

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

nach § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Pembrolizumab (D-1025)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 6. Mai 2024
von 14:00 bis 14:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Frénoy

Frau Eberle

Herr Dr. Winter

Herr Dr. Menzler

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

Herr Prof. Dr. Arnold

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Frau Riediger-Röhm

Herr Dr. Weidl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Dr. Wißbrock

Herr Prof. Dr. Friedrich

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14.00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich heiße Sie erneut herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Pembrolizumab, die Zweite bzw. formal: Pembrolizumab, die Dritte, weil wir eben, in der vorangegangenen Anhörung, ja zwei Dossiers beraten haben.

Jetzt beraten wir: Erstlinienbehandlung nicht resezierbarer oder metastasierter biliärer Tumore. Wir haben hier ein neues Anwendungsgebiet; Basis sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. März dieses Jahres, zu denen der pharmazeutische Unternehmer MSD und als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca und Servier Stellung genommen haben. Als Fachgesellschaften haben die Arbeitsgemeinschaft Internistische Dermatologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten eine gemeinsame Stellungnahme eingereicht. Außerdem hat der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Auch jetzt muss ich wieder die Anwesenheit feststellen; denn wir führen Wortprotokoll. Frau Frénoy ist wieder für den pharmazeutischen Unternehmer anwesend. Auch Frau Eberle, Herr Dr. Winter und Herr Dr. Menzler sind für MSD anwesend. Von der DGHO ist Herr Professor Dr. Wörmann zugeschaltet. Herr Professor Dr. Arnold ist noch nicht zugeschaltet. Ich sehe ihn nicht. – Okay, dann lassen wir das mal offen. Für Servier sind Frau Riediger-Röhm und Herr Dr. Weidl anwesend. Für AstraZeneca sind Frau Dr. Wißbrock und Herr Professor Dr. Friedrich zugeschaltet. Und für den vfa ist wieder Herr Dr. Rasch anwesend. Ist sonst noch jemand dabei, der nicht aufgerufen wurde? – Ich frage noch einmal nach Herrn Professor Arnold. – Nein. Er ist noch nicht da.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Danach werden wir die Frage- und Antwortrunde beginnen. – Frau Frénoy, Sie haben das Wort.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für diese Gelegenheit, noch einmal auf unsere Sicht der Dinge eingehen zu können.

Ich möchte Ihnen die Kollegen vorstellen, die jetzt hier mit mir zusammen im Raum sitzen. Dr. Jacob Menzler ist im Bereich Market Access Onkologie für das Dossier zuständig. Sonja Eberle vom Bereich HTA hat das Dossier maßgeblich erstellt. Und Dr. Stephan Winter ist Experte für gastrointestinale Onkologie in der Medizin. Ich bin – Sie haben mich, wie gesagt, schon gesehen – Edith Frénoy, und ich koordiniere bei MSD den Bereich Nutzenbewertung.

In dieser Anhörung beschäftigen wir uns mit biliären Karzinomen. Das sind Krebserkrankungen, die in den Gallengängen oder der Gallenblase auftreten. An biliären Karzinomen erkranken in Deutschland ungefähr 7 500 Menschen pro Jahr. 60 bis 70 Prozent der Erkrankungen werden erst im fortgeschrittenen, inoperablen, rezidivierenden oder metastasierenden Stadium diagnostiziert. Für diese Patientinnen und Patienten ist die Prognose mit einer 5-Jahres-Überlebensrate bei 3 Prozent für Frauen und bei 5 Prozent für Männer schlecht.

Im fortgeschrittenen Stadium kann nur noch palliativ behandelt werden – mit dem Ziel, das Leben zu verlängern und die Symptome zu lindern. Therapie der ersten Wahl ist eine systemische Therapie. Es besteht weiterhin ein großer Bedarf an neuen Therapieoptionen.

Die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin stellt einen klinisch bedeutsamen Therapiefortschritt für die Patientinnen und Patienten dar. Dieser Fortschritt wurde bereits vor Zulassung in die S3-Leitlinie aufgenommen. In der offenen,

multizentrischen, randomisierten und aktiv kontrollierten Phase-III-Studie KEYNOTE 966 konnte MSD eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu Gemcitabin und Cisplatin zeigen.

Zudem wurde die Zeit bis zur Folgetherapie verlängert, und Patientinnen und Patienten hatten ein niedrigeres Risiko, zu sterben. So konnte die 2-Jahres-Überlebensrate von 18 Prozent auf 25 Prozent erhöht werden. Das bekannte Sicherheitsprofil von Pembrolizumab wurde bestätigt.

Insgesamt ergibt sich somit ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin bei der Erstlinienbehandlung von Erwachsenen mit lokal fortgeschrittenem, nicht resezierbarem oder metastasierendem biliärem Karzinom. – Vielen Dank. Wir stellen uns gerne der Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Frénoy. – Ich habe gesehen, dass Herr Professor Arnold jetzt zugeschaltet ist. – Jawohl. Ich sehe: Er nickt. Ich stelle also für das Protokoll fest: Herr Professor Arnold ist auch zugeschaltet, sodass beide Kliniker, Herr Arnold und Herr Wörmann, anwesend sind.

Meine erste Frage geht auch an die Kliniker. Sie haben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ja darauf hingewiesen, dass auf der ESMO-Skala in der vorliegenden Indikation der klinische Nutzen von Pembrolizumab nur mit Grad 1 eingestuft wird. Zudem gehen Sie auf die Vergleichbarkeit von Pembrolizumab und Durvalumab jeweils in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin ein. Das ist eine sehr spannende Situation. Vielleicht können Sie uns da einleitend ein bisschen mitnehmen und uns sagen, wie Sie hier die Head-to-Head-Situation, das Kopf-an-Kopf-Rennen, Pembro versus Durva jeweils mit den Kombinationspräparaten sehen. – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange aber nur an. In der aktuellen S3-Leitlinie ist die Therapie für diese Entität jetzt Gemcitabin, Cisplatin und Durvalumab mit einer Soll-Empfehlung – also die stärkste Evidenz. Das macht es für Sie immer ein bisschen schwieriger. Vorhin haben wir es kritisiert, dass Sie so flexibel sind. Jetzt müssen wir Sie auffordern, so flexibel zu sein.

Für uns hat sich der Standard geändert, weil das Plateau in der Gruppe der Patienten, die länger überleben, mit Immuncheckpoint-Inhibitor deutlich höher ist. Das ist jetzt der Standard geworden. Das heißt, wenn wir formal ganz korrekt sind, dann muss das eigentlich gegeneinander verglichen werden. Uns ist völlig klar, dass es fast überhaupt keine vergleichenden Studien zwischen Immuncheckpoint-Inhibitoren gibt, auch hier nicht. Das ist sicher auch von vornherein nicht zu fordern.

Aber wenn man die Daten übereinanderlegt, dann sehen Sie, dass das mediane Überleben im Vergleichsarm und auch im Immuncheckpoint-Inhibitor-Arm fast auf den Monat identisch ist. Sie sehen auch relativ übereinstimmend, dass die Rate der Remissionen nicht steigt. Der Gewinn liegt wirklich darin, dass es unter diesen Therapien Langzeitüberlebende gibt.

Deswegen haben wir das relativ stark formuliert. Der Standard ist heute nicht mehr, die reine Chemotherapie zu geben. Der Standard ist jetzt die Kombinationstherapie. Wenn wir formal korrekt sind, müssen wir das dazu tun.

Die ESMO-Skala – Herr Arnold ist in der ESMO sehr aktiv – hat sehr stringente Kriterien. Da ist unter anderem progressionsfreies Überleben enthalten, da ist die Ansprechratenrate enthalten, und da zeigt sich kein deutlicher Unterschied zwischen den Armen. Der relative Unterschied zugunsten der Gesamtüberlebenszeit ist auch niedrig, sodass hier abweichend von dem, was wir sonst sehen, ein sehr niedriger Score herauskommt.

Ich glaube in der Tat, dass es hier ein Methodenproblem der Clinical Benefit Scale ist. Es ist immer ein Problem, wenn man Skalen macht, die auf Kommazahlen angewiesen sind, um

gerade eine Signifikanzschwelle zu erreichen. Deswegen ist hier eine unterschiedliche Bewertung herausgekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Da bin ich ja beruhigt, dass auch andere Skalen Probleme haben, weil uns ja ansonsten die ESMO sehr häufig als Musterbeispiel präsentiert wird. – Herr Professor Arnold, erklären Sie es uns bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Professor Hecken, vielen Dank. – Nein. Ich habe keine weiteren inhaltlichen Ausführungen dazu. Es ist in der Tat so: Immer, wenn man mit fixen Zeitpunkten arbeitet oder mit Medianen und Medianverschiebungen, kommt man halt an diese Grenzen, wenn es nicht nur auf der Hazard Ratio, auf der Wahrscheinlichkeitsverbesserung beruht bzw. argumentiert wird. Insofern ist dem nichts hinzuzufügen.

Ich glaube, die Wertigkeit der Therapie, der Chemo-/Immuntherapie in Kombination, hat Professor Wörmann gut dargestellt. Stichwort ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale: Das ist ein methodisches Problem; das sehen wir. Das führt dazu, dass auch wir in der ESMO-MCBS ein lernendes System sind.

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

Frau Dr. Müller (KBV): Danke schön. – Es wurde eigentlich schon fast alles diskutiert, was ich fragen wollte. Ich habe nur noch eine kleine Nachfrage zum Stellenwert. Professor Hecken hat dazu ja schon gefragt.

Durvalumab, was wir bereits bewertet haben, versus Pembrolizumab-Ad-On zu diesen Cisplatin-Kombinationen: Gibt es – Sie haben gesagt, Sie finden es relativ vergleichbar, aber es gibt keine direkten Vergleiche – irgendwelche Alleinstellungsmerkmale aus Ihrer Sicht, irgendetwas, was Sie dazu bringen würde, sich für das eine oder das andere zu entscheiden, außer vielleicht der längeren Erfahrung, die Sie mit Durvalumab vermutlich haben?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, klinisch sehe ich keinen deutlichen Unterschied. Der Hauptunterschied für uns wäre der Preis. Und damit habe ich den Ball jetzt wieder locker zu Ihnen bzw. zu den Verhandlern im GKV-Spitzenverband zurückgespielt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller (KBV): Nein, keine Nachfrage. – Ich musste bloß lachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich auch.

Frau Dr. Müller (KBV): Wir haben mit dem Preis gar nichts zu tun; das will ich nur noch einmal festhalten. Das kommt hinterher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich bin für die KBV hier. Ich habe damit nichts zu tun. Ja, es ist schon klar, dass sich das, was wir jetzt sehen, darauf auswirken wird; das ist uns klar.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gut, dann kann ich noch mal seriös antworten. Wir sehen wirklich keinen Unterschied. Wir sehen die Rate nicht unterschiedlich. Wenn Sie sich auch noch mal die Abbruchraten angucken, sehen Sie: Auch das ist ungefähr gleich. Sie sehen aber interessanterweise hier auch, dass eine relativ hohe Abbruchrate von weit über 20 Prozent in der reinen Chemotherapie vorhanden ist. Die wird dann noch auf etwas über 25 Prozent in der Kombination gesteigert. Also: Es ist schon eine belastende Therapie. Aber auch hier sind die Daten ähnlich, wie wir es in der ersten Stellungnahme oder im ersten Verfahren mit

Durvalumab gesehen haben. Das ist das, was diese Therapie auch in der Kombination macht und die Belastung von den Patienten auch sehr ähnlich erlebt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Weitere Fragen? – Herr Kranz, IQWiG.

Herr Kranz (IQWiG): Vielen Dank. – Ich habe auch an die Kliniker eine Frage. Und zwar ist es hier in der Studie so gewesen, dass die Behandlung mit Cisplatin sowohl im Interventions- als auch im Vergleichsarm auf maximal acht Zyklen begrenzt war, während die Behandlung mit Gemcitabin bis zum Progress oder bis zur zu hohen Toxizität weitergeführt wurde.

Mich würde interessieren: Wie machen Sie das denn in der klinischen Versorgung? Also: Geben Sie das Cisplatin auch beschränkt auf maximal acht Zyklen? Und geben Sie das Gemcitabin dann weiter, oder geben Sie beides weiter? Und: Wie verändert sich das potenziell, auch wenn man jetzt den Checkpoint-Inhibitor noch dazu nimmt? Gehen Sie dann anders vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das möchte Herr Arnold beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, er quengelt so richtig. Ich merke das, ja.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Er hat immerhin ein X in den Chat geschrieben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Vielen Dank. Extrem gute Frage. – Wir versuchen, Cisplatin so kurz wie möglich zu geben. Es wird keiner darauf drängen, die Substanz länger als acht Zyklen zu geben – einfach aufgrund der kumulativen Toxizität.

Und bezüglich der weiteren Gabe von Gemcitabin – das war Ihre Frage – würde ich sagen: Da trennt sich so ein bisschen die Gläubigenschaft in Protestanten und Katholische oder wie auch immer wir es sagen wollen. Es gibt keinen richtigen Grund, zu glauben, dass Gemcitabin-Weitergabe einen Unterschied macht gegenüber dem Aufhören der Chemotherapie und dem ausschließlichen Weiterführen des Checkpoint-Inhibitors. Das Design der beiden Studien zeigt einfach, dass es da keinen richtigen Konsens gibt und man auch keine größeren Wirksamkeitsunterschiede erwartet. Unbeschadet dessen würden wir den Checkpoint-Inhibitor schon weitergeben, auch mit dem sicheren Glauben daran, dass das auch ohne die ergänzende Chemotherapie wirksam ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kranz, haben Sie eine Nachfrage?

Herr Kranz (IQWiG): Nein, wunderbar. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Dann sind wir durch. Wir brauchen es nicht künstlich zu verlängern.

Frau Frénoy, dann dürfen Sie jetzt noch einmal zusammenfassen. Das ging ja jetzt flott.

Frau Frénoy (MSD): Vielen Dank. – Sie haben recht: Es ging flott.

Wir haben trotzdem noch mal das Thema zweckmäßige Vergleichstherapie angesprochen, aber anders als in der letzten Anhörung.

Ich würde vonseiten des pharmazeutischen Unternehmers einfach noch einmal auf die Planungssicherheit aus unserer Sicht eingehen. Klinische Studien, wie Sie natürlich sehr gut wissen, werden über mehrere Monate bzw. Jahre geplant. Und wir haben eine zweckmäßige Vergleichstherapie operationalisiert, die auch mit dem G-BA besprochen wurde, und diese ist halt, wie sie ist.

Zu Pembrolizumab im Anwendungsgebiet, das wir heute besprochen haben: Wie bereits im Eingangsstatement erwähnt: Metastasierte biliäre Tumore sind aggressiv und schreiten schnell voran. Die Patientinnen und Patienten überleben in dieser palliativen Situation nicht

lange, in der Regel nicht ein Jahr. Von daher ist diese Verlängerung der medianen Überlebenszeit um fast zwei Monate von großer Bedeutung; das stellt eine klinisch bedeutsame Verbesserung dar.

Da das bekannte Sicherheitsprofil von Pembrolizumab bestätigt wurde, bringt Pembrolizumab in Kombination mit Gemcitabin und Cisplatin einen gut einsetzbaren Therapiefortschritt in diesem Anwendungsgebiet.

Wir bedanken uns noch einmal ganz herzlich. Wir sind zuversichtlich, dass der G-BA die beste Entscheidung für die Patientinnen und Patienten treffen wird. Noch einmal vielen Dank und weiterhin gute Gespräche in den nächsten Anhörungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Danke an Sie und Ihr Team. – Danke an Herrn Professor Arnold und an Herrn Professor Wörmann, dass auch sie uns wieder zur Verfügung gestanden haben.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss: 14.17 Uhr