



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Pembrolizumab (D-1058)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. September 2024  
von 11:43 Uhr bis 12:28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Tränkl

Frau Frénoy

Frau Hecker

Herr Funk

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP)**:

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO)**:

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Engelking

Herr Dr. Jumpertz

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

Frau Dr. Berning

Frau Dr. Martensson

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Glaxo Smith Kline GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Ederle

Frau Winkler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Glas

Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Couybes-Tilz

Frau Fimm

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:43 Uhr

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist Montag, Anhörungstag, und ich begrüße Sie herzlich dazu. Bitte entschuldigen Sie die leichte Verspätung, aber das kann passieren. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken.

Unsere heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab, hier – wir haben noch einen zweiten Fall – zur adjuvanten Behandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms NSCLC. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG auf der Grundlage des eingereichten Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers. Es sind schriftliche Stellungnahmen hierzu eingegangen: vom pharmazeutischen Unternehmer, der Firma MSD Sharp & Dohme, von den Fachgesellschaften von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie. Diese Fachgesellschaften haben eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben. Weitere Stellungnahmen wurden von den pharmazeutischen Unternehmern Boehringer Ingelheim Pharma GmbH, Roche Pharma GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Amgen GmbH, AstraZeneca GmbH sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller eingereicht.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Dr. Tränkl, Frau Frénoy, Frau Hecker und Herr Funk, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Herr Professor Dr. Griesinger, für die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie Herr Professor Dr. Huber

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Professor Dr. Huber ist in San Diego auf der Welt-Lungen-Konferenz und hat keinen guten Zugang. Er entschuldigt sich.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Das kann man gut nachvollziehen, danke für den Hinweis –, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft Herr PD Dr. Eberhardt, für Boehringer Ingelheim Pharma Frau Dr. Engelking und Herr Dr. Jumpertz, für Roche Pharma Frau Dr. Berning und Frau Dr. Martensson, für GlaxoSmithKline Frau Dr. Ederle und Frau Winkler, für Amgen Frau Glas und Herr Bartsch, für AstraZeneca Herr Couybes-Tilz und Frau Fimm sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer Gelegenheit, einzuführen. Wir werden danach in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten und die Dinge stärker diskutieren. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Frénoy, Sie haben das Wort.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank, Herr Niemann. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, Ihre Fragen bezüglich des Zusatznutzens von Pembrolizumab als adjuvante Behandlung in frühen Stadien des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms zu beantworten, basierend auf Ergebnissen der Studie KEYNOTE 091.

Bevor ich in die Thematik einsteige, möchte ich Ihnen kurz meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen, die mit mir gemeinsam MSD bei dieser Anhörung vertreten: Herr Funk vom Bereich Medizin beantwortet Fragen zu unseren klinischen Studien, Frau Tränkl vom Bereich HTA übernimmt statistische und methodische Fragen, und Frau Hecker vom Bereich Market

Access ist verantwortlich für Fragen zum Dossier. Mein Name ist Edith Frénoy, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

Das nicht kleinzellige Lungenkarzinom, kurz NSCLC, ist eine häufige und lebensbedrohliche Krankheit in Deutschland. In den vergangenen Jahren gab es im späten Tumorstadium des NSCLC signifikante Therapiefortschritte für Patientinnen und Patienten, die die Prognose vieler Menschen deutlich verbessert hat. Jedoch waren für Patientinnen und Patienten in frühen Stadien des NSCLC systemische Therapieoptionen limitiert. Mit Pembrolizumab als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der frühen Stadien des NSCLC nach vollständiger Resektion und platinbasierter Chemotherapie bringen wir eine neue Immuntherapieoption für Patientinnen und Patienten in einem Therapiegebiet mit hohem Medical Need.

Bei der adjuvanten Behandlung handelt es sich um Patientinnen und Patienten, die gerade eine schwerwiegende Operation am geöffneten Brustkörper hinter sich gebracht haben. Patientinnen und Patienten gelten als tumorfrei mit dem Ziel, sie so lange wie möglich rezidivfrei zu halten. In der Studie KEYNOTE 091 konnten wir genau das zeigen. Pembrolizumab konnte die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 13 Monate länger rezidivfrei halten. Dies spiegelt sich auch deutlich im Gesamtüberleben wider. Hier wurde ein numerischer Vorteil festgestellt. Deshalb wurde Pembrolizumab in die Leitlinien aufgenommen und wird im Behandlungsalltag angewendet.

Tatsächlich ist Pembrolizumab derzeit die einzige Möglichkeit einer Immuntherapie beim adjuvanten NSCLC für Patientinnen und Patienten mit PDL-1-Expression kleiner als 50 Prozent. Das sind ungefähr 70 Prozent der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Als pU können wir uns nicht erklären, wie das IQWiG zu seiner Bewertung „geringeren Nutzen“ kommen konnte. Das in dieser Studie beobachtete Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt in der Gesamtschau mit dem bekannten, bereits in der Fachinformation ausgewiesenen Sicherheitsprofil von Pembrolizumab überein, ein Sicherheitsprofil, das immer wieder bestätigt wurde, und womit Ärzte gut umgehen können. Bei einem Vergleich gegenüber Placebo sind Nachteile bei den Nebenwirkungen nicht überraschend, doch wirken sich Nebenwirkungen in der Studie KEYNOTE 091 nicht auf die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten aus. Wesentlich stärker überwiegen die Vorteile von Pembrolizumab, indem das Auftreten eines Rezidivs, das einen drastischen Einschnitt und häufig auch einen Wechsel in ein palliatives Therapiesetting bedeutet, um 13 Monate verzögert wurde.

Zusammenfassend ist Folgendes hervorzuheben: Pembrolizumab ist für 70 Prozent der Patientinnen und Patienten die einzig verfügbare Immuntherapie im adjuvanten kurativen Setting des NSCLC. Das Sicherheitsprofil von Pembrolizumab stimmt mit dem bekannten, geprüften und gut behandelbaren Sicherheitsprofil überein. Hier hat sich nichts geändert. In der Studie KEYNOTE 091 konnte Pembrolizumab Patientinnen und Patienten 13 Monate länger rezidivfrei halten. Aus den Ergebnissen der KEYNOTE 091 leiten wir somit einen geringen Zusatznutzen in der adjuvanten Situation des NSCLC ab. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ich möchte die erste Frage an die Kliniker richten. In ihrer Stellungnahme weisen Sie darauf hin, dass in der Studie KEYNOTE 091 circa 32 Prozent der Patientinnen und Patienten im Kontrollarm eine Folgetherapie mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor erhielten, während dies nur für 11 Prozent im Pembrolizumab-Arm der Fall war. Daraus ergebe sich ein Einfluss auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben. Inwieweit spiegeln diese Folgetherapien die Versorgungsrealität wider? Wie schätzen Sie die Relevanz der Folgetherapien für die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 091 ein? Wer möchte? –Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fange an, die Kollegen können das dann ergänzen. Wir sind hier im kurativen Bereich. Das ist für uns wichtig. Wir sind nicht im palliativen Bereich, wir sind im kurativen Bereich. Deshalb ist es wichtig, dass gezeigt wurde, dass die mittlere Überlebenszeit verlängert wurde. Der wichtigere Punkt aber ist die Überlebensrate nach einem bestimmten Zeitpunkt, bei dem es die Chance gibt, wirklich geheilt zu sein. Da sehen wir beim Gesamtüberleben, aber noch deutlicher beim krankheitsfreien Überleben, dass es einen deutlichen Vorteil für die adjuvante Therapie mit Pembrolizumab gibt.

Der kritische Punkt beim Gesamtüberleben ist in allen Anhörungen zum kurativen Setting, wie effektiv die Zweitlinientherapie ist und welchen Einfluss sie auf das Gesamtüberleben haben kann, speziell auf die Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Das ist beim Lungenkarzinom nicht neu, so haben wir es auch bei vielen anderen Entitäten im kurativen Bereich mit Ihnen diskutiert.

Die Besonderheit der letzten fast zehn Jahre ist, dass die Immuncheckpoint-Inhibitoren regelhaft bei Patienten im Rezidiv eingesetzt werden, die bisher nur Chemotherapie bekommen haben. Das ist die Erstlinientherapie im Rezidiv. Das erklärt sicherlich auch, warum es in verschiedenen teilnehmenden Ländern einen so großen Unterschied zwischen Immuncheckpoint-Inhibitoren und anderen Patienten gab. Die Patienten, die schon einen Immuncheckpoint-Inhibitor gehabt haben, bekommen nicht sofort wieder einen. Aber die, die noch keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben, also im Kontrollarm gewesen sind, bekommen selbstverständlich einen Immuncheckpoint-Inhibitor. Das hat für sich wieder eine Chance, die Überlebenszeit zu verlängern. Dadurch ist die Gesamtüberlebenszeit ein wenig methodisch verwässert, weil dieser deutliche Unterschied zugunsten der Patienten, die diesen langzeitverlängernden Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben, drin ist.

Sie dürfen mich unterbrechen, wenn ich zu konfus oder nicht klar genug rede, Herr Niemann. Der wichtige Punkt ist, dass wir hier klar ein Präparat oder eine Gruppe von Präparaten in der Hand haben, die die Lebenszeit verlängern, und die sind ungleich eingesetzt worden. Ob das in Deutschland in der Versorgungssituation genauso ist, kann ich nicht sagen. Es gibt das CRISP-Register, Herr Griesinger hat das schon aufgezeigt, er könnte das noch einmal sagen, aber wir halten bei dieser Entität krankheitsfreies Überleben für den valideren Endpunkt. Der ist so deutlich und zeigt nicht nur in der medianen krankheitsfreien Überlebenszeit den Vorteil zugunsten des Präparates, sondern auch in der Überlebensrate nach zum Beispiel zwei Jahren und nach den später publizierten Daten auch noch später, sodass es wohl ein konstanter Effekt ist, der insgesamt mehr Patienten langfristig heilt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Das war gut nachzuvollziehen, keine Frage. – Herr Professor Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Vom CRISP-Register kann ich tatsächlich noch keine Daten beisteuern, weil wir noch nicht genügend Patienten überblicken. Worauf ich aber hinweisen möchte: Wir hatten auch beim Atezolizumab adjuvante Therapieverfahren intensiv diskutiert. Die Nachbehandlung in der kurativen Situation ist eine komplexe, weil es unterschiedliche Rezidivmuster gibt. Nicht alle müssen immer gleich systemisch behandelt werden, und so ergeben sich die Unterschiede in der Behandlungsstrategie. Wie Herr Wörmann sagte – dem kann ich nichts hinzufügen –, Patienten, die schon eine Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie in der Adjuvanz hatten, bekommen tendenziell etwas weniger Immuncheckpoint direkt, wenn sie rezidivieren.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Eberhardt.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich wollte noch ergänzen: Herr Wörmann und Herr Griesinger haben darauf hingewiesen, es ist mittlerweile so, dass jeder Patient mit Lungenkarzinom, egal, ob nicht kleinzellig oder kleinzellig, irgendwann in seiner Biografie oder seiner Geschichte die Immuntherapie, also die Checkpoint-Inhibitoren bekommt, meistens in

Kombination mit Chemotherapie, zumindest am Anfang. In der Tat ist es so, dass bei den Patienten in der kurativen Situation, wenn ein Rezidiv auftritt, wenn sie das bis zu dem Zeitpunkt noch nicht gehabt haben, die Behandlung gemacht wird.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Bevor wir in die allgemeine Fragerunde eintreten, habe ich eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In Ihrer Stellungnahme geben Sie an, dass der Anteil von Personen in der Studie KEYNOTE 091, die abweichend von der UICC-Klassifikation Version 7 nach aktueller Klassifikation Version 8 im Stadium III b klassifiziert werden – jetzt kommt das Zitat – „mit großer Wahrscheinlichkeit sehr gering sein dürfte“. Können Sie diesen Anteil genauer quantifizieren oder erläutern, wie Sie zu dieser Annahme kommen? – Frau Hecker, bitte.

**Frau Hecker (MSD):** Durch die explizite Abstimmung der Definition von Patientinnen und Patienten mit hohem Rezidivrisiko im Zulassungstext auf die Ein- und Ausschlusskriterien der Studie KEYNOTE 091 ist sichergestellt, dass alle in der Studie untersuchten Patienten Teil des vorliegenden Anwendungsgebietes und entsprechend Teil der zugrunde liegenden Fragestellung sind. In der Fachinformation wird unter dem Abschnitt 5.1 beschrieben, die entsprechenden Selektionskriterien entsprechen den einzelnen Tumorstadien nach UICC Version 7. Daraus ergibt sich, dass diese Umklassifizierung, die vorgekommen ist, keinen Einfluss auf die Zugehörigkeit der Patienten auf das vorliegende Anwendungsgebiet hat.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Ich eröffne die allgemeine Fragerunde. Frau Pitura von der KBV, bitte.

**Frau Pitura (KBV):** Ich habe eine Anschlussfrage zu der Frage zu den geeigneten Folgetherapien. Ich möchte die Kliniker gerne fragen, was der Behandlungsstandard bei Patienten mit lokoregionärem Rezidiv ist. Welche Rolle spielt die alleinige Systemtherapie bei Patienten mit lokoregionärem Rezidiv?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke für die Frage. Wer möchte darauf antworten? – Herr Professor Griesinger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Das kommt ein wenig darauf an. Wenn das ein resektables lokoregionäres Rezidiv wäre, würde man das gegebenenfalls operieren, wenn das lungenfunktionell funktioniert. Wenn das nicht der Fall ist – ich würde sagen, das ist überwiegend vermutlich nicht der Fall –, dann würden diese Patienten vermutlich eine Strahlentherapie, vielleicht auch eine definitive Radiochemotherapie bekommen. Wenn sie nur eine Strahlentherapie bekommen, wäre es nicht möglich, ihnen zum Beispiel einen Immuncheckpoint-Inhibitor zu geben, weil das nicht der Zulassung entsprechen würde. Das geht nur bei einer Strahlenchemotherapie, gefolgt von Durvalumab beim PD-L1 über 1 Prozent. So ergibt sich auch die Tatsache, dass es Patientengruppen gibt, die rezidivieren, die keinen Immuncheckpoint-Inhibitor erhalten. Das wäre lokoregionäres Rezidiv, also entweder Operation oder Strahlentherapie oder eventuell Strahlenchemotherapie.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Eberhardt, Sie möchten auch etwas dazu sagen?

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich möchte kurz ergänzen: Herr Griesinger hat es ausführlich gesagt. Das ist eine sehr individuelle, patientenorientierte Entscheidungsfindung. Das Patientenkollektiv ist sehr heterogen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Sievers vom GKV-Spitzenverband.

**Herr Sievers (GKV):** Das betrifft den gleichen Themenkomplex. Einmal noch zur Klarstellung bzw. um es selbst persönlich noch einmal festzustellen: Für die Patienten, die Fernmetastasen entwickeln, empfiehlt die S3-Leitlinie die systemische Behandlung mit Immuncheckpoint-Inhibitoren, gegebenenfalls in Kombination mit einer Chemotherapie. Bin ich in der Annahme richtig?

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Absolut.

**Herr Sievers (GKV):** Okay. Dann habe ich die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer –

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Griesinger sagt „absolut“.

**Herr Sievers (GKV):** Herr Wörmann meldet sich noch.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Man kann das nicht immer absolut sagen. Patienten sind im Median 68 bis 70 Jahre alt. Die haben eine ordentliche Operation hinter sich, in der ihnen Lunge reseziert worden ist. Nicht jeder Patient ist fähig, eine Chemoimmuntherapie zu bekommen. Das muss man ganz klar sagen. Es wird auch Patienten geben, die unter Umständen ein systemisches Rezidiv haben, die unter Umständen keine Chemotherapie oder keine Chemoimmuntherapie bekommen, weil sie zu krank sind. Das ist genau der Punkt, weshalb wir so darauf pochen. Die Rezidivfreiheit, die Tatsache, dass sie metastasenfrem sind, ist für die Patienten von unschätzbarem Wert, weil eine Reihe von Patienten vom ECOG, von den Komorbiditäten her nicht behandlungsfähig ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Noch als Ergänzung zur S3-Leitlinie: Die S3-Leitlinie bezieht sich in der Rezidivaussage nur auf Patienten, die keine adjuvante Immuntherapie bekommen haben. Insofern passt das nicht komplett. Sie ist geschrieben worden, als wir die adjuvante Immuntherapie nicht als Standard hatten. Der einzige Standard, den wir bisher hatten, war, bei PD-L1-Expression bei über 50 Prozent das Atezolizumab zu geben.

Konkret: Wir würden einen Patienten, der unter einer adjuvanten Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitor rezidiert, nicht wieder mit Immuncheckpoint-Inhibitor behandeln. Das macht keinen Sinn bei jemandem, der schon Resistenz gezeigt hat. Insofern ist Ihre Aussage grundsätzlich richtig, passt aber nicht mehr auf die jetzige Situation der Studie, wenn wir adjuvant behandelt haben.

Entschuldigung, wenn das zu professoral belehrend klingt. Aber es ist ganz wichtig, weil sich die Situation dadurch geändert hat, dass wir jetzt die adjuvante Option haben.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Deshalb sind wir hier zusammen, dass wir genau diese Dinge austauschen. Danke schön. – Ist die Frage damit beantwortet, Herr Sievers?

**Herr Sievers (GKV):** Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Herr Griesinger hat ausgeführt, dass es Gründe dafür geben kann, warum die Patienten nicht für eine Behandlung infrage kommen. In der vorliegenden Studie waren die Patienten aber in einem guten Allgemeinzustand und im Schnitt deutlich jünger als die Patienten, die man in der Versorgung kennt.

Die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum gibt es so eine deutliche Diskrepanz zwischen den Anteilen an Patienten mit Fernmetastasen und den Anteilen, die letztlich Immuncheckpoint-Inhibitoren bekommen haben? Können Sie etwas dazu ausführen, warum deutlich weniger Immuncheckpoint-Inhibitoren bekommen haben als Patienten, die Fernmetastasen entwickelt haben?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Sievers. Wer möchte antworten? – Frau Tränkl, bitte.

**Frau Dr. Tränkl (MSD):** Wir haben gehört, dass das Patientenkollektiv sehr heterogen ist, dass auch bei Fernmetastasen eine Vielzahl an möglichen Folgetherapien adäquat sein kann und Immuncheckpoint-Inhibitoren nicht unbedingt gegeben werden müssen. Insofern sehen wir, dass die Folgetherapien das widerspiegeln, was der Versorgungsalltag bestätigt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Dr. Eberhardt, direkt dazu.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Die Fernmetastasierungen sind zum Beispiel auch die Hirnmetastasen. Das ist eine sehr individuelle Situation. Wenn die Patienten individuell isoliert Hirnmetastasen entwickeln, was nicht so selten ist, dann wird wieder eine Entscheidung getroffen, macht man eine stereotaktische Strahlentherapie oder operiert man und macht Strahlentherapie oder man fängt erst einmal mit einer Immuntherapie an und macht hinterher noch eine Strahlentherapie. Das ist eine extrem individuelle Entscheidungsfindung. Je nachdem, wie die Patientenselektion ist, kommen unterschiedliche Behandlungsoptionen ins Spiel.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Ich habe eine Frage von Herrn Vervölgyi vom IQWiG.

**Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG):** Meine Kollegin, Frau Liberman, hatte technische Probleme. Ich würde an Sie abgeben, weil sie sich gemeldet hat.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Liberman, bitte.

**Frau Liberman (IQWiG):** Ich möchte gerne mit meiner Frage bei den Patienten mit Fernmetastasen bleiben und sie an die Kliniker richten. Wir haben im Vergleichsarm der Studie KEYNOTE 091 etwa ein Viertel aller Patienten mit Fernmetastasen, die keine Folgetherapie erhalten haben, das heißt, keine Radiotherapie oder systemische Therapie. Es wurde schon mehr dazu ausgeführt, aber ich möchte gerne fragen: Welche Patienten sind das, die nach einer Fernmetastase keine Folgetherapie brauchen? Wie schätzen Sie diesen Anteil, wie gesagt, etwa ein Viertel aller Patienten, im Vergleich zur deutschen Versorgung ein? – Danke.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Liberman. – Wer möchte antworten? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Deshalb habe ich Herrn Griesinger ins Spiel gebracht, weil er das CRISP-Register hat. Dann könnten wir das nicht nur spekulativ, sondern mit Zahlen beantworten. Die haben wir bisher nicht. Grundsätzlich kann man sich ein Viertel der Patienten vorstellen. Es gibt verschiedenste Situationen. Die Situation ist durchaus so, dass auch Patienten von sich aus keine weitere Therapie möchten, gerade wenn sie durch die Erkrankung sehr belastet sind, zum Beispiel relevante Komorbidität haben, was diese Patienten häufig haben. Ich persönlich würde mir wünschen, dass der Anteil in Deutschland niedriger als 25 Prozent läge. Aber Zahlen habe ich dafür nicht.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Professor Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Aus dem klinischen Alltag würde ich sagen, 25 Prozent sind auf jeden Fall zu erwarten. Ich möchte darauf hinweisen, es gibt tatsächlich die Situation, dass Patienten zum Beispiel eine singuläre ZNS-Metastase oder auch eine singuläre Knochenmetastase haben. Die lässt sich superstereotaktisch bestrahlen. Die haben keine weiteren Metastasen. Dann stellt sich die Frage, warum die eine Systemtherapie haben müssen. Dafür gibt es keine richtigen Daten. Es gibt sehr wohl Situationen, in denen wir auch in der Rezidivsituation nicht immer sofort eine systemische Therapie bei den Patienten einsetzen, die auch über die Komorbiditäten hinausgehen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Liberman, ist die Frage beantwortet oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Liberman (IQWiG):** Ich wollte nur klarstellen, dass sich meine Anfrage mit diesem Viertel der Patienten auf Patienten bezieht, die keine Folgetherapie einschließlich Radiotherapie hatten. Die haben keine Folgetherapie bekommen, auch keine Radiotherapie.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Das wären dann die Patienten, die ich vorhin genannt habe, die aus irgendwelchen Gründen wegen der gegebenen Operation, Chemotherapie, vielleicht auch Immuntherapie nicht mehr in der Lage sind, je nachdem, wann das Rezidiv auftritt, eine systemische Therapie oder überhaupt eine Folgetherapie zu erhalten. Ich

möchte Herrn Wörmann absolut beipflichten, dass ich erwarten würde, dass es etwas weniger als 25 Prozent sind, aber ganz unplausibel erscheint mir das nicht.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Ich habe eine Frage von Frau Pitura.

**Frau Pitura (KBV):** Ich habe noch zwei weitere Fragen an die Kliniker. Das IQWiG hat im Gesamtfazit für Patienten im Anwendungsgebiet einen Schaden festgestellt. Ich wollte die Kliniker fragen, wie sie den Vorteil beim krankheitsfreien Überleben im Verhältnis zu den Nachteilen bei den Nebenwirkungen einstufen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Pitura. – Wer beantwortet das für das IQWiG?

**Frau Pitura (KBV):** Meine Frage richtete sich an die Kliniker, wie Sie das ins Verhältnis setzen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Entschuldigung. Dann die Kliniker, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es wäre selbstverständlich eine große Ehre, wenn wir für das IQWiG antworten dürften, aber wir können das auch für uns. In der ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale bekommt diese Pembrolizumab-Indikation ein A. Das ist die höchstmögliche Bewertung für eine kurative Therapie. Sie spiegelt das so wider, wie wir das aus klinischer Sicht sehen würden. Das ist ein neuer Standard geworden.

Wenn Patienten wie hier mit einer signifikanten Rate nach zwei und drei Jahren krankheitsfrei überleben, ist das das Größte, was wir in dieser Situation schaffen können. Das sehen wir für alle diese lokal begrenzten Hochrisikopatienten identisch wie für das nicht kleinzellige Lungenkarzinom. Insofern sehen wir einen ganz hohen Wert.

Sie haben vielleicht mitbekommen, dass uns das Thema der Nebenwirkungen schon über fünf Jahre intensiv beschäftigt. Das hat dazu geführt, dass wir in der S3-Leitlinie Supportivtherapien ein eigenes Kapitel mit über 60 Seiten nur Nebenwirkungen der Immuntherapie widmen, nicht, weil das so schwierig ist, sondern weil die gesamte Kunst darin besteht, die Nebenwirkungen so früh wie möglich zu erkennen. Das heißt, das geht über die Onkologie hinaus. Deshalb ist es in der S3-Leitlinie so intensiv verankert worden. Das betrifft die Allgemeinmedizin und alle anderen, die diese Patienten kennen und die uns heute die Autoimmunnebenwirkungen so früh wie möglich rückmelden müssen. Je eher wir das schaffen, umso besser ist die Prognose für diese Patienten – Prognose nicht für Mortalität, sondern für Morbidität, sodass wir möglichst wenig Cortison brauchen und häufig sogar nur mit dem Absetzen der Therapie diese Nebenwirkungen gut beherrschen. Es wird deutlich entspannter. Ich kann diese Bewertung des IQWiG nicht nachvollziehen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Professor Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich kann dem nur beipflichten. Es ist klar, wenn ich eine wirksame Substanz gegenüber Placebo gebe, habe ich mehr Nebenwirkungen. Das ist klar. Wenn Sie so möchten, ist das erst einmal ein Schaden, aber gegengerechnet werden müssen die Patienten, die nicht rezidivieren. Ich weiß die Zahlen der Patienten nicht mehr genau, die zu Tode gekommen sind, aber es sind auf jeden Fall deutlich mehr Patienten im Placeboarm versus im Checkpoint-Inhibitor-Arm.

Insofern würden wir klar sagen, wir haben keine neuen Sicherheitssignale. Es ist eine Therapie, die wir seit 2015 bei den Patienten mit nicht kleinzelligem Lungenkarzinom einsetzen. Das sind bald zehn Jahre. Wir sind alle Experten in der Behandlung. Wir kennen die Nebenwirkungen genau und können die selbstverständlich auch in der adjuvanten Situation beherrschen. Hier zu einem Schaden zu kommen, ich kann Herrn Wörmann nur beipflichten, können wir aus Sicht des Patienten und des Behandlers nicht nachvollziehen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Eberhardt.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Im Gegenteil. Wir haben die Möglichkeit, die Patienten damit in ein längerfristiges Überleben zu bringen. Wir alle haben Patienten, die mittlerweile Langzeitüberlebende sind, sozusagen unter der dann durchgeführten Checkpoint-Inhibitor-Therapie. Deshalb würden wir das auf jeden Fall in so einer Situation machen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Pitura, bitte.

**Frau Pitura (KBV):** Vielen Dank für die Ausführungen. Ich habe noch eine weitere Frage an die Kliniker. Herr Niemann hat das Thema der Tumor-Stadien-Einteilung bereits aufgeworfen. Die Staging-Kriterien sind während der Studienlaufzeit überarbeitet worden. Die aktuell gültige 8. Auflage der Staging-Kriterien ist jetzt in Kraft getreten, aber in der Studie wurden die Patienten aus Konsistenzgründen weiterhin anhand der 7. Auflage in die Studie eingeschlossen. Hier sah das IQWiG eine Unsicherheit, weil es zwischen der 7. und der 8. Auflage Unterschiede in den Staging-Kriterien gibt, die hier zu einer Änderung der Tumor-Klassifikation von einem Teil der Patienten führen könnten. Dann wäre ein Teil der Patienten nicht mehr vom Anwendungsgebiet umfasst.

Deshalb hat das IQWiG eine Unsicherheit in der Aussagesicherheit der Studienergebnisse gesehen. Es wurden 30 Prozent der Patienten mit Tumor-Stadium IIIa eingeschlossen, und nach achter Klassifikation wären da Tumoren im Stadium IIIb dabei. Diese wäre dann nicht mehr vom Anwendungsgebiet umfasst.

Deshalb wäre meine Frage an die Kliniker, ob Sie sagen können, ob es sehr viele Patienten betrifft, die nach der 7. Auflage noch IIIa zuzuordnen sind, aber nach der 8. Auflage dann IIIb zugeteilt würden. Das IQWiG hat das mit 19 bis 25 Prozent eingeschätzt. Deshalb wollte ich fragen, ob Sie annehmen würden, ob es mehr als 20 Prozent der Patienten sind.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, ich gebe das weiter. Der Spezialist der Klassifikation ist Herr Eberhardt. Das müssen Sie sich jetzt anhören. Entschuldigung.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Gerne. – Herr Eberhardt.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Das ist eine ganz kleine Gruppe. Das sind die T3 N2 Patienten. Das sind vielleicht, wenn überhaupt, 5 bis 10 Prozent der Patienten. Das ist eine ganz kleine Gruppe von Patienten.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Ist damit die Frage geklärt, Frau Pitura?

**Frau Pitura (KBV):** Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Frau Liberman vom IQWiG hat sich noch einmal gemeldet.

**Frau Liberman (IQWiG):** Ich möchte die Frage von Frau Pitura aufgreifen und diese an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Wie sind die Zahlen der Patienten im Stadium IIIb nach der 8. Auflage der Klassifikation?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Wer möchte antworten? – Frau Tränkl.

**Frau Dr. Tränkl (MSD):** Die Zahlen habe ich nicht im Kopf, sie sind allerdings im Modul 3 dargestellt. Da sieht man sowohl nach Klassifikation 7 als auch 8 eine Tabelle, der man entnehmen kann, wie viele Patienten es mit der Umklassifizierung betrifft. Wenn wir genug Zeit haben, würden wir das herausuchen und Ihnen mitteilen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Wenn Sie das machen wollen, können Sie das gerne tun. Sie können diese Daten bis Freitag nachreichen. – Herr Sievers hat sich gemeldet.

**Herr Sievers (GKV):** Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. In Ihrer Stellungnahme bringen Sie die Therapieoptionen Atezolizumab und Osimertinib ins Spiel. Können Sie vielleicht den Stellenwert in der deutschen Versorgung einmal darlegen?

Darüber hinaus habe ich eine Frage zur Testung auf therapierbare Mutationen und den PD-L1-Status. Ist das ein Standardvorgehen bei resezierbaren Tumoren?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann die erste Frage beantworten. Wir haben für die adjuvante Therapie bisher drei Optionen gehabt. Wir haben jetzt für die EGFR-Positiven Osimertinib neu. Wir haben für die ALK-Positiven jetzt zusätzlich das Alectinib, sodass wir im Moment sagen, diese kommen nicht in die adjuvante Immuntherapie hinein. Das ist ausgeschlossen. Das muss auch getestet werden. Wir verlangen das, weil wir sonst diese Entscheidung nicht treffen können. In unseren Leitlinien wird explizit gesagt, dass das vor Einleitung der adjuvanten Therapie erforderlich ist.

Herr Griesinger schaut die Versorgung mit dem Register noch intensiver an. Wir erwarten, dass ALK und EGFR getestet wird und dass der PD-L1-Status da ist. Das ist notwendig, weil zum Beispiel die Bedingung für Atezolizumab 50 Prozent PD-L1-Positiv erfordert. Das heißt, Sie können das nicht einsetzen, ohne diesen Marker bestimmt zu haben. Damit ist es nicht einfach nur interessant, sondern prädiktiv für die weitere Therapie.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Wörmann. – Herr Professor Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich kann dem nur beipflichten. Das hat immerhin auch dazu geführt, dass innerhalb des Nationalen Netzwerks Genomische Medizin die Testung der frühen Stadien auch im Rahmen des integrierten Versorgungsvertrages reimbursed wird. Insofern ist jetzt klar, EGFR, ALK und PD-L1 als Minimalprogramm. Viele Kliniken machen sogar schon eine breitere Testung in der Situation, aber diese drei Biomarker sind klarer Standard bei Patienten der frühen Stadien.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hecker vom pU möchte gerne ergänzen.

**Frau Hecker (MSD):** Nicht zu der Diskussion. Ich möchte gerne den Anteilswert nachliefern, über den wir vorhin bezüglich der Umklassifizierung gesprochen haben. Der Anteil der Patienten in der kompletten Studie KEYNOTE 091 von IIIa in IIIb liegt unter 5 Prozent.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Prima. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Liberman.

**Frau Liberman (IQWiG):** Eine neue Frage und eine kurze Rückfrage: Habe ich das richtig verstanden, weniger als 5 Prozent der Patienten im Stadium IIIa sind nach der Klassifikation nach der 8. Auflage nun IIIb? 5 Prozent bezogen auf die IIIa-Population? – Danke Ihnen.

Dann stelle ich meine nächste Frage: Die Frage geht auch an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar in Bezug auf die vorgelegten Daten. In Ihrer Stellungnahme argumentieren Sie zur Bedeutung der Toxizität von Pembrolizumab, dass es keine negativen Effekte bei der Lebensqualität gibt. Für die patientenberichteten Endpunkte haben Sie MMRM-Analysen vorgelegt. Die Responderanalysen waren in der Studienplanung nicht präspezifiziert.

In der Studie KEYNOTE 091 wurde Pembrolizumab ein Jahr verabreicht. Die patientenberichteten Endpunkte wurden bis zu fünf Jahren erhoben. In diese vorgelegten MMRM-Analysen fließen auch diese fünf Jahre Beobachtung ein. Das ist eine Konstellation in der Auswertung zu patientenberichteten Endpunkten, beispielsweise zur ersten Verschlechterung, die auch ein anderes Bild ergeben könnte. Das IQWiG hat in den Allgemeinen Methoden eine starke Präferenz für Responderanalysen beschrieben. Auch Sie haben in früheren Pembrolizumab-Verfahren Responderanalysen vorgelegt, auch wenn

diese nicht in der Studienplanung prädefiniert waren. Daher meine Frage: Bitte erläutern Sie, weshalb Sie in diesem Verfahren keine Responderanalysen für die patientenberichteten Endpunkte vorgelegt haben. – Danke schön.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe von MSD zwei Meldungen, Frau Frénoy und Frau Hecker. Wer möchte?

**Frau Frénoy (MSD):** Ich möchte das Wort an Frau Hecker übergeben. Sie hatte Probleme mit dem Chat.

**Frau Hecker (MSD):** Ich möchte zu Frau Liberman ergänzen: Diese 5 Prozent, die ich genannt habe, beziehen sich auf die ITT, also auf die gesamte Studienpopulation; nur um das richtigzustellen. – Danke.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Ist damit jetzt die Frage beantwortet, Frau Liberman?

**Frau Liberman (IQWiG):** Dann habe ich doch eine Nachfrage. Interessant wäre das für uns in Bezug auf die relevante Teilpopulation. Das wäre das eigentlich Relevante, was wir gerne wissen würden. Aber Sie haben jetzt 5 Prozent auf die Gesamtpopulation.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Können Sie das noch genauer erläutern? – Frau Hecker, bitte.

**Frau Hecker (MSD):** Wir prüfen, ob wir das für die vorliegende Zulassungspopulation nachliefern können.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Das müsste bis spätestens Freitag dieser Woche erfolgen. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Tränkl und Frau Liberman haben sich noch einmal gemeldet. Frau Tränkl, bitte.

**Frau Dr. Tränkl (MSD):** Die Frage zur MMRM-Analyse steht noch aus. Ja, es ist richtig, dass wir in der Vergangenheit häufig Responder-Analysen geliefert haben. Das war allerdings unser Vorgehen im palliativen Setting. Im kurativen Setting sehen wir die MMRM-Analyse als adäquate Analyse an, das wurde auch in der Nutzenbewertung so akzeptiert. Die Responder-Analyse liefert nur die Zeit bis zur ersten Verschlechterung. Bei der MMRM-Analyse werden auch die Ergebnisse zu einem späteren Zeitpunkt berücksichtigt, und das sehen wir im kurativen Setting als adäquat an.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Liebermann, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

**Frau Liberman (IQWiG):** Ja, weil die Frage noch ausstand. Wir haben eine besondere Konstellation mit dieser begrenzten Behandlungsdauer und einer erfreulich langen Beobachtungsdauer. Deshalb können die Responder-Analysen ganz andere Ergebnisse liefern, denke ich. – Danke.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Gut, dann haben wir das so weit klären können. – Gibt es jetzt noch Fragen? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit, die wichtigsten Aspekte dieser Anhörung aus seiner Sicht zusammenzufassen und darzulegen. Sie haben das Schlusswort für die Zusammenfassung der Anhörung.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank für diese Diskussion. Ich möchte drei Punkte der Diskussion hervorheben: Erstens haben wir von den Klinikern gehört, dass sie Pembrolizumab im adjuvanten Setting im klinischen Alltag verwenden, wahrscheinlich auch deshalb, weil für 70 Prozent der Patientinnen und Patienten mit einer PD-L1-Expression kleiner als 50 Prozent keine andere Immuntherapie verfügbar ist.

Zweitens haben die Kliniker bestätigt, dass die Nebenwirkungen gut behandelbar sind. Herr Professor Wörmann hat von einem 60-Seiten-Katalog gesprochen, in dem alles erläutert

wird und die Erfahrungen der Kliniker, wie gut sie mit den Nebenwirkungen umgehen können. Die Erfahrung über die Jahre und Anwendungsgebiete hinweg erlaubt es den Klinikern, den Nebenwirkungen vorzubeugen und sofort einzugreifen, wo es nötig ist.

Drittens. Das Wichtigere sind vor allem die Ergebnisse der KEYNOTE 091, die für Pembrolizumab in der Adjuvanz sprechen. Wir haben von diesen 13 zusätzlichen Monaten Rezidivfreiheit gesprochen. Herr Professor Wörmann meinte auch, das krankheitsfreie Überleben ist der validere Endpunkt. Das bedeutet, Patienten überleben ein Jahr länger frei von Krankheit. Das bedeutet ein Jahr ohne weitere Eingriffe oder Folgetherapien. Auch zeigen wir in der Studie KEYNOTE 091, dass mehr Patientinnen und Patienten unter Pembrolizumab überleben als diejenigen, die keine Immuntherapie bekommen. Deshalb ist es wahrscheinlich der Fall, dass der Magnitude of Benefit Scale der ESMO diesen Grad A, gegeben hat, wie wir heute gehört haben.

Deshalb bleiben wir als pU zuversichtlich, dass der G-BA die Vorteile dieser Therapie und dieser Studie in seiner Bewertung betrachten wird. Wir bedanken uns bei allen Teilnehmern und sind auf die nächste Anhörung gespannt, die gleich kommt.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. Ich darf mich bei allen Beteiligten, insbesondere den Klinikern und den Beteiligten aus dem Ausschuss herzlich für diese intensive Erörterung bedanken, die uns viele zusätzliche Aspekte deutlich gemacht hat. Wir werden das im Unterausschuss werten, diskutieren und dann zu einer entsprechenden Bewertung kommen. Ich darf mich herzlich bedanken, schließe hiermit die Anhörung und wünsche Ihnen einen schönen Tag und eine gute Woche.

Schluss der Anhörung: 12:28 Uhr