend adäquate Methode, um Mittelwertsdifferenzen zu betrachten. – Das vielleicht dazu.

Ich habe noch eine kurze Rückfrage zu den Responderanalysen und dem Zusammenhang mit den Rücklaufquoten. Ich muss zugeben, dass ich das nicht verstanden habe. Können Sie noch einmal wiederholen, was genau der Punkt ist, warum man keine Responderanalyse machen kann? Wenn die Rücklaufquoten nachher schlecht sind, im späteren Verlauf, was häufig so ist, ist das trotzdem kein Argument, keine Responderanalysen zu machen, weil alle Patientinnen, die unter Beobachtung sind, unter Risiko stehen und ein Ereignis haben können. Ganz verstanden habe ich es nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Gau, Sie sind wieder dran.

**Frau Gau (MSD):** Wir haben das diskutiert, weil es eine Methode ist, die zur Verfügung steht und die, wie wir lesen, durchaus gewünscht ist. Wir haben es hin und her diskutiert. Wir haben um die 30 Prozent fehlende Werte hinten bei den interessierenden Zeitpunkten. Die Frage ist: Man müsste imputieren, um valide Analysen zu bekommen. Wir haben uns mit Fachleuten ausgetauscht, was der adäquate Ansatz wäre, und es gab sehr widersprüchliche Aussagen. Die einen meinen, die Patientinnen, die gesund sind, denen es besser geht, haben keine Lust mehr, Fragebögen auszufüllen. Das heißt, man müsste eigentlich eine Non-Responder-Imputation machen. Andere sagen das nicht so deutlich. Bei um die 30 Prozent fehlenden Werten fällt es mir schwer, zu sagen, wir imputieren irgendwie und ziehen nachher die Analysen heran. Das finde ich als Statistikerin wirklich gewagt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi, noch einmal.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Eine Rückfrage noch, weil Sie gerade von den Zeitpunkten sprachen: Sobald die Patientin unter Risiko ist, also sprich: sofort nach Randomisierung, beginnt doch der interessierende Zeitraum. Die Rücklaufquoten werden erst hinterher schlechter. Vielleicht belassen wir es auch dabei. Ich habe es nicht ganz verstanden. Für mich beginnt der relevante Zeitraum zu Beginn und nicht erst am Ende.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, man versteht Sie nicht.

**Frau Dr. Müller:** Herr Vervölgyi, ich hatte auch Probleme, dem zu folgen. So ganz ist es immer noch nicht, aber wir akzeptieren Mittelwertsdifferenzen. Insofern lassen wir das jetzt ruhen. Ich bin auch keine Statistikerin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte noch auf den 5. Datenschnitt eingehen. Sie haben gesagt, dass es darum geht, die Integrität der Studie zu bewahren, dass dieser 5. Datenschnitt nicht vorliegt. Aus den Ausführungen im Dossier und dem Zusatzdokument, das Sie zum Studienbericht gemacht haben, habe ich noch nicht ganz verstanden, was das Problem ist. Der 4. Datenschnitt war präspezifiziert für das EFS. Das war die Finalanalyse des EFS, nehme ich an, weil da die Signifikanzschwelle unterschritten wurde. Ursprünglich war geplant, jedes Jahr einen Datenschnitt und dementsprechend eine Auswertung zu machen.

Jetzt haben Sie das für den 5. Datenschnitt, der primär für das Gesamtüberleben angedacht war, diesem Data Monitoring Committee überlassen, aber Sie haben ihn erst einmal komplett ausgewertet, wenn ich das richtig verstehe. Das Data Monitoring Committee hat dann gesagt, dass die Studie unter verblindeten Bedingungen weiterlaufen sollte, weil die Nullhypothese für das Gesamtüberleben nicht abgelehnt werden konnte. Das heißt aber, dass es für diesen 5. Datenschnitt auch eine formale Auswertung gegeben hat. Es muss doch ein Alpha-spending für diese Auswertung gegeben haben, oder nicht?

Dann verstehe ich wiederum nicht, warum es nicht ein ganz normaler Datenschnitt ist, den man darstellen kann. Die Integrität der Studie wäre dann gegebenenfalls infrage gestellt, wenn man noch rekrutieren würde, wenn noch keine Ergebnisse der Studie bekannt wären. Aber das ist nicht der Fall. Die Studie ist zu Ende rekrutiert. Die Ergebnisse zum 4. Datenschnitt liegen vollständig vor. Das heißt, er ist auch den Studienteilnehmern bekannt. Von daher wäre meine Frage, ob Sie erläutern könnten, was es mit dem 5. Datenschnitt auf sich hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Rettelbach, bitte.

**Frau Rettelbach (MSD):** Wie eingangs erwähnt, würde ich das darauf zurückführen, dass wir über jüngere Patientinnen in einem früheren Krankheitsstadium mit dem Ziel der Heilung reden. In diesem Setting muss man die Relevanz der Endpunkte ganz anders denken. Das habe ich auch den bisherigen Äußerungen des G-BA so entnommen. Das ereignisfreie Überleben ist hier der relevante Endpunkt. Hier sehen wir – Sie haben es gerade gesagt, der 4. Datenschnitt war darauf ausgerichtet, das hat auch das IQWiG festgestellt – auf Basis des 4. Schnittes einen beträchtlichen Zusatznutzen für Pembrolizumab. Wir erwarten im weiteren Studienverlauf keinen weiteren Erkenntnisgewinn.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Rettelbach. – Herr Vervölgyi, eine Nachfrage?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, eine kurze Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das erscheint mir kühn.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Kein weiterer Erkenntnisgewinn für das EFS. Auch da kann es theoretisch einen weiteren Erkenntnisgewinn geben, aber es geht hier ums Gesamtüberleben. Das ist auch ein relevanter Endpunkt für diese Hochrisikopatientinnen beim TNBC. Die haben eine

schlechte Prognose. Vor allen Dingen: Man weiß schon aus dem 4. Datenschnitt, wie die Ergebnisse sind, auch für das Gesamtüberleben. Deshalb ist es trotzdem relevant, wie es damit weitergeht und wie die weiteren Ergebnisse sind.

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

**Frau Gau (MSD):** Ich würde es gern kurz in den Datenkontext einordnen. Was wir zum 5. Datenschnitt wissen, ist, dass das Gesamtüberleben nicht signifikant war. Wir wissen aus dem 4. Datenschnitt, wir haben ein sehr solides EFS, von dem wir und auch das IQWiG einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet haben. Die Patienten waren bereits zum 4. Datenschnitt nicht mehr unter Behandlung. Die letzte Dosis der Studienmedikation wurde im Februar 2020 gegeben, also ein Jahr vor dem 4. Datenschnitt, den wir verwendet haben. Das bedeutet, zu unerwünschten Ereignissen werden wir keine neuen Erkenntnisse gewinnen. Das Gleiche gilt für die PROs, die von der Nachbeobachtungszeit her abgeschlossen waren. Das heißt, wir haben alles auf dem Tisch. Wir haben ein valides EFS. Wir wissen OS, Gesamtüberleben ist noch nicht erreicht, ist sehr positiv vom Effektschätzer her. Von daher ist aus unserer Sicht alles da, was wir für die Nutzenbewertung benötigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Marx und danach Frau Müller.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Frage an den pU und an die Kliniker. Bei der genauen Inaugenscheinnahme der Daten sind mir die sehr ausgeprägten Nebenwirkungen aufgefallen, die sich deutlich von dem unterscheiden, was ich von Pembrolizumab kenne, wie zum Beispiel in der adjuvanten Behandlung des Melanoms oder beim TNBC in der metastasierten Phase. Das ist mir wirklich sehr ins Auge gefallen, wie sich hier die UE darstellen. Meine Frage an den pU wäre, ob Sie dafür einen Erklärungsansatz haben, und an die Kliniker, wie Sie das aus der Praxis kennen und ob man das durch das doch relativ stark eingesetzte Chemotherapieschema in der Kombination als eine additive Toxizität sehen könnte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Marx. – Von den Klinikern haben sich Herr Wörmann, Herr Hartkopf und Herr Schmidt gemeldet, danach Herr Dr. Struß für den pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank für die Frage, Herr Marx. Ich denke, damit haben wir uns intensiv beschäftigt, weil eine Rate von 75 Prozent schwerer Nebenwirkungen in der Tat hoch ist. Aber wie am Anfang diskutiert, ist hier der Effekt der Chemotherapie dominierend. Verglichen mit Pembrolizumab sind absolut 4 Prozent mehr für die Immuntherapie. Das ist keine hohe Rate zusätzlich. Wenn Sie das mit dem Lungenkarzinom vergleichen, dann ist die Mehrzahl der platinhaltigen Chemotherapien für die Nebenwirkungen verantwortlich. Was hier auffällt – vielleicht ist das das, was Ihnen ins Auge gesprungen ist –, ist, dass die Rate von Therapieabbrüchen im Kontrollarm doppelt so hoch ist.

Jetzt muss ich leider ein Stück zurückgehen. Ich glaube, es ist 20 Jahre her, dass die ersten Daten zur adjuvanten Therapie beim Mammakarzinom publiziert wurden, und das war Tamoxifen. Da stellte sich heraus, dass nach vier Jahren 50 Prozent der Patientinnen kein Tamoxifen mehr genommen haben. Worauf will ich hinaus? Es ist offensichtlich eine dramatisch unterschiedliche Situation für eine Frau, die potenziell geheilt ist und am Anfang in der Angst vor dem Rezidiv die adjuvante Therapie nimmt, dann aber Nebenwirkungen als belastender erlebt als diese Angst, wenn sie sich zwei bis vier Jahre mit dieser Angst beschäftigt hat und sich in einer deutlich sicheren Phase fühlt. So ordne ich im Moment diese relativ hohe Abbruchrate beim Pembrolizumab ein. Sie ist oft niedriger, als wir das von der adjuvanten endokrinen Therapie kennen, aber im Wesentlichen auf die psychische Situation der Auseinandersetzung mit der Krankheit zurückzuführen. Anders gesagt: Eine Patientin, die die Ängste nicht mehr hat, ist, glaube ich, eher durch Nebenwirkungen beeindruckt als eine Patientin, die mit der Krankheit metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom lebt, die

merkt, dass es ihr gut geht, dass Symptome zurückgegangen sind und dadurch die Therapie besser interpretieren und akzeptieren kann. So ist meine Interpretation der Daten.

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

**Herr Prof Dr. Hartkopf (DGS):** Ich sehe es ähnlich. Dieses Mehr an Nebenwirkungen kommt meiner Ansicht nach dadurch, dass wir die Kombination mit einer intensiven Chemotherapie hatten und bisher – ich kann jetzt nur für die gynäkologischen Entitäten sprechen – die Immuntherapien immer nur mit Monochemotherapien kombiniert haben. Wenn man die beiden Arme einmal vergleicht, sieht man, dass im Placeboarm, also im Pembrolizumab-freien Arm, sehr viele Nebenwirkungen vorhanden sind, die tatsächlich auf die Chemotherapie zurückzuführen sind. Das heißt, der Unterschied in den Nebenwirkungen zwischen den beiden Armen ist gar nicht so groß.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof Dr. Schmidt (DGGG):** Das sehe ich hundertprozentig genauso. Ich denke, das meiste geht auf das Konto dieser wirklich intensiven Chemotherapie. Da gibt es überhaupt kein Vertun. Das sind Therapien, die doch einiges an Toxizitäten für die Patienten bereithalten. Aber auch da muss man immer wieder sagen – das wird von den Patienten so rückgespiegelt –, sie sind durchaus bereit, ein halbes Jahr, ein Jahr das einzugehen, wenn sie dadurch realistisch ihre Chance auf Heilung ein für alle Mal steigern. Das ist eine ganz andere Situation als in der metastasierten Situation, in der es mit der Monochemotherapie, die notwendigerweise besser verträglich ist als eine Quadruple-Chemotherapie – ist das ja –, was wir den Patienten in der adjuvanten bzw. neoadjuvanten Situation gegeben haben. Um es kurz zu machen: Aus meiner Sicht liegt es in erster Linie daran, dass wir allein durch die Chemotherapie, die man den Patienten in jedem Fall empfehlen würde, ein wirklich hohes Maß an Nebenwirkungen erzeugen und in der Praxis alle Hände voll zu tun haben, die Nebenwirkungsproblematik für die Patienten so erträglich wie möglich zu gestalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Jetzt hat sich Herr Wörmann noch einmal gemeldet, dann Frau Lüftner. Danach wären Sie an der Reihe, Herr Strueß, für MSD.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch einmal kurz, damit es mit Daten unterfüttert ist. Ich habe schnell nachgeschaut. Beim nichtkleinzelligen Lungenkarzinom war Kombinationschemotherapie mit Pembrolizumab mit schweren Nebenwirkungen von etwa 70 Prozent, genau 69 Prozent. Das ist etwa der Rahmen, in dem wir hier sind. Hier kommen noch die Anthrazykline hinzu. Deshalb unterstützt das, glaube ich, unsere Argumentation, dass es wohl dominierend auf die Chemotherapie zurückzuführen ist.

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich würde gern die verschiedenen Argumente noch mit einem Aspekt verknüpfen. Erstens schließe ich mich uneingeschränkt an: Das ist eine Fünffachtherapie. Das ist eine harte Therapie. Sie sehen auch den Verweis auf das NSCLC. Ich hätte es genauso gesehen, dass das ein Chemotherapieeffekt ist.

Weiterhin würde ich gern das psychologische Argument von Herrn Wörmann aufgreifen. Wer sich sicher fühlt, lässt es dann auch sein. Wir sollten uns überlegen, dass die Patientinnen wissen, wenn sie eine pCR haben, und dass das subjektive Empfinden von Nebenwirkungen vielleicht anders ist, wenn sie sich sicher fühlen. Das haben wir bislang nicht an wirklichen Daten festmachen können, aber das würde ich als ein sehr menschliches Verhalten einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Jetzt Herr Dr. Strueß von MSD, bitte schön.

**Herr Dr. Strueß (MSD):** Ich kann mich den Vorrednern nur anschließen. Wir sehen in der KEYNOTE 522 keine neuen Sicherheitssignale, sondern insbesondere den positiven Effekt durch das verbesserte EFS.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Strueß. – Herr Marx, ist die Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Dr. Marx:** Ja, vielen Dank. Ich denke, wir haben das ausreichend erörtert. Ich muss sagen, dass ich es nicht so ganz verstehe, da die Chemotherapie schließlich in beiden Armen gegeben wurde. Wenn allein die Chemotherapie ursächlich wäre, wäre der Unterschied nicht so frappierend. Aber ich denke, Sie haben das gut kontextualisiert.

Ich habe eine weitere Frage an die Kliniker, bei der es um die Nachsorge geht. Ich habe der Bewertung des IQWiG entnommen, dass die Sonografien teilweise nicht in dem Maße durchgeführt wurden, wie sie in der S3-Leitlinie empfohlen worden sind. Es wäre sehr hilfreich, wenn die Kliniker sagen könnten, wie sie das einschätzen und ob das Konsequenzen für die Patientinnen haben könnte. Das klang doch schon sehr kritisch.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Marx. – Als erstes hat sich Herr Wörmann gemeldet, dann Herr Schmidt und anschließend Herr Hartkopf.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Marx, vielleicht waren wir eben zu schnell. Wir reden bei der Chemotherapie über den neoadjuvanten Anteil, bei dem die Chemotherapie aggressiv ist und wir fast identische Grad 3/4-Nebenwirkungsraten haben, ob plus/minus Pembrolizumab. Bei der dann adjuvanten Pembrolizumab-Therapie ist keine Chemo als Kontrolle drin. Das heißt, das ist nur gegen den Vergleichsarm. Da ist nichts drin, und da sind die relativ hohen Abbruchraten. Das war unsere Argumentation, dass das von den Patientinnen als belastender erlebt wird als ein Placeboarm. Aber das ist nicht mehr der Vergleich mit Chemotherapie. Ich wollte es nur deutlich machen, damit hier kein Missverständnis entsteht, dass nicht über Jahre diese aggressive Chemotherapie erfolgt. Das ist nur im neoadjuvanten Arm.

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

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Das ist ein absolut valider Punkt. Wie gesagt, im Kontrollarm wird mit keiner weiteren Therapie verglichen. Zur Nachsorge wollte ich noch anmerken: Letzen Endes machen wir aus guten Gründen seit Mitte der Neunzigerjahre – da habe ich mit Medizin angefangen, daher kann ich mich an diese Zeit noch gut erinnern – eine symptomkontrollierende Nachsorge beim Mammakarzinom. Eigentlich würde man alljährlich eine Mammografie als einzige apparative Untersuchung machen. Man kann das noch mit einer jährlichen Sonografie kombinieren. Es gibt Kollegen, die jedes Vierteljahr eine Sonografie machen. Das kann man machen, aber das ist in diesem Rahmen, dass man versucht, das apparativ möglichst gering zu halten, weil man noch nie hat zeigen können, dass ein echter Überlebensgewinn für die Patientin erreicht werden konnte, wenn man sie alle paar Monate salopp gesagt ins CT schicken würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Herr Marx, okay?

**Herr Dr. Marx:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich jetzt Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich fand das mit der Nachsorge eben eine interessante Diskussion, weil hier diskutiert wurde, ob eventuell die Nachsorge zu selten stattgefunden hat. Wir haben die umgekehrte Diskussion gerade in einer anderen Indikation geführt, wo bemängelt wurde, dass in der Studie die entsprechende Nachsorge häufiger als in der Praxis empfohlen durchgeführt wurde. Wir müssen wahrscheinlich intern noch einmal diskutieren, wie wir es haben wollen.

Ich wollte noch einmal bei den Nebenwirkungen nachhaken. Herr Wörmann hat das schon ausgeführt. Ich habe es so verstanden, dass Sie vermuten, dass sich die erhöhte Rate an

Therapieabbrüchen primär auf die adjuvante Phase bezieht, also dann, wenn der Checkpoint-Inhibitor mono gegeben wird und nicht vorher. Sie haben auch gesagt, da ist ein Großteil der Abbrüche. Ich wollte fragen, ob der pharmazeutische Unternehmer dazu etwas sagen kann.

Ich wollte auch noch zu den SUE fragen. Sie haben alle gesagt, dass das Grundrauschen durch diese intensive acht Zyklen Taxane und Anthrazykline, vor allem anthrazyklinbasierte Chemotherapie ist ohnehin sehr hoch, aber es zeigt sich nun doch ein moderater, würde ich sagen, Nachteil bei den SUE. Dazu hatten sich die AGO und die DGS geäußert, dass sie die als meist transient und effektiv behandelbar einschätzen würden. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wir beginnen mit dem pU. Wer macht das für den pU? – Dann sage ich einmal: Frau Gau, haben Sie die Zahlen? – Nein, Herr Dr. Strueß, bitte.

**Herr Dr. Strueß (MSD):** Es ist vollkommen richtig. Man sollte sich auf die schwerwiegenden Ereignisse und die, die nicht transient sind, fokussieren. Das sind insbesondere die Nebenniereninsuffizienz und die Hypophysitis, die, wenn man es auf die Studienpopulation herunterbricht, in der Größenordnung jeweils in 0,1 Prozent der Fälle auftaucht. Das ist in jedem einzelnen Fall bedauerlich, aber insgesamt doch verschwindend gering.

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

**Herr Dr. Strueß (MSD):** Vielen Dank. – Es ist im Prinzip alles gesagt, was ich auch sagen könnte. Natürlich werden die Nebenwirkungen durch den Checkpoint-Inhibitor rein numerisch etwas gesteigert. Nur, wenn man sich überlegt, was die Hauptnebenwirkungen sind: Das sind von mir aus 15 Prozent von der Hypothyreose, die als autoimmunvermittelte Nebenwirkung induziert wird. Das wünscht man niemandem, das wollte ich auch nicht haben. Ich wollte auch nicht jeden Morgen mein L-Thyroxin zu mir nehmen müssen. Aber grundsätzlich – und das ist das, was wir damit gemeint haben, dass das oft transiente und eigentlich nahezu immer gut zu behandelnde Nebenwirkungen sind, die dadurch gesteigert auftreten. Natürlich gibt es in Einzelfällen – das hat mein Vorredner erwähnt – die wirklich dramatischen Nebenwirkungen im Sinne von Hypophysitis und Nebenniereninsuffizienz.

Das ist für den Menschen, den das trifft, eine Katastrophe. Keine Frage. Dann kann man auch nicht sagen, das ist transient und gut behandelbar. Aber das muss man in der Medizin immer wieder abwägen. Wir können den Patienten leider keine effektive Therapie anbieten und garantieren, dass es überhaupt keine Nebenwirkungen gibt. Bei diesen autoimmunvermittelten Nebenwirkungen sind wir wie eben gesagt im Promillebereich. Jeder Fall ist ein Fall zu viel. Da sind wir uns völlig einig. Aber in Abwägung zu dem deutlich substanzielleren Gewinn der verbesserten Prognose muss man das leider in Kauf nehmen.

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

**Frau Dr. Müller:** Von den Fachgesellschaften ja, vielen Dank. Den pharmazeutischen Unternehmer hatte ich noch gefragt, ob Sie das aus Ihrer Sicht bestätigen können, dass ein – sagen wir einmal – relevanter Anteil im Verumarm der Therapieabbrüche erst in der adjuvanten Phase stattgefunden hat, was Herr Wörmann anführte. Können Sie dazu kurz ein Wort sagen, wenn Sie das überhaupt separat angesehen haben? Wir schauen es normalerweise nicht separat an, das sage ich auch. Wir schauen uns die gesamte Phase an. Ich will jetzt auch nicht dafür plädieren, dass wir uns das separat anschauen, aber als Hintergrundinfo zu der Argumentation fände ich das ganz interessant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – pU, können Sie uns dazu Erläuterungen geben? – Frau Gau.

**Frau Gau (MSD):** Wenn man sich nur die adjuvante Phase und da die Therapieabbrüche anschaut, dann sehen wir bei 5,4 Prozent der Patientinnen unter Pembrolizumab einen

Therapieabbruch wegen unerwünschter Ereignisse und bei 2,4 Prozent der Patientinnen im Placeboarm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Also 5,4 versus 2,4 in der adjuvanten Phase. Okay.

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

**Frau Dr. Müller:** Es können auch in beiden Armen welche stattfinden, das ist klar. Das ist eine heftige Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Haben Sie weitere Fragen, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann schaue ich in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Wörmann, Sie haben noch die Hand gehoben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist keine Frage, sondern eine kurze Anmerkung. Ich war nicht ganz sicher, ob wir die erste Frage von Herrn Vervölgyi komplett und ausreichend beantwortet haben, wie der Wert von pCR ist. Vielleicht reden wir über zwei verschiedene Dinge aus der klinischen und aus der HTA-Sicht. Ich glaube, Ihre Frage war, inwieweit Overall Survival ein Surrogatparameter ist. Der Punkt für uns ist noch, dass beim triple-negativen Mammakarzinom die pCR für den eventuellen Anschluss einer adjuvanten Chemotherapie prädiktiv ist. Das war der Punkt, den Frau Lüftner vorhin kurz gemacht hat. Der kritische Punkt ist, dass, ich glaube 2017 im New England Journal, gezeigt wurde, dass Patientinnen mit Non-pCR von einer Capecitabin-Erhaltungstherapie profitieren, aber eben nur diese. Insofern ist pCR bei diesen Patientinnen für uns ein klinisch relevanter Endpunkt, weil er prädiktiv ist, sodass wir danach eine Therapie machen müssen, unabhängig von Metaanalysen auf einer Surrogatparameterenebene.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Vervölgyi, ich glaube, das war Ihnen schon klargeworden. Okay. – Gibt es dazu noch Anmerkungen? – Das ist nicht der Fall. – Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen. Frau Rettelbach, Sie haben das Wort.

**Frau Rettelbach (MSD):** Vielen Dank für die sehr interessante Diskussion. Ich nutze gern die Gelegenheit, zum Abschluss noch einmal einige Dinge aus unserer Sicht zu betonen. Wie eingangs erwähnt, ist für die betroffenen Frauen gerade nach früher Diagnosestellung das ereignisfreie Überleben, also die Vermeidung von Rezidiven entscheidend. Hier zeigt Pembrolizumab in der der Nutzenbewertung zugrunde liegenden Studie 522 einen eindrücklich signifikanten Vorteil gegenüber der Vergleichstherapie. Aus unserer Sicht bestehen auch keine Unsicherheiten bezüglich des Kontrollarms. Das hat man, glaube ich, der Diskussion ganz gut entnommen. Sie spiegeln den deutschen Versorgungsalltag wider, und somit entspricht es aus unserer Sicht der vom G-BA festgelegten zVT-Therapie nach Maßgabe des Arztes.

Aus unserer Sicht ist auch der 4. Datenschnitt sowohl die zuletzt verfügbare als auch eine valide Evidenz. Frau Gau hat es ausgeführt, Ihnen liegen alle relevanten Daten mit diesem 4. Datenschnitt vor, sodass diese vollumfänglich für eine abschließende Nutzenbewertung herangezogen werden können.

Ganz wichtig ist mir, dass diese tollen Ergebnisse der KEYNOTE 522 eine sehr gute Nachricht für die Patientinnen sind, weil sie einen deutlichen Vorteil bezüglich des ESF gezeigt haben. Aus unserer Sicht rechtfertigen sie damit in der Gesamtschau einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Rettelbach, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die klinischen Experten, die Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers und an diejenigen, die Fragen gestellt haben. Wir werden

zu würdigen haben, was heute diskutiert wurde, und dies in unsere Bewertung einbeziehen. Damit schließe ich diese Anhörung und verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen. Ein Teil der Experten bleibt bei uns. Wir machen in drei Minuten mit Palbociclib weiter. Dann sehen wir uns wieder. Bis dann und danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:57 Uhr