



Mündliche Anhörung

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

hier: Pembrolizumab (D-846)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Dezember 2022
von 14:00 Uhr bis 14:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Pfitzer

Frau Meindl

Frau Ullraum

Frau Rettelbach

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO):**

Herr Prof. Dr. Gutzmer

Herr Prof. Dr. Weichenthal

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

Frau Dr. Petz

Frau Ehrhart

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

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Jetzt haben wir eine Anhörung zu Pembrolizumab, Dossier 846, neues Anwendungsgebiet Melanom adjuvant, Tumorstadien IIB, IIC oder III bei Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren und Erwachsenen. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme, von Bristol-Myers Squibb GmbH, von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie ADO in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft und als Verband vom vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit überprüfen, da wir wieder ein Wortprotokoll führen. Ich sehe, es hat teilweise Veränderungen beim pharmazeutischen Unternehmer gegeben. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme begrüße ich Frau Dr. Pfitzer, Frau Meindl, Frau Ullraum und Frau Rettelbach, für die ADO Herrn Professor Dr. Gutzmer und Herrn Professor Dr. Weichenthal, für Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Petz – Frau Petz, Sie müssten noch die Offenlegungserklärung nachschießen, die war noch nicht da, bitte per Mail schicken – und Frau Ehrhart und für den vfa Herrn Bussilliat. Ist noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann gebe ich dem pU das Wort für eine kurze Einführung. Danach stellen wir die Fragen, die wir haben. Wer macht das für den pU? – Frau Rettelbach, Sie haben das Wort.

Frau Rettelbach (MSD Sharp & Dohme): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte Ihnen auch hier zunächst meine Kolleginnen vorstellen: Frau Ullraum, HTA, hat das Dossier erstellt, Frau Pfitzer ist die zuständige Managerin Market Access und Frau Meindl unsere Kollegin von Medical Affairs, die unter anderem für das Melanom zuständig ist. Mein Name ist, Sie haben es gesagt, ich war vorhin schon dabei, Anja Rettelbach. Ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Pembrolizumab ist als Monotherapie zur Behandlung des fortgeschrittenen, nicht resezierbaren oder metastasierenden Melanoms sowie zur adjuvanten Behandlung des Melanoms in den Tumorstadien IIB, IIC oder III nach vollständiger Resektion jeweils bei Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren und Erwachsenen angezeigt. Bei einem Melanom im Stadium IIB/C ist das Rezidivrisiko innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärdiagnose auch nach einer erfolgreichen Resektion hoch. Bei einem nicht unerheblichen Teil dieser Patientinnen und Patienten handelt es sich beim ersten Rezidiv sogar schon um eine Fernmetastase. Eine Heilung ist durch eine spätere Therapie nicht mehr möglich.

Das primäre Therapieziel in der Adjuvanz ist demnach die Verhinderung eines Rezidivs, das mit dem patientenrelevanten Endpunkt rezidivfreies Überleben erfasst wird. Genau hier, in diesem rezidivfreien Überleben, zeigt sich ein hochsignifikanter Vorteil zugunsten von Pembrolizumab in der zulassungsbegründenden und für diese Nutzenbewertung relevanten Studie KEYNOTE 716, die zudem mit einer Beobachtungsdauer von über zwei Jahren den Hochrisikozeitraum für die Entwicklung eines Rezidivs abdeckt. Die Ergebnisse der Studie sind ohne Einschränkung auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die bisher einzige adjuvante Behandlungsoption im Stadium IIB/C Interferon alfa nicht mehr zur Verfügung steht. Der Vergleich gegenüber beobachtendem Abwarten in der Studie KEYNOTE 716 stellt somit eine adäquate Umsetzung der zVT dar.

Aus Sicht von MSD erlauben die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 716 in der Gesamtschau daher einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zum beobachtenden Abwarten bei der adjuvanten Behandlung des Melanoms im Tumorstadium IIB/C nach vollständiger Resektion bei Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren und Erwachsenen. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach. – Meine erste Frage knüpft an das an, was Sie eben vorgetragen haben, Verfügbarkeit oder Nichtverfügbarkeit von Interferon alfa, und richtet sich an Herrn Professor Gutzmer und Herrn Professor Weichenthal. Sie kritisieren in Ihrer Stellungnahme die Berücksichtigung von Interferon alfa im Rahmen der zVT beim Stadium IIB/C. Sie verweisen zum einen auf die sehr begrenzte Wirksamkeit und zum anderen auf die nicht mehr gegebene Markverfügbarkeit. Demgegenüber schlagen Sie das beobachtende Abwarten als zVT vor. Können Sie vor diesem Hintergrund bitte etwas näher zum aktuellen Therapiestandard in dieser Indikation ausführen?

Zweiter Teil der Frage: Wie beurteilen Sie die Vergleichbarkeit von Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen im Stadium IIB/C in der adjuvanten Behandlungssituation im Hinblick auf das Krankheitsbild, den Krankheitsverlauf sowie die Wirksamkeit und Sicherheit von Pembrolizumab? Hier geht es schlicht und ergreifend um die Frage: Inwieweit könnte man da Evidenz transferieren, yes or no? Können Sie uns zu diesen beiden Dingen etwas sagen? – Herr Professor Gutzmer, Sie haben sich als erster bewegt. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Das kann ich gern machen. – Punkt 1 zur zVT: Es ist in der Tat so, dass wir viele Jahre nur das Interferon alfa, und zwar hier in der niedrigen Dosierung dreimal drei Millionen Einheiten pro Woche, hatten, mit moderatem, zwar in Metaanalysen nachweisbarem, aber moderatem Effekt von wenigen Prozent. Nun ist es mittlerweile so, dass beide Substanzen, Intron A und Roferon alfa vom Markt genommen wurden, nicht mehr produziert werden, nicht mehr auf dem Markt sind. Insofern ist das keine Therapieoption mehr, weder in der Adjuvanz beim Melanom noch sonst überhaupt. Wenn es das nicht mehr gibt, und so ist es, ist die zVT tatsächlich Beobachtung und Placebo.

Zur zweiten Frage in Bezug auf die Vergleichbarkeit von Stadium II zu den höheren Stadien, in denen wir das Pembrolizumab schon lange einsetzen: Da ist es in der Tat so, dass das Nebenwirkungsprofil im Vergleich zu dem Stadium II zu III und IV etwa vergleichbar ist. Zu Kindern und Jugendlichen lässt sich wenig sagen, weil nur wenige behandelt wurden. Es betrifft nur sehr wenige. Aber bei den Erwachsenen kann man guten Gewissens sagen, dass die Verträglichkeit und die Nebenwirkungen genauso sind wie in den höheren Stadien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Weichenthal, Ergänzungen, Anmerkungen?

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich kann mich dem, was Herr Gutzmer gesagt hat, nur anschließen. Ich will noch eines dazu sagen: Die Marktrücknahme von Interferon ist nicht aus dem Nichts gekommen. Dazu muss man vielleicht auch sagen, das hat entscheidenden Grund daran, dass wir Interferon in den letzten Jahren, als es noch in Teilen verfügbar war, kaum noch eingesetzt haben. Das kommt aus einer ganz anderen Zeit. Mit dieser sehr geringen Wirksamkeit standen wir trotzdem vor zehn Jahren immer noch vor der Situation, dass, wenn ein Rezidiv auftrat, wenn Fernmetastasen auftraten, kaum wirksame Behandlungsoptionen für diese Patienten zur Verfügung standen. Das hat sich Mitte des letzten Jahrzehnts entscheidend geändert. In Anbetracht dieser Tatsache war das ohnehin ein Auslaufmodell und keine wirklich taugliche Vergleichstherapie mehr. Allenfalls haben wir bei Patienten mit hohem Risiko versucht, eine Bewilligung für die modernen adjuvanten Therapien zu bekommen. Insofern ist nicht nur die Marktrücknahme der einzige Grund, weshalb das kein Vergleichsstandard mehr ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Ich schaue in die Runde. Bänke, Patientenvertretung, Fragen bitte. – Frau Pitura, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage zum Behandlungsstandard. Die EMA hat diesen Evidenztransfer von Jugendlichen auf Erwachsene vorgenommen. Ich möchte die Kliniker fragen, wie sich das Vorgehen bei Jugendlichen unterscheidet. Herr Gutzmer, Sie sagten gerade, es sind sehr wenige Jugendliche betroffen. Könnten sie vielleicht dennoch

abschichten, wie sich die Therapie, aber auch, ob sich die Erkrankung bei Jugendlichen und Erwachsenen grundsätzlich unterscheidet? – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO): Man muss sagen, Sie haben völlig recht. Bei Jugendlichen muss man die Diagnose sehr sorgfältig stellen, weil es da in der Tat histologisch häufig nicht ganz einfach ist, die Malignitätskriterien, die wir bei Erwachsenen haben, anzuwenden und wir häufig melanozytäre Läsionen haben, die zwar histologisch bösartig aussehen, biologisch aber nicht metastasieren. Insofern ist das immer wieder eine große Herausforderung. Wenn sich aber nach Konsultation verschiedener Referenzpathologien die Diagnose einer bösartigen Melanomerkrankung verdichtet, ist das Vorgehen bei diesen wenigen Jugendlichen und zum Teil auch Kindern ähnlich wie bei Erwachsenen. Die wesentliche Ausnahme ist, dass sie dann nicht in der Erwachsenen-Onkologie, zum Beispiel in einem Haut-Tumor-Zentrum, behandelt werden, sondern in der pädiatrischen Onkologie. Aber wir diskutieren diese Patienten sehr intensiv. Letztendlich werden sie in der pädiatrischen Onkologie gewichtsadaptiert mit PD-L1-Inhibitoren behandelt. Das musste man bislang beantragen, hat aber in der Regel geklappt. Dann haben sie die gleichen Therapien bekommen wie die Erwachsenen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Gutzmer. – Herr Professor Weichenthal, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ergänzend zu dieser Frage der Wirksamkeit beim Melanom, wo es, wenn die Diagnosen, das heißt der Remissionsstatus, vergleichbar sind, eigentlich keinen Hinweis gibt, dass das anders ist. Für die Frage der Verträglichkeit ist es so, dass wir auch andere Indikationen mit Checkpoint-Inhibitoren, also mit PD-L1-Antikörpern haben, die bei Kindern und Jugendlichen herangezogen werden. Insofern gibt es da etwas mehr Daten. Gelegentlich gibt es Anklänge, dass vielleicht das Nebenwirkungsspektrum quantitativ ein wenig verschoben ist. Wir kennen das auch bei den älteren Altersgruppen, dass je nach Lebensalter das Immunsystem quantitativ ein wenig anders reagiert. Im Wesentlichen, wenn man sich diese Daten zur Verträglichkeit aus anderen Indikationen anschaut, kann man sagen, ist es gerechtfertigt, hier diesen Übertrag zu machen, zumindest bei dieser Altersgruppe im Jugendalter.

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

Frau Pitura: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Wir haben eine konkrete Frage zu der Studie KEYNOTE 716 bzw. zur Erhebung der patientenberichteten Endpunkte in dieser Studie. Uns war das aus den vorliegenden Informationen nicht klar. Aus den Studienunterlagen geht eigentlich hervor, dass die patientenberichteten Endpunkte drei Jahre ab Behandlungsbeginn erhoben werden sollen, unabhängig davon, ob ein Rezidiv auftritt, Progress, vom Behandlungsstatus. Es sollen drei Jahre erhoben werden. Wir haben aber in den Angaben zu den Rücklaufquoten teilweise Informationen gefunden, die sich damit nicht wirklich decken. Beispielsweise steht bei den Angaben zu Woche 60, dass Fragebögen nicht erhoben wurden, weil die Patienten ihre Studienbehandlung abgeschlossen haben. Vor diesem Hintergrund würden wir gern den pU fragen, wie das mit den patientenberichteten Endpunkten gemacht wurde. Wurden die drei Jahre erhoben, oder gab es Gründe, die Beobachtung abubrechen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nink. – Frau Ullraum, bitte.

Frau Ullraum (MSD Sharp & Dohme): Frau Nink, Sie haben völlig recht. Man muss sagen, es ist in den Rücklaufquoten fehlerhaft dargestellt worden. Es handelt sich hier um einen Programmierungsfehler. Diese missing-by-design-Gründe, die Sie in den Rücklaufquoten

sehen, sind leider falsch programmiert worden. Sie haben das völlig richtig bemerkt. Es ist so, dass die Patienten, die die Studie abgebrochen, aber die Studienbehandlung über ein Jahr bekommen haben, trotzdem noch befragt worden sind. Diese Fragebögen sind so, wie im Protokoll vorgesehen, erhoben worden. Wenn man sich die Rücklaufquoten anschaut – ich glaube, das ist für diese Frage wichtig –, ist es so, dass die Rücklaufquoten selbst prozentual korrekt sind. Die Gründe, die angegeben sind, sind ein Programmierungsfehler gewesen. Die prozentualen Rücklaufquoten sind korrekt, und dementsprechend hat es keinen Einfluss auf die Analyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, Nachfrage?

Frau Nink: Damit ich das richtig verstehe, weil Sie in Ihrer Stellungnahme dazu nichts ausgeführt haben: Wir haben das in der Bewertung thematisiert. Das heißt: Die Rücklaufquoten sind richtig, aber die Gründe, die angegeben sind, sind falsch?

Frau Ullraum (MSD Sharp & Dohme): Genau. Es war etwas kompliziert, herauszufinden, wo dieser Programmierungsfehler lag. Es gibt Studien, die nicht vorsehen, dass bei Patienten nach einem Progress, nach der Behandlungsänderung usw., noch PROs erhoben werden. Das war aber in der KEYNOTE 716 nicht der Fall. Die wurden noch weiterhin erhoben. Es ist aber fälschlicherweise ein falsches Makro verwendet worden. Es hat leider zu lange gedauert, das abschließend zu klären, sodass wir das noch nicht in die Stellungnahme eingebaut haben, weil wir ganz sicher sein wollten, dass wir Ihnen die richtige Antwort liefern.

Wir konnten das mittlerweile klären. Vielleicht ein konkretes Beispiel: Wenn ein Patient zum Beispiel die Therapie vollständig abgeschlossen hat, wäre als missing-by-design-Grund „vollständig abgeschlossen“ angekreuzt worden, aber er würde weiterhin beobachtet werden. Man würde diese Fragebögen auch weiter erheben. Würde man die Tabellen korrigieren, wäre der eigentliche Grund, dass der Zeitpunkt noch nicht so weit ist, dass noch kein Follow-up-visit vereinbart wurde. Das wäre ein passender missing-by-design-Grund. Aber wie gesagt, die Rücklaufquoten sind korrekt. Es ist falsch klassifiziert worden, sage ich einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ullraum. – Ist das zufriedenstellend, Frau Nink? Ich habe es nicht so richtig verstanden.

Frau Nink: So ganz habe ich es nicht verstanden. Mir ist unklar, ob bei den Patienten, die ihre Behandlung abgeschlossen haben, weiter erhoben worden oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ullraum.

Frau Ullraum (MSD Sharp & Dohme): Ja, es ist weiterhin erhoben worden.

Frau Nink: Okay. Das heißt, die, die bei missing-by-design ausgewiesen sind, fehlen eigentlich. Sie sind gar nicht missing-by-design, sondern fehlen aus anderen Gründen.

Frau Ullraum (MSD Sharp & Dohme): Genau. Diese Patienten würden zu einem späteren Datenschnitt noch einmal einen Fragebogen ausfüllen. Die Anzahl der Patienten, die beispielhaft zu Woche 48 einen Fragebogen ausgefüllt haben, ist im Dossier korrekt angegeben. Wenn Sie sich die Rücklaufquoten anschauen, ist die Anzahl der Patienten, die die Fragebögen ausgefüllt haben, korrekt. Es ist verwirrend, dass da Patienten als missing-by-design stehen, die die Behandlung abgeschlossen haben, weil per Protokoll vorgesehen war, dass sie weiter erhoben werden, was auch noch gemacht wird. Wenn die Patienten im Studienzentrum sind, werden diese Fragebögen weiterhin ausgefüllt.

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

Frau Nink: Ich habe es noch nicht ganz verstanden, muss ich gestehen. Ich habe es so weit verstanden, dass wir zumindest wissen, wie viele Patienten zu den jeweiligen Zeitpunkten einen Fragebogen ausgefüllt haben. Was wir nicht kennen, sind die Gründe, warum Fragebögen nicht ausgefüllt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit sind wir bei Frau Müller, die schreibt, der Grund für die missings ist nicht korrekt. Frau Müller, vielleicht können Sie das sagen, damit wir das in die mündliche Anhörung einführen?

Frau Dr. Müller: Ich habe das so verstanden, dass wahrscheinlich ein altes SAS-Programm verwendet wurde oder das für eine Studie programmiert war, in der die Erhebung kürzer geplant war. Ich habe es so verstanden, dass die Raten zu den Zeitpunkten korrekt sind und dass nur bei den Gründen ein Grund mit aufgeführt wurde, die haben aus anderen Gründen abgebrochen. Das hat Frau Nink eben ausgeführt. Die Gründe für die missings sind nicht verwertbar, wie sie im Dossier stehen. So habe ich das verstanden. Aber die Raten sind korrekt und im Prinzip auch die Vorgabe, die Nachbeobachtung über drei Jahre laufen zu lassen bei den PROs.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Ullraum, wenn Sie das vielleicht klarstellen könnten?

Frau Ullraum (MSD Sharp & Dohme): Wenn ein Patient verstorben ist, die Studie verlassen hat, die Einverständniserklärung zurückgezogen hat, diese Patienten werden weiterhin keinen Fragebogen mehr ausfüllen. Diese Patienten fehlen in den Rücklaufquoten. Aber es gibt Patienten, wie Sie korrekt sagen, diese missings, von denen zu diesem Zeitpunkt vielleicht kein Fragebogen vorliegt, was aber designbedingt ist oder weil dieser Erhebungszeitpunkt vielleicht noch nicht erreicht wurde, weshalb die zu diesem Zeitpunkt die Fragebögen nicht ausfüllen konnten, die dann auch als fehlend zählen. Die sind falsch beschrieben worden. Wie Sie gesagt haben, die missings sind nicht korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich Ihnen, Frau Rettelbach, die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen, bevor wir in einer Viertelstunde in die nächste Anhörung gehen, die, glaube ich, kurz wird. Frau Rettelbach, bitte.

Frau Rettelbach (MSD Sharp & Dohme): Vielen Dank. – Die Vermeidung der Rezidive ist entscheidend für das Überleben der Patienten. Hier zeigt sich in diesem essenziellen patientenrelevanten Endpunkt rezidivfreies Überleben wie auch bei den Rezidivraten ein klarer, hochsignifikanter Vorteil von Pembrolizumab. Bei den Kindern und Jugendlichen ab zwölf Jahren gibt es in der Adjuvanz des Melanoms mit Pembrolizumab eine zugelassene wirksame und gut verträgliche Behandlungsoption. Bei einem malignen Melanom handelt es sich bei Kindern und Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen im Wesentlichen um dieselbe Erkrankung. Der Wirkmechanismus von Pembrolizumab ist bei Kindern und Erwachsenen identisch.

Da die bisher einzige Therapieoption, wie wir in der Diskussion gehört haben, Interferon alfa nicht mehr zur Verfügung steht, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Studie KEYNOTE 716 korrekt umgesetzt, und die Ergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Deshalb sind aus unserer Sicht die Ergebnisse der KEYNOTE 716 sowohl für die Erwachsenen als auch für die Kinder und Jugendlichen ab 12 Jahren im vorliegenden Anwendungsgebiet eine sehr gute Nachricht. Aus unserer Sicht ist deshalb ein beträchtlicher Zusatznutzen gerechtfertigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rettelbach. – Wir werden das selbstverständlich diskutieren und zu wägen haben und das, was heute gesagt wurde, in unsere Diskussion einbeziehen. Wir haben keine komplette Identität bei den nächsten Anhörungen. Vor diesem Hintergrund muss ich leider unterbrechen, auch wenn es für die beiden Professoren etwas lästig ist, wieder hereinzukommen. Aber Sie dürfen jetzt in den 20 Minuten vielleicht einen Patienten behandeln oder so etwas. Um 14:45 Uhr machen wir mit der nächsten Anhörung weiter, bevor wir zu der großen Runde kommen. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14: 24 Uhr