

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Pembrolizumab (D-1023 + D-1024)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. Mai 2024

von 13:00 Uhr bis 13:56 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Frank-Tewaag

Frau Bauer

Herr Frénoy

Herr Dr. Kiessling

Frau Cvejic

Frau Gau

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Eisai GmbH (Eisai)**:

Frau Stern

Herr Dr. Peters

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Astellas Pharma GmbH (Astellas)**:

Frau Dr. Büssgen

Herr Dr. Felder

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Amgen GmbH (Amgen)**:

Frau Stein

Frau Servatius

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **BeiGene Germany GmbH (BeiGene)**:

Frau Vinz

Frau Rohr

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr PD Dr. Thus-Patience

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zurück im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Nach der Mittagspause fahren wir mit unseren Anhörungen fort. Wir haben jetzt auch wieder eine Doppelung: D-1023 und D-1024, beide Male Pembrolizumab, HER2-positives Adenokarzinom des Magens, Erstlinie, und Adenokarzinom des Magens oder GEJ, HER-2, PD-L1, Erstlinie. Hierzu haben wir zwei Dossierbewertungen des IQWiG zu den entsprechenden Dossiers, erstens vom 26. März 2024 zu D-1023 und zweitens vom 27. März 2024 zu D-1024.

Wir haben zum Dossier D-1023 Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD, von den Fachgesellschaften, namentlich der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, AIO, außerdem von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zum zweiten Dossier D-1024 haben wir neben der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers MSD noch Stellungnahmen von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, hier Amgen GmbH, Astellas Pharma GmbH und Eisai, und dann auch wieder eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der DGHO und der DGVS und eine des vfa.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch hier wieder Wortprotokoll führen, worin sie zu dokumentieren ist. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Frank-Tewaag, Frau Bauer, Frau Frénoy, Herr Dr. Kiessling, Frau Cvejic und Frau Gau zugeschaltet. Für die DGHO sind Herr Professor Wörmann und Herr PD Dr. Thuss-Patience zugeschaltet. Für Eisai sind Frau Stern und Herr Dr. Peters zugeschaltet, für Astellas sind es Frau Dr. Büssgen und Herr Dr. Felder. Außerdem sind Frau Stein und Frau Servatius von Amgen zugeschaltet. Bei Frau Vinz von BeiGene machen wir zunächst ein Fragezeichen, während Frau Rohr von BeiGene zugeschaltet ist. Herr Dr. Rasch ist auch wieder zugeschaltet. Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

(Frau Dr. Nies: Frau Vinz ist jetzt da!)

– Frau Vinz ist da, höre ich.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, in beide Dossierbewertungen einzuführen. – Frau Frénoy, bitte schön.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank. – Ich werde die Erörterung der beiden Anwendungsgebiete gemeinsam in einem Statement einleiten.

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

Frau Frénoy (MSD): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Gelegenheit, unsere Perspektive darzustellen. Zuallererst möchte ich Ihnen meine Kolleginnen und Kollegen noch mal vorstellen. Wir sind heute ein recht großes Team, weil wir ja diese zwei Anwendungsgebiete abdecken. Anna-Lena Bauer und Christine Gau sind vom Bereich HTA und haben die Dossiers maßgeblich erstellt. Julia Frank-Tewaag und Mladena Cvejic sind verantwortlich für die gastrointestinale Onkologie im Bereich Market Access, und Dr. Stephan Kiessling leitet bei uns den Bereich gastrointestinale Onkologie in der Medizin. Mein Name ist Edith Frénoy, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

In dieser Anhörung besprechen wir Adenokarzinome des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Die Prognose ist schlecht, und mehr als 40 Prozent der jährlich circa 15 000 Neupatientinnen und -patienten sterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate im Stadium IV liegt bei etwa 5 Prozent. Im

fortgeschrittenen Stadium werden Patientinnen und Patienten nur noch palliativ behandelt, um das Überleben zu verlängern und Symptome zu verzögern. Therapiestandard gemäß deutschen Leitlinien ist eine platin- und fluoropyrimidinbasierte Chemotherapie, die bei Vorliegen eines positiven HER2- und PD-L1-Status erweitert werden kann. Trotz einiger Fortschritte in den letzten zehn Jahren besteht weiterhin ein großer Bedarf an neuen, wirksameren Therapieoptionen.

Wir befassen uns hier mit den Nutzenbewertungen zu zwei Anwendungsgebieten bei Patientinnen und Patienten mit PD-L1-positiven, nicht resektablen Magen- und Übergangskarzinomen im fortgeschrittenen Stadium, HER2-negative und HER2-positive Karzinome. Anwendungsübergreifend weisen wir darauf hin, dass die von MSD eingereichte Evidenz auf dem Vergleich mit den leitlinienkonformen platin- und fluoropyrimidinbasierten Kombinationstherapien beruht. Dies entspricht den ursprünglich vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien. Durch die kurzfristigen Änderungen der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurde die vorliegende Evidenz nicht umfassend berücksichtigt. Wir sehen die kurzfristig erfolgte Einschränkung der zweckmäßigen Vergleichstherapien als nicht sachgerecht an.

Dies vorausgesetzt, möchte ich zuerst auf die Situation für die große Mehrheit der Patientinnen und Patienten eingehen, die HER2-negativ sind. Seit November 2023 ist Pembrolizumab in Kombination mit einer Chemotherapie bei einem PD-L1 mit einem CPS ≥ 1 zugelassen. Gegenüber der Chemotherapie bringt Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie eine beträchtliche Verlängerung des Gesamtüberlebens bei Vorteilen in der Lebensqualität und einem späteren Einsetzen von Symptomen wie Schmerz oder Angst. Diese Ergebnisse konnte MSD in einer Metaanalyse aufgrund dreier randomisierter Phase-III-Studien zeigen.

Ich möchte jetzt auf die HER2-positiven Karzinome eingehen. Der heutige Erstlinientherapiestandard ist seit zehn Jahren Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Nach zehn Jahren ohne therapeutischen Fortschritt hat die EMA im August 2023 die Kombination von Pembrolizumab plus Trastuzumab und Chemotherapie für HER2-positive Karzinome mit einer PD-L1-Expression von CPS ≥ 1 zugelassen. In der randomisierten Phase-III-Studie KEYNOTE 811 überlebten Patientinnen und Patienten beträchtlich länger und hatten ein deutlich geringeres Risiko zu versterben, und dies bei einem ausgeglichenen und bekannten Nebenwirkungsprofil.

Zusammenfassend sind folgende drei Aspekte von besonderer Bedeutung:

Erstens. Bei Magen- und Übergangskarzinomen ist die bisherige Prognose für Patientinnen und Patienten schlecht, und es besteht ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Zweitens. Die eingereichte Evidenz sollte in ihrer Gesamtheit berücksichtigt werden, denn die in den Studien eingesetzten Chemotherapien gelten als Therapiestandard in der Versorgungssituation und entsprechen den ursprünglich vom G-BA benannten zweckmäßigen Vergleichstherapien.

Drittens. Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie bzw. mit Trastuzumab und Chemotherapie bringt bei einem gut bekannten Sicherheitsprofil Vorteile beim Gesamtüberleben sowie bei der Lebensqualität.

Insgesamt ergibt sich somit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Trastuzumab und Chemotherapie. – Vielen Dank, und wir stellen uns jetzt sehr gerne der Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Frénoy. – Ich will sofort bei der Diskussion um die zweckmäßige Vergleichstherapie ansetzen und hierzu die Kliniker befragen, weil sie zu beiden Dossiers diesbezüglich auch Anmerkungen gemacht hatten.

Beim Dossier D-1023 haben Sie bemängelt, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht den Platinwirkstoff Oxaliplatin umfasst, da er für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist. Dadurch wird natürlich die vorliegende Nutzenbewertung berührt, die für eine

Auswertung der entsprechenden Teilpopulationen der Studie eine gesonderte Auswertung erforderlich macht. Sie beschreiben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme, dass in der klinischen Praxis dem Wirkstoff Oxaliplatin aufgrund gleicher Wirksamkeit und günstigeren Nebenwirkungsprofils im Anwendungsgebiet ein höherer Stellenwert zukomme als Cisplatin. In diesem Zusammenhang wäre ich sehr dankbar, wenn Sie noch einige vertiefende Anmerkungen machen könnten, weil das ja doch auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie und möglicherweise deren Überprüfung sehr relevant ist.

Im zweiten Dossier beschreiben Sie in Ihrer schriftlichen Stellungnahme, dass die Chemotherapie-Doublette aus 5-FU oder Capecitabin und Cisplatin oder Oxaliplatin die Basis der Erstlinien-therapie im vorliegenden Anwendungsgebiet bilde, und führen aus, dass die Lokalisation „gastroösophagealer Übergang“ oder „Magen“ hierbei eigentlich keine entscheidende Rolle spiele. Vielmehr halten Sie fest, dass dem Wirkstoff Oxaliplatin in der klinischen Praxis aufgrund gleicher Wirksamkeit und günstigeren Nebenwirkungsprofils eben ein höherer Stellenwert zukomme als dem zugelassenen Cisplatin; das hatten wir eben auch.

Daher wäre ich auch an der Stelle dankbar, wenn Sie jetzt hier, bezogen auf diese Übergangsproblematik, den Stellenwert der beiden Platin-Analoga nochmals erläutern und vielleicht auch etwas dazu sagen könnten, wie Sie den Stellenwert der zulassungsbedingt auf das Adenokarzinom des Ösophagus eingeschränkten Therapieoption Cisplatin plus 5-FU in der Therapie des Adenokarzinoms des Magens einschätzen.

Wir müssen also im Prinzip die zVT-Debatte jetzt an den Anfang ziehen. – Wer kann dazu etwas sagen, wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist eine etwas grundsätzlichere Frage, und dies hat zu einer relativ lebhaften Diskussion der ohnehin diskussionsfreudigen Expertengruppe geführt.

Der Hintergrund ist ja, dass wir in der Vergangenheit auch mit Ihnen regelhaft den Terminus „fluoropyrimidin- und platinhaltige Therapie“ verwendet haben, und das betrifft die Entität des Adenokarzinoms des Magens. Das geht zuerst zu Ihrer zweiten Frage. Da schließen wir inzwischen die Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs mit ein.

Der wichtige Punkt daran ist: Im Ösophagus gibt es zwei unterschiedliche Karzinome, zum einen die Plattenepithelkarzinome, diejenigen, die typischerweise in den oberen zwei Dritteln sitzen, und zum anderen die Adenokarzinome im Ösophagus; das betrifft das letzte Drittel. Da gibt es einen Übergang zum Magenkarzinom, wo sie sich biologisch sehr ähnlich verhalten. Das hat dazu geführt, dass wir in den Studienkonzepten, aber auch in dem, wie wir es in der Praxis machen, die Adenokarzinome des Magens und der Grenzregion eben des Übergangs zusammenfassen, während wir die Plattenepithelkarzinome komplett anders behandeln, weil sie sich auch anders verhalten. Das haben Sie auch hier schon diskutiert, unter anderem im Hinblick auf die Rolle der Strahlentherapie.

Erster Punkt. Wir würden hier im Moment GEJ, gastroesophageal Junction Cancer, mit Adenokarzinomen des Magens zusammenfassen, weil biologisch sehr, sehr ähnlich und therapeutisch nicht unterschiedlich behandelt.

Der größere zweite Punkt ist, dass gerade bei diesen Magenkarzinomen unter anderem in Deutschland vor einigen Jahren eine wegweisende Studie über die perioperative Therapie des lokal fortgeschrittenen, aber nicht metastasierten Adenokarzinoms publiziert wurde. Dafür wurde ein Schema etabliert, das sogenannte FLOT-Schema. FLOT steht für 5-FU, L für Leucovorin – das ist die Folinsäure –, O ist das Oxaliplatin darin, und T steht für Docetaxel, ein Taxan. Das heißt, wir haben das Oxaliplatin ganz, ganz frühzeitig in die Therapie dieses Adenokarzinoms integriert.

Das reflektiert, wie wir die Substanz sehen. Im Bereich des metastasierten wie des hier diskutierten Magenkarzinoms geht es vor allem um die Nebenwirkungen. Cisplatin ist übel; wir haben Ihnen oft genug dargestellt, dass dies so ist: Es verursacht starke Übelkeit, hat ein hohes nephrotoxisches Potenzial und auch ein neurotoxisches Potenzial und ist hoch belastend. Die

vergleichenden Studien zeigen, dass Oxaliplatin gleichwertig ist, was die Wirksamkeit angeht, aber deutlich weniger Nebenwirkungen hat. Bei dem Patientenkollektiv hier, wo es metastasiert ist, wo wir nicht von Kuration reden, ist die Lebensqualität noch mal von besonderer Bedeutung. Deswegen konnten wir bisher sehr gut mit Ihrer übergeordneten Formulierung leben, zu sagen, fluoropyrimidin- und platinhaltige Therapien sind der Standard. Das entspricht dem, was wir tun.

Uns ist völlig bewusst, welchen Hintergrund Sie hier haben, was die Zulassung angeht, und dass es unterschiedliche Kriterien sind, abhängig davon, ob man hier die Preisbildung beeinflusst oder ob wir in Leitlinien reden. Ein Teil unseres Engagements hat auch damit zu tun, dass wir nicht zu sehr auseinanderlaufende Verfahren haben möchten. Wir können natürlich in Leitlinien weiter sagen, wir machen das genau wie bisher – das können wir auch gut begründen, und so wird es auch durchgeführt –, während Sie auf einem anderen Planeten Ihre Nutzenbewertung machen und andere Schemata verwenden, auch wenn der Planet vielleicht nicht so weit entfernt ist. Trotzdem ist es für uns schon wichtig, dass in dem, was in der Übermittlung von Ergebnissen herüberkommt, die Unterschiede nicht so weit auseinandergehen.

Unser größtes Risiko ist, dass Kolleginnen und Kollegen, die die Patienten behandeln, als Reaktion darauf, dass Oxaliplatin nicht mehr drinsteht, und wenn sie die Worte „kein Zusatznutzen“ sehen, diese Differenzierung nicht vornehmen und dann auf einmal Cisplatin einsetzen, damit sie sozusagen formal richtig sind.

Meine Schlussfolgerung hier ist: In der Versorgung ist Oxaliplatin weitestgehend der Standard, und dafür habe ich Herrn Thuss dabei, der das gleich bestätigen darf. Herrn Thuss kennen Sie schon: Er war sehr lange an der Charité tätig und ist jetzt Chefarzt bei Vivantes, hat aber deswegen auf gar keinen Fall an Kompetenz eingebüßt, sondern eher in der Praxis noch Erfahrungen dazugewonnen.

Uns wäre es wichtig, dass die Verfahren nicht so weit auseinandergehen, und deswegen wäre es für uns hilfreich, wenn Sie zu der bisherigen Formulierung 5-FU, also fluoropyrimidin- und platinhaltig, zurückkämen, wissend, dass damit nicht die komplette Zulassung abgedeckt ist.

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

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Ich pflichte natürlich Herrn Wörmann voll bei und würde es vielleicht noch ein bisschen ergänzen. Gerade im Moment überarbeiten wir die Nationalen S3-Leitlinien. Ich leite da genau die Arbeitsgruppe, die die palliative Therapie aktualisiert. Es ist in der Tat so, dass wir zum einen in der palliativen Behandlung zwischen Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs und des Magens wirklich keinen Unterschied machen. Auch genetische Analysen besagen, dass dies sehr ähnliche Tumore sind, die gleich behandelt werden. Das ist sozusagen der eine Punkt.

Zum anderen geht es um Oxaliplatin bzw. Cisplatin. Es gibt auch in der palliativen Therapie große Studien, die das verglichen haben. Die sogenannte REAL-2-Studie hat genau ein Cisplatin-5-FU-Regime mit einem Oxaliplatin-Fluoropyrimidin-Regime verglichen und gezeigt, dass das gleichwertig ist, aber besser verträglich für viele Patienten. Deshalb ist es eine ganz wesentliche Ergänzung.

In den Studien, die hier verhandelt werden, wurde es den Behandlern freigestellt, welches Regime sie wählen. Nicht umsonst haben 80, 85 Prozent das oxaliplatinhaltige Regime gewählt, weil es eben schlichtweg für die meisten Patienten besser verträglich ist. Es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, bei denen Cisplatin eventuell sinnvoller ist. Oxaliplatin verursacht Taubheitsgefühl und Kribbeln an den Fingern. Bei Leuten, die Diabetes und sowieso schon eine Polyneuropathie haben, ist Cisplatin möglicherweise auch ein wichtiges Medikament, oder vielleicht ist bei Patienten, die schon mit Oxaliplatin bei der Operation vorbehandelt worden sind, Cisplatin auch ganz sinnvoll.

Also, auch Cisplatin hat weiterhin einen Stellenwert, aber genau wie Herr Wörmann sagt: Oxaliplatin hat es weitgehend ersetzt, und wie gesagt, 85 Prozent haben nicht umsonst das so

gewählt. Ich glaube, es ist ein ganz wichtiger Punkt, dass das offengelassen wird, dass also beide Medikamente ihren Stellenwert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Thuss. – Jetzt habe ich notiert, dass es zwei Fragen gibt. – Frau Groß, GKV-SV, bitte.

Frau Groß: Meine Fragen haben Sie zumindest zum Teil schon beantwortet. Die erste Frage wäre gewesen, warum in den Leitlinien bisher die möglicherweise vorrangige oder für bestimmte Patienten vorrangige Anwendung von Oxaliplatin noch nicht zum Tragen kommt. Bisher wird dort auch bei den HER2-überexprimierenden Tumoren noch Cisplatin empfohlen, und die Oxaliplatin-Gabe wird als Off-Label-Use bezeichnet. Eine überarbeitete oder eine Konsultationsfassung liegt uns noch nicht vor bzw. würden wir uns nach dieser ja auch nicht richten können, weil sie eben noch nicht final ist. So, wie ich das verstanden habe, würde sich das dann in kommenden Leitlinien möglicherweise widerspiegeln.

Aber die Frage ist auch: Ist Oxaliplatin generell vorrangig? Das haben Sie auch schon zum Teil beantwortet. Also, Sie sehen durchaus noch einen Stellenwert für Cisplatin. Gibt es da tatsächlich Kriterien, sodass man wirklich vorab sagen kann, man richtet sich in der Therapieentscheidung danach und hat also schon Auswahlkriterien, die definierbar sind, welche der beiden Optionen man hier wählen würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Thuss, Sie hatten eben im Prinzip schon angedeutet – so hatte ich es verstanden –, dass die erste Wahl wegen gleicher Wirksamkeit, aber tendenziell niedrigerem Nebenwirkungspotenzial Oxi wäre, dass Cisplatin aber in Betracht käme, wenn vor der Operation möglicherweise eben das andere Platin gegeben worden ist, dann bei Taubheitsgefühlen etc. pp., sodass Sie da auf einen Anteil von 20, 30 Prozent kamen, die noch für Cisplatin in Betracht kämen. Vielleicht können Sie das noch mal vertiefen. Gibt es da so eine Strichliste oder abzuhakende Punkte, die man verwenden kann?

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Das Oxaliplatin ist in der Regel tatsächlich besser verträglich. Es bewirkt weniger Übelkeit, weniger Haarausfall und weniger Durchfälle als das Cisplatin, sodass die meisten – ich auf alle Fälle – in der Regel eher das Oxaliplatin anwenden, auch im Zusammenhang mit Trastuzumab bei HER2-Positiven. Da bin ich nicht alleine, sondern in Deutschland stimmen alle Experten von der AIO, von der Leitbildgruppe, darin völlig überein, sodass praktisch Cisplatin eine Ausnahme für Patienten ist, bei denen speziell Nebenwirkungen von Oxaliplatin gravierendere Auswirkungen hätten. Wie gesagt, Oxaliplatin bewirkt mehr dieses Taubheitsgefühl und Kribbeln, aber ist nicht genau kreuzresistent zu Cisplatin. Also würde man bei Leuten, die mit Oxaliplatin vorbehandelt worden sind, vielleicht eher Cisplatin wählen, ebenso bei Patienten, die eben Uhrmacher oder Gitarrenspieler sind, sodass man eben Taubheitsgefühl und Kribbeln an den Fingerspitzen nicht haben möchte, oder bei Diabetikern, die eben schon vorher eine Polyneuropathie haben. Also, in der Regel ist Oxaliplatin das verwendete Medikament, in Ausnahmefällen Cisplatin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Frau Groß, wir haben keine Strichliste, aber wir müssen ja Patienten heute aufklären, da wir die Optionen haben, unabhängig von Off-Label-Use. Wir haben beide, wir haben gleiche Wirksamkeit, und da entscheidet sich die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten für Oxaliplatin. Da sind dann Faktoren wie Alopezie mit enthalten, also Haarausfall. Das ist so.

Außerdem kommt noch ein bisschen ganz praktisch Folgendes dazu: Cisplatin braucht deutlich mehr Flüssigkeitsgabe vorher und hinterher. Das heißt, der Aufwand gerade auch im ambulanten Sektor ist für Cisplatin deutlich größer. Das ist auch ein weiches Argument, aber es ist eines, das in der Praxis dann durchaus für Entscheidungen relevant ist, wenn ein Patient sich nicht für eine der beiden Optionen entschieden hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Vielleicht noch eine kurze Ergänzung zu dem Leitlinientext: Darin steht, bei HER2-überexprimierenden Tumoren sollte eine platin- und fluoropyrimidinbasierte Erstlinientherapie um Trastuzumab ergänzt werden. Also, da steht nicht Cisplatin, sondern Platin bzw. keine Platin-Derivate; das ist bewusst offen gehalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Groß, noch eine Nachfrage?

Frau Groß: Ich habe bezüglich der Kriterien mitgenommen, dass es vielleicht auch nicht immer nur ganz harte sind; aber dass es zumindest auch patientenbezogene Kriterien gibt, würde ich erst mal so mitnehmen, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Aber ich frage jetzt noch mal nach. Herr Thuss, also auch in der Leitlinie gibt es jenseits der Frage des Zulassungsstatus keine klare Empfehlung für Oxi?

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Es ist bewusst offengehalten, dass man beides nehmen kann: keine klare Empfehlung, dass man nur Cisplatin nehmen soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Danke schön. – Jetzt bekommt Frau Pitura das Wort.

Frau Pitura: Ja, ich muss auch noch mal zu der Auswahl der Platinkomponente bei der Systemtherapie bei den Adenokarzinomen des Magens und des gastroösophagealen Übergangs nachhaken. Wie jetzt gerade auch dargelegt, haben Sie sich in ihrer Stellungnahme dazu geäußert, dass keine Oxaliplatin-haltigen Therapieschemata mehr von der zVT umfasst sind und dass dies eben nicht der Versorgung entspricht. Können Sie vielleicht noch mal genauer beschreiben, für welche Patienten ein Therapieregime mit Oxaliplatin besser geeignet ist als eines mit Cisplatin?

In Ihrer Stellungnahme sind Sie auch auf die Schädigung der Niere oder die des Gehörs eingegangen. Jetzt gerade haben Sie auch Übelkeit, Haarausfall und Durchfälle genannt. Können Sie darauf, weil Sie in Ihrer Stellungnahme geschrieben haben, es hänge vom Risikoprofil, von den Vorerkrankungen und dem Nebenwirkungsprofil des individuellen Patienten ab, noch einmal eingehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das noch mal zusammenfassen. Ganz am Anfang sage ich, um es nochmals wirklich ganz deutlich zu machen: Wir haben keine Strichliste, wann man wem irgendetwas geben darf. Das hat Herr Thuss noch mal gemacht; in Onkopedia haben wir es vorher schon gehabt.

Das ist etwas, was mit den Betroffenen direkt besprochen werden muss. Bei gleicher Wertigkeit von zwei Medikamenten müssen Sie mit den Patienten besprechen, welche Optionen da sind, und das hat ganz wesentlich dann auch etwas mit Patientenpräferenz zu tun. Das ist das, was Herr Thuss eben ausführlich darzustellen versucht hat. Es geht dann im Wesentlichen darum, was Patienten für sich als schwierig erleben; das ist zum Beispiel die Übelkeit oder ist die Alopezie. Daraufhin bekommen Sie Meinungen von Patienten, ob sie sich für das eine oder das andere entscheiden, und dann sind wir klug beraten, uns daran zu orientieren.

Die beiden anderen Faktoren, die wir gerade nannten, nämlich zum Beispiel das Management mit mehr Flüssigkeit, ist ein Faktor, der nicht direkt mit den Patienten so besprochen werden muss; das ist nachgeordnet. Wenn sich ein Patient eindeutig zum Beispiel für das Cisplatin entscheidet, aus welchen Gründen auch immer, dann müssten wir es managen, das zu tun.

Die Kriterien, die wir gerade hatten, waren eben, dass es ein etwas unterschiedliches Nebenwirkungsprofil gibt, einerseits von Kriterien, die eher für die Patienten belastend sind, beispielsweise Alopezie oder mehr Übelkeit, und andererseits Faktoren wie die etwas stärkere Beeinträchtigung der Blutbildung durch Oxaliplatin. Das kann ein Patient mit einer entsprechenden Vorgeschichte auch schon als Faktor sehen, dass er das nun gerade nicht möchte,

wenn er vorher schon erlebt hat, dass er unter einer niedrigen Anzahl von Blutzellen krank geworden ist.

Meines Erachtens kann ich es Ihnen nicht besser mit einer Strichliste darstellen, weil wir das, glaube ich, nicht haben dürfen. Deswegen halte ich es für absolut weise, dass wir in den Leitlinien sagen, dass wir platinhaltig behandeln, weil wir damit den Patienten bei gleicher Wirksamkeit wirklich so mitnehmen, wie wir es tun sollten. Das muss sich, glaube ich, auch in Leitlinien widerspiegeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, die Niere war jetzt nicht angesprochen worden, wenn ich das richtig gehört habe.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Cisplatin ist nephrotoxisch; das ist der Grund für das, was die Pflegekräfte „Wasserspiele“ nennen: Man muss vorher sehr viel Flüssigkeit geben, damit die Niere entsprechend gewässert wird, damit sich das nephrotoxische Platin nicht in der Niere ablagert und somit keinen Dauerschaden der Niere verursacht. Das heißt, Patienten sind angewiesen, vorher zu trinken. Wir haben ein sehr festes Flüssigkeitsapplikationsregime, was man vor und nach Cisplatin geben muss, wir kontrollieren die Ausscheidung, und das bedeutet in der reinen Durchführung ein paar Stunden mehr Aufwand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist dann das Management?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, das ist das Management.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. – Frau Pitura, Frage beantwortet?

Frau Pitura: Könnten Sie noch einmal auf die Schädigung des Gehörs eingehen? Das wurde in der Stellungnahme ebenfalls hervorgehoben.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Soll ich das jetzt wieder machen, Herr Wörmann?

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Ich fände das fair!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Thuss. Sie haben wissenschaftlich nicht verloren und praktisch gewonnen an Erfahrung. Das war die Einleitung, die Herr Wörmann gegeben hat. Dann dürfen Sie jetzt auch eine Antwort geben. Bitte schön.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Alle Platinderivate belasten etwas die Niere, alle Platinderivate belasten etwas die Nerven, und alle belasten etwas das Gehör. Aber es ist unterschiedlich: Während Oxaliplatin hauptsächlich das periphere Nervensystem belastet, belastet Cisplatin ganz deutlich eben die Niere und das Gehör. In manchen Studien wird empfohlen, dass man bei Cisplatin vorher sogar einen Hörtest macht, wobei da unter mehreren Gaben tatsächlich eine Schwerhörigkeit entstehen kann. Bei manchen Patienten – entweder solchen, die schon ein vorgeschädigtes Gehör haben, oder solchen, die es für ihren Beruf brauchen, Musiker oder Ähnliches – würde man das durch Cisplatin nicht noch weiter verschlechtern wollen, also auf keinen Fall Cisplatin nehmen.

Und auch noch einmal zu der Niere und der Wässerung: Wenn man bei schon vorgeschädigter Niere, wenn also ein Kreatinin gerade so am oberen Rand der Norm oder leicht darüber liegt, was bei älteren Patienten gar nicht so selten ist, Cisplatin gibt, dann kann das eben eine richtige Niereninsuffizienz bewirken. Und wenn man den Patienten viel Flüssigkeit gibt, dann ist das auch eine Belastung fürs Herz. Das ist der Punkt, warum man einigen Patienten gar nicht so viel Flüssigkeit geben könnte, um die Niere zu schützen.

Es gibt also verschiedene medizinische Argumente, warum man eben mit dem ganzen Armamentarium spielen möchte und warum für den einen das eine Medikament und für den anderen das andere Medikament den Vorzug hat. Aber wie gesagt, bei den allermeisten Patienten wählt man, weil es schlichtweg besser verträglich ist, weniger Übelkeit und weniger subjektive Beschwerden bewirkt, Oxaliplatin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Thuss. Jetzt habe ich aber noch eine spezielle Frage zu den Musikern. Eben sagten wir, Cisplatin sei vielleicht gut bei Patienten, die ohnehin zu Taubheitsgefühlen in den Fingern neigen würden, damit sie dann eben die Violine oder die Gitarre oder sonst etwas noch bedienen können. Jetzt werden sie aber schwerhörig davon. Müssen sie sich dann entscheiden, ob sie noch spielen und es nicht mehr hören oder – – Spaß beiseite; Herr Wörmann, Sie sind dran.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz praktisch: Ich mache vor jeder Cisplatin-Therapie ein Audiogramm, und in den höheren Tonlagen wird es schwierig für die Patienten. Dann reagieren wir nach zwei Zyklen und ändern das Cisplatin im Zweifelsfall, wenn wir schon sehen, dass es einen Unterschied macht, bevor der Patient das empfindet.

Das andere, was Herr Thuss eben gerade ansprach, sind die Ängste. Wir beide kennen von der Charité eine Patientin, die Piano spielte: Da dürfen Sie mit einem Medikament, was neurotoxisch ist und eine Polyneuropathie bewirkt, gar nicht kommen; dann würde sie eher komplett auf die Chemotherapie verzichten bzw. verzichtete sie darauf, anstatt das Risiko einzugehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Pitura, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Frau Pitura: Ja, das war hilfreich; vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Ich will auch noch einmal ganz kurz auf dieses Thema eingehen; wir diskutieren es sehr lange. Wir haben jetzt eine gesetzliche Regelung für Off-Label-Use im ALBVG, und wir haben verschiedene Konstellationen, in denen wir Off-Label-Use benennen können. Eine davon ist eine Lückenkonstellation, wenn also ein bestimmtes zugelassenes Arzneimittel für eine definierbare Patientengruppe nicht infrage kommt. Darüber haben wir jetzt ausführlich geredet. Die zweite Variante ist, wenn Off-Label-Use evidenzbasiert überlegen ist.

Nun haben Sie dazu ausgeführt – sowohl Sie, Herr Thuss-Patience, als auch Herr Wörmann –, dass diese beiden eigentlich gleichwertig sind. Damit meinten Sie die Wirksamkeit, nehme ich an. Zu den Nebenwirkungen haben Sie ausgeführt. Nun bezieht sich natürlich eine Gleichwertigkeit bei uns im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nicht nur auf die Wirksamkeit, sondern auch auf die Nebenwirkungen.

Hier wurde uns jetzt das unterschiedliche Profil ein bisschen erläutert. Es gibt viele Patienten, für die Oxaliplatin wahrscheinlich die bessere Präferenz oder die bessere Option ist, gerade auch in der palliativen Situation, wo sozusagen die Belastung durch die Therapie eine große Rolle spielt; so habe ich Sie verstanden. Es gibt aber auch ein paar Patienten, für die Cisplatin die bessere Option ist: Neurotoxizität, Teratotoxizität oder Vortherapie damit. Können Sie einfach dazu noch mal etwas sagen? Sehen Sie in bestimmten Bereichen vielleicht vor dem Hintergrund des Nebenwirkungsprofils auch eine Überlegenheit von Oxaliplatin? Ich frage dies auch vor dem Hintergrund, dass sich in dieser Studie fünf Sechstel für ein Oxaliplatin-Regime und nur ein Sechstel für ein Cisplatin-Regime entschieden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, das ist genau die Art von Studie, wie sie jetzt hier gerade gelaufen ist, die wir dafür sehen wollten. Es ist ein bisschen wie die Abstimmung mit den Füßen. Es ist etwas schwieriger als das, was wir vielleicht sonst an Kriterien für die Nutzenbewertung akzeptieren würden. Herr Thuss kennt die Daten noch exakter, was die Wirksamkeit für das Overall Survival, für Remissionsrate und progressionsfreies Überleben angeht. Da gab es eben keine signifikanten Unterschiede. Erlebte Nebenwirkungen und dann eben auch das, was sich in dieser Studie zeigt, gehen zugunsten von Oxaliplatin.

Nun kann man das übergeordnet denken. Wenn wir es komplett noch mal randomisiert hätten, dann könnten wir natürlich gucken, ob vielleicht der Unterschied auch dadurch bedingt ist oder ob es einen Unterschied gibt, weil Therapien länger durchgeführt werden oder weil sie abgebrochen werden müssen. Wir können jetzt darüber spekulieren, ob das so ist. Das

können wir daraus nicht herausziehen; zumindest habe ich die Daten aus den jetzt vorliegenden Studien nicht. Es wäre vielleicht spannend, danach zu gucken. Noch einmal deutlich: Die Abstimmung mit den Füßen entspricht dem, was wir gerade argumentativ zu vertreten versucht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Soll ich dazu noch etwas ergänzen?

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

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Die größte Studie, die es verglichen hat, ist die englische REAL-2-Studie. Sie hat über tausend Patienten randomisiert. Die Patienten der ersten Gruppe erhielten Cisplatin und 5-FU, die der zweiten Gruppe Cisplatin und Capecitabin, die in der dritten Oxaliplatin und 5-FU und diejenigen in der vierten Gruppe Oxaliplatin und Capecitabin. Zusätzlich haben sie alle noch Epirubicin gehabt. Das spielt jetzt nicht mehr die Rolle, denn man weiß, dass sie nicht so wirksam sind. Bei dieser Studie mit über tausend Patienten zeigte sich, dass das Oxaliplatin mindestens so wirksam ist wie das Cisplatin. Die Kaplan-Meier-Kurve war sogar eher ein bisschen günstiger, aber statistisch nicht unterschiedlich.

Außerdem kommt noch der Punkt dazu, dass die bessere Verträglichkeit sich auch in einer längeren Applikationen ausdrückt. Ich musste mal einen Vortrag über Chemotherapie bei Älteren halten. Es gibt sehr, sehr viele Arbeiten dazu, dass bei älteren Patienten tatsächlich das Oxaliplatin günstiger ist, weil besser verträglich, und sie nicht nach drei Zyklen die Therapie wegen Übelkeit oder Nierenproblemen abbrechen müssen. Insofern gibt es schon große Hinweise. Das ist nicht die eine riesige randomisierte Studie, sondern es sind viele Arbeiten, die zeigen, dass das Oxaliplatin mindestens so wirksam ist wie Cisplatin. Wenn wir uns in der AIO zu Leitlinien-Besprechungen treffen, dann gibt es die Umfrage, wer denn noch Cisplatin verwendet, woraufhin alle sagen: „Ja, aber nur in Ausnahmefällen.“

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das habe ich jetzt verstanden: Es gibt eine gute Evidenzbasis für die Gleichwertigkeit bei der Wirksamkeit, und es gibt aus den Studien eben auch Hinweise für einen Benefit insgesamt bei der Safety, mit unterschiedlichen Profilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist ein Benefit, der sich aber voraussichtlich in der konsolidierten Leitlinienfassung nicht in einer Empfehlung für Oxi niederschlagen wird. – Diese Einschränkung mache ich jetzt wieder, Frau Müller, weil ich merke, von welcher Seite Sie kommen. Das würde uns ja retten, aus der Problemzone herauszukommen. – Okay, danke.

Wer hat weitere Fragen, Anregungen, Wünsche? – Frau Groß, GKV.

Frau Groß: Ich habe noch eine weitere Frage zur zVT, diesmal etwas spezifischer in Bezug auf die HER-2 negativen Patientinnen und Patienten, und zwar geht es um den Stellenwert der Kombi Nivolumab in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Therapie, was eine Zulassung für CPS ≥ 5 hat. Welchen Stellenwert würden Sie dieser Kombination hier beimessen? Das ist ja doch ein großer Teil, also eine große Schnittmenge, und wie würde denn da die Entscheidung getroffen?

Vielleicht hängt damit noch folgende Frage zusammen: Wie sehen Sie insgesamt den Stellenwert der PD-L1-Expression – im hier vorliegenden Fall hatte die EMA darauf hingewiesen, dass es einen geringfügigen Effekt oder einen deutlich geringeren Effekt bei CPS ≤ 10 gibt –, und welche Rolle spielt das dann für die Therapieentscheidung, eventuell auch in Bezug auf die Nivolumab-Kombination? Dazu würde mich Ihre Einschätzung interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Oh, großes Gedränge: Zuerst hat sich Herr Thuss gemeldet.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Das ist ein äußerst schwieriges Thema; darüber wird sehr viel diskutiert. Aktuell ist die Einschätzung, dass die verschiedenen Checkpoint-Hemmer keine

unterschiedliche Wirkung haben. Man glaubt nicht, dass ein Checkpoint-Hemmer einem anderen überlegen ist; vielmehr ist das ein Klasseneffekt. So ist der aktuelle Stand der Meinung in der wissenschaftlichen Community.

Zudem ist auch relativ eindeutig, dass bei je höheren PD-L1-Expressionen die Wirksamkeit der Immuntherapie, der Zusatzeffekt der Immuntherapie, zunimmt. Meines Erachtens ist es von den einzelnen Studiendesigns abhängig, wo genau der Cut ist, dass beispielsweise das eine Medikament bei einem CPS von 5 zugelassen ist, während das andere auch eine Signifikanz bei der Gruppe mit einem CPS von 1 gezeigt hat und deshalb schon ab diesem Wert zugelassen ist. Ich glaube, es sind nicht unterschiedliche Wirksamkeiten der Medikamente, sondern unterschiedliche Studiendesigns, die zu diesen unterschiedlichen Zulassungen führen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will noch einmal bestätigen, dass dies so ist, vielleicht mit einer Zuspitzung: Beim Lungenkarzinom haben wir 50 Prozent plus minus diskutiert. Wer über 50 Prozent liegt, bekommt Monotherapie, die anderen bekommen Monotherapie. Kein Mensch von uns glaubt, dass der Patient mit 49 Prozent Positivität eine andere Prognose hat als der mit 51 Prozent. Das ist eine artifizielle Trennung, die aufgrund des Studiendesigns gesetzt worden ist.

Wir gehen zum einen davon aus, dass PD-L1-Expression relevant ist; wir gehen aber auch davon aus, dass es nur einer der relevanten Faktoren ist. Ein Beispiel ist eine bestimmte Anzahl von Neoantigenen auf der Oberfläche, was eine ganze Zeit verfolgt wurde, die sogenannte Tumor mutational Burden, die Anzahl der Mutationen, die man findet. Auch das sind relevante Faktoren; alles auf der Tumorzellseite. Dazu kommen noch Faktoren auf der Patientenseite, was das Immunsystem angeht, die ebenfalls einen Einfluss haben können.

Das heißt, wir leben hier, von uns aus gedacht, in einer etwas artifiziell regulierten Welt, die sich nur danach orientiert, wie das Studiendesign und die Präspezifizierung der Faktoren war. Auch hier würde ich denken, dass 9 oder 11 Prozent wahrscheinlich keine Signifikanz der Expressionen ergäbe, was die klinischen Ergebnisse angeht. Aber es ist eben so definiert worden. Deswegen war Ihre erste Vorhersage oder Annahme genau richtig: Wir haben hier ein überlappendes Kollektiv, eines, das sich mit dem der Nivolumab-Zulassung überlappt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, Nachfrage oder okay?

Frau Groß: Ja, Nachfrage wäre ganz konkret, ob Sie denn dann bei allen dafür infrage kommenden Patienten die Kombination mit dem PD-L1-Inhibitor einsetzen. Ist das mittlerweile also der Standard bei denen, die dafür infrage kommen? Wir haben hier eine zVT mit verschiedensten Optionen; da ist eben diese eine Kombi drin, aber eben auch viele Kombis ohne den Checkpoint-Inhibitor, beispielsweise die Triplet-Therapien. Zu ihnen hatten Sie schon gesagt, dass sie eher nicht mehr infrage kämen. Mir war hier konkret der Stellenwert dieser Kombination mit Nivolumab bei den dafür infrage kommenden Patienten wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Standard ist die Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren in diesen Kombinationen, außer bei der kleinen Gruppe von Patienten, die potenziell Nebenwirkungen haben, also die nicht qualifizierende Kontraindikationen haben. Diese Gruppe wird zunehmend klein, weil wir inzwischen auch sehr gut mit Nebenwirkungen von Immuncheckpoint-Inhibitoren bei Patienten umgehen können, die vorher Autoimmunphänomene hatten. Das heißt, die Zahl der Patienten mit Kontraindikationen ist sehr, sehr klein geworden.

Standard ist der Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren, weil die Effekte der Chemotherapie, der Kombinationstherapie, dadurch viel nachhaltiger sind. Das ist dieses Plateau, das wir Ihnen immer beschrieben haben, und das sehen wir eben neu bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren. Da würde ich mich so klar aus dem Fenster hängen, und Herr Thuss kann jetzt die

S3-Leitlinien noch dazu bringen. – Ich habe es richtig gesehen, glaube ich, dass darin eine Soll-empfehlung steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Thuss.

Herr Dr. Thuss-Patience (DGHO): Es ist tatsächlich so, dass wir, wenn PD-L1 positiv ist, es jetzt mit einem Checkpoint-Hemmer kombinieren würden, genau so, wie Herr Wörmann das sagt, dass wir die Chemotherapie mit dem Checkpoint-Hemmer kombinieren, weil eben das Nebenwirkungsprofil der Checkpoint-Hemmer sehr günstig ist und es viele Patienten gibt, die lange davon profitieren, manche sogar sehr, sehr lange.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Frau Potthast vom IQWiG.

Frau Dr. Potthast: Ich möchte noch einmal auf einen ganz anderen Punkt als die zVT eingehen. Dazu aber noch mal einleitend Folgendes: Uns wurden drei Studien vorgelegt. In zwei dieser Studien, der KEYNOTE 062 und der KEYNOTE 859, befindet sich ein potenziell relevanter Anteil von Patientinnen und Patienten mit Magenkarzinom; sie haben Cisplatin und 5-FU erhalten, und für diese ist die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt.

Für beide Studien haben wir jeweils Teilpopulationen herangezogen, die zumindest näherungsweise die relevanten Teilpopulationen abbilden; beispielsweise haben wir für die Studie KEYNOTE 062 Daten aus Subgruppenanalysen herausgezogen, nämlich zu denjenigen Patienten, die Cisplatin und Capecitabin erhalten haben. Dadurch liegen uns schon aufgrund dieser Thematik sowohl für die Charakterisierung der Patientenpopulation als auch für die Endpunkte verschiedener Kategorien teilweise unvollständige Daten vor. Das ist der eine Punkt, der sich jetzt aus dieser abweichenden Einschätzung der zVT ergibt.

Hinzu kommt aber noch – das ist jetzt der andere Punkt, auf den ich noch eingehen möchte – , dass wir zudem für alle drei Studien in Modul 4 A lediglich die Ergebnisse zu nicht präspezifizierten Datenschnitten vorliegen haben. Für die Studie KEYNOTE 590 fehlen uns daher die Daten vollständig, wenngleich man sagen muss, dass diese Studie, bezogen auf die Größe der relevanten Teilpopulation, einen eher geringen Anteil ausmacht. Dadurch liegen uns für die beiden anderen Studien für die relevanten beziehungsweise näherungsweise herangezogenen Teilpopulationen für den präspezifizierten Datenschnitt nur unvollständige Daten vor, weil wir bei Modul 4 halt nur Ergebnisse zu dem nicht präspezifizierten Datenschnitt haben.

Das führt neben der soeben geschilderten Thematik mit der zVT ebenfalls dazu, dass wir ausschließlich Daten für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ vorliegen haben. Nach wie vor fehlen uns diese vollständigen Daten für die relevanten Teilpopulationen zu diesem prädefinierten Datenschnitt. Für uns ging bislang weder aus Modul 4 noch aus der Stellungnahme hervor, was der genaue Grund dafür war, diesen nicht präspezifizierten Datenschnitt heranzuziehen. Sie begründen das damit, dass ein längerer Zeitabschnitt abgedeckt wird; aber der konkrete Grund, warum jetzt genau zu diesem Zeitpunkt ein Datenschnitt durchgeführt wurde, war uns weder aus Modul 4 noch aus der Stellungnahme ersichtlich. Daher würden wir uns wünschen, dass Sie dazu noch mal Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Gau von MSD hat sich gemeldet.

Frau Gau (MSD): Ich denke, zur zVT brauchen wir nichts mehr zu sagen; dazu liegt alles auf dem Tisch. Von daher konzentrieren wir uns auf die Datenschnitte.

Wir hatten ungefähr ein Jahr nach dem von Ihnen gewünschten präspezifizierten Datenschnitt für die größte der relevanten Studien noch einen weiteren Datenschnitt, der dementsprechend natürlich auch mehr als ein Jahr weitere Nachbeobachtungszeit mit sich bringt, und den wollen wir Ihnen nicht vorenthalten. Wie sich dann auch herausgestellt hat, sind die Ergebnisse absolut vergleichbar. Sie leiten aus dem früheren Datenschnitt einen erheblichen Vorteil

im Gesamtüberleben ab, wir aus dem späteren einen beträchtlichen Vorteil. Auch bei den anderen Endpunkten, wenn man die zVT-Geschichte beiseitelässt, kann man aus dem Studienbericht sehr viel sehen. Die Ergebnisse sind absolut identisch. Der spätere Datenschnitt und der von Ihnen geforderte präspezifizierte Datenschnitt zeigen dasselbe Resultat, den beträchtlichen oder wie auch immer zu bezeichnenden Vorteil beim Gesamtüberleben, aber auch bei den anderen Endpunkten keine relevanten Unterschiede.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Potthast, dazu noch eine Anmerkung, eine Nachfrage?

Frau Dr. Potthast: Nein, das nehmen wir dann so mit. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Müller, KBV, danach Frau Groß.

Frau Dr. Müller: Ich wollte jetzt auch noch einmal kurz auf die Datenschnitte eingehen. Die erste Frage geht noch einmal an den pU: Gab es irgendeinen Auslöser zu dem Datenschnitt, eine Anforderung der Zulassungsbehörden? Ich frage dies, weil Sie jetzt nicht gesagt haben, dass er auch in irgendeiner Art und Weise präspezifiziert war; dem IWQiG ist er auch nicht bekannt.

Die zweite Frage: Wenn dem nicht so ist – außer vielleicht der Auslöser, noch mal reifere Daten angucken zu wollen, und Sie sagen ja, Sie hätten es nur als Bestätigung gemacht –, könnten Sie dann die nach wie vor fehlenden Auswertungen zum präspezifizierten Datenschnitt für die Teilpopulation, auf die Frau Potthast vom IQWiG eben hingewiesen ist, noch nachliefern, in kurzer Zeit?

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

Frau Gau (MSD): Es war kein präspezifizierter Datenschnitt; es war ein Datenschnitt, der für eine Publikation herangezogen wurde, und da war es für uns klar: Die Ergebnisse sind in der Öffentlichkeit, und wir wollten auch bei Ihnen die aktuellsten Daten einreichen. Wir haben nicht für alle Studien die anderen Datenschnitte ausgewertet, sehen aber, wie gesagt, aufgrund der Studienberichte auch keinen Grund dafür, weil die Ergebnisse so vergleichbar sind und ja auch die zwei größeren Studien mit dieser CPS-Einschränkung der Zulassung in ihrer Gesamtheit dann herangezogen wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, man kann niemanden zu seinem Glück zwingen.

Frau Dr. Müller: Nein. – Wir hätten das natürlich gerne selbst beurteilt, ob die Ergebnisse vergleichbar sind. Für uns ist der Primat immer der präspezifizierte oder geforderte Datenschnitt, das wissen Sie ja wahrscheinlich auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist der entscheidende Punkt. Okay. – Frau Groß hat zurückgezogen. Gibt es sonst noch Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit geben, zusammenzufassen. Wir haben jetzt relativ lange über die zVT gesprochen, aber ich glaube, das war auch der allerwichtigste Punkt. – Wer macht das für MSD? – Bitte, Frau Frénoy, dann haben Sie das Wort.

Frau Frénoy (MSD): Sie haben es gerade gesagt: Wir haben ziemlich viel Zeit mit dem Thema zVT verbracht. Wir würden von unserer Seite auch im Schlussstatement noch einmal darauf eingehen und wirklich nochmals unterstreichen, was wir heute von den anwesenden Klinikern gehört haben, nämlich dass die zVT und die operationalisierte zVT in unseren Studien auch den deutschen Versorgungskontext widerspiegeln, ebenso, dass die eingesetzten Chemotherapie-Regime wirklich den deutschen Behandlungsalltag widerspiegeln.

Im Allgemeinen wollten wir auch noch mal darauf eingehen, dass wir natürlich diese Diskussion zum Thema zVT verfolgen und sehen, dass das Thema „zVT und Änderung der zVT“ öfter auf dem Tisch liegt. Uns als pU ist natürlich wichtig, Folgendes noch einmal in den Raum zu stellen: Wir möchten weiterhin, wenn wir die Studien planen, Patientinnen und Patienten in

beiden Studienarmen die bestverfügbaren Therapien anbieten können, und das ist dann natürlich unabhängig vom Zulassungsstatus.

Was Pembrolizumab in den Anwendungsgebieten angeht, die heute besprochen wurden – wir sind jetzt nicht direkt darauf eingegangen, aber noch mal als Fazit –, so sehen wir ein verlängertes Gesamtüberleben in unseren Studien mit einer verzögert eingesetzt habenden Symptomatik, und von daher sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in den zwei Anwendungsgebieten.

Wir bedanken uns für die heutige Diskussion und für Ihre Zeit und verabschieden uns damit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir bedanken uns auch bei Ihnen und Ihrem Team, ebenso bei Herrn Wörmann und bei Herrn Thuss. Herr Thuss wird uns jetzt verlassen, während Herr Wörmann zur nächsten Anhörung zu Pembrolizumab noch bei uns bleibt. – Frau Frénoy, Sie sind bei der nächsten Anhörung auch noch dabei, wenn ich das richtig gesehen habe.

Diese Anhörung beenden wir jetzt. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen und produktiven Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:56 Uhr