



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Pembrolizumab (D-1059)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 9. September 2024  
von 13:00 Uhr bis 13:36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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 **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Frau Dr. Dauber

Herr Dr. Grötzinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Potzner

Herr Bartsch

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Dr. Ebsen

Frau Fimm

Angemeldete Teilnehmende der Firma **BeiGene Germany GmbH**:

Herr Dr. Pägelow

Herr Grubert

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Meine sehr geehrten Damen und Herren! Wir setzen am heutigen Montag unsere Anhörung fort. Die meisten von Ihnen hatten eben schon das Vergnügen, aber ich begrüße Sie nichtsdestotrotz noch einmal ganz herzlich hier beim Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es sind einige neu hinzugekommen. Mein Name ist Jörg Niemann, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel und verrete heute Herrn Professor Hecken.

Die Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab. Das Thema hatten wir eben schon, jetzt in einem anderen Anwendungsbereich, nämlich als Nutzenbewertung von Pembrolizumab zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung des resezierbaren nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms NSCLC.

Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Hierzu hat es Stellungnahmen gegeben, die schriftlich eingereicht wurden, einmal vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme, von den Fachgesellschaften hier die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, und diese Fachgesellschaften haben eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben. Weitere pharmazeutische Unternehmer, die Stellungnahmen abgegeben haben, sind Amgen GmbH, AstraZeneca GmbH, BeiGene Germany GmbH, Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA und Roche Pharma GmbH. Von den Verbänden hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller, vfa, eine Stellungnahme abgegeben.

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 – er ist noch nicht da –, 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 Bristol-Myers Squibb Frau Dr. Dauber und Herr Dr. Grötzinger, für Amgen Frau Dr. Potzner und Herr Bartsch, für AstraZeneca Herr Dr. Ebsen und Frau Fimm, für BeiGene Germany Herr Dr. Pägelow und Herr Grubert sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Der pharmazeutische Unternehmer erhält jetzt die Gelegenheit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Aber zunächst der einleitende Vortrag des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Frau Frénoy, bitte.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank, Herr Niemann. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir haben nun zum zweiten Mal die Gelegenheit, uns mit Ihnen zum Zusatznutzen von Pembrolizumab als neue Behandlung für Patientinnen und Patienten, die an frühen Stadien des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms oder NSCLC leiden, auszutauschen. Ich sitze immer noch mit meinen Kolleginnen und Kollegen in unserem Büro in München, Herr Funk hinter mir vom Bereich Medizin, Frau Tränkl vom Bereich HTA und Frau Hecker vom Bereich Market Access. Ich bin Edith Frénoy und koordiniere unsere Arbeit für MSD.

Wir haben es gerade besprochen, der unmet medical need in frühen Stadien des NSCLC bleibt hoch. Wir möchten mit Ihnen nun die erste Zulassung im perioperativen Setting besprechen. Pembrolizumab ist zugelassen in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie zur neoadjuvanten und anschließend als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der frühen Stadien des resezierbaren NSCLC basierend auf Ergebnissen der Studie KEYNOTE 671.

Die Studie KEYNOTE 671 ist eine qualitativ hochwertige Studie, die alle Anforderungen des AMNOG erfüllt. Sie ist randomisiert und doppelt verblindet. Sie umfasst 800 Patientinnen und Patienten, unter anderem aus 14 deutschen Zentren. Neben der Hochwertigkeit der Studie sind es allerdings die Ergebnisse, die eine klare Sprache sprechen. Es zeigten sich statistisch signifikante Vorteile beim Gesamtüberleben. Das Sterberisiko konnte um 28 Prozent verringert werden. Das Rezidivrisiko wurde um 41 Prozent gesenkt. Die mediane Zeit bis zur ersten Folgetherapie wurde im Pembrolizumab-Arm nicht erreicht. Damit kann man die Ergebnisse der KEYNOTE 671 sicherlich als herausragend bezeichnen. Mit Pembrolizumab als perioperative Behandlung haben Patientinnen und Patienten somit eine bessere Chance auf Heilung.

Umso mehr bedauern wir zutiefst, dass diese Schlüsselstudie für die vorliegende Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird. Wir sind der zVT-Bestimmung des G-BA gefolgt, doch die zVT wurde nach Einreichen unseres Dossiers geändert, und das IQWiG verzichtet somit auf die Bewertung der Studiendaten.

Allerdings handelt es sich im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht um eine rein neoadjuvante oder rein adjuvante Therapie, sondern um eine perioperative Behandlungssituation. Wenn eine postoperative adjuvante Fortführung der Immuntherapie als Option zur Verfügung stehen soll, ist Pembrolizumab derzeit die einzige Option mit entsprechender Zulassung, die dies erlaubt. Darüber hinaus ist Pembrolizumab unabhängig vom PD-L1-Status zugelassen. Der Studienkomparator in der Studie KEYNOTE 671 ist somit adäquat für eine Bewertung im perioperativen Setting.

Zusammenfassend lässt sich festhalten: Pembrolizumab ist die erste Immuntherapie, die als perioperative Behandlung in frühen Stadien des NSCLC zugelassen ist, und zwar unabhängig vom PD-L1-Status. Die Studie KEYNOTE 671 ist qualitativ hochwertig und beinhaltet Daten zu 14 deutschen Zentren. Somit sind die erstellten Daten nah am deutschen Versorgungskontext und der Patientenklientel. Die Studie KEYNOTE 671 zeigt herausragende Ergebnisse in patientenrelevanten Endpunkten, unter anderem beim Gesamtüberleben mit einer Verringerung des Sterberisikos um 28 Prozent. Diese Daten sind adäquat für die Nutzenbewertung im AMNOG. In der Gesamtschau leiten wir somit einen erheblichen Zusatznutzen in der perioperativen Situation der frühen Stadien des NSCLC ab. – Herzlichen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen Ihnen jetzt in der Diskussion zur Verfügung.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Frénoy, für die Einführung. – Ich habe zu Beginn zwei Fragen an die Kliniker: Sie beschreiben, dass sich in der aktuellen Situation der Therapiestandard beim resektablen NSCLC ändert und dass es mehrere zweckmäßige Vergleichstherapien gebe. Würden Sie diesbezüglich bitte näher ausführen, wie sich aus Ihrer Sicht der Therapiestandard für die Behandlung des resezierbaren NSCLC mit hohem Rezidivrisiko darstellt und welche Kriterien für die Behandlungsentscheidung maßgeblich sind? – Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage: Wie beurteilen Sie die perioperative bzw. neoadjuvante und adjuvante Anwendung von Pembrolizumab im Vergleich zu einer entweder neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung? Gibt es diesbezüglich aus Ihrer Sicht bestimmte Vor- oder Nachteile zu berücksichtigen? – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann anfangen. Ich beginne mit der Geschichte, die der G-BA und wir gemeinsam haben, und das ist im Jahr 2014. Wir haben im Frühjahr 2014 mit Ihnen über die frühe Nutzbewertung von Dabrafenib diskutiert. Sie haben es vorhin gerade

für das Gliom getan. Damals ging es um das Melanom. Die Diskussion, die wir damals hatten, war, dass Dabrafenib einen deutlichen Vorteil in der Therapie des metastasierten Melanoms hatte, aber zwei Jahre nach Vemurafenib zugelassen wurde. Vemurafenib war der erste BRAF-Inhibitor, und da hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen zuerkannt. Damals war über die zwei Jahre vor der Zulassung von Dabrafenib Vemurafenib der Standard geworden. Damals haben Sie, aber auch wir, sehr deutlich argumentiert, dass Kontrolle, Nichtstun oder Chemotherapie nicht mehr der adäquate Standard wären. Damals haben Sie Dabrafenib keinen Zusatznutzen zuerkannt, weil es gegen Vemurafenib keinen Vorteil hatte.

Das erinnert mich an die jetzige Situation. Die Geschichte ist: Wie wir mit neuen Studien umgehen, die zu einem Zeitpunkt konzipiert wurden, als der Standard noch anders war. Vor fünf oder sechs Jahren hätten wir eindeutig gesagt, der Standard für eine perioperative Therapie wäre Chemotherapie. Adjuvant können wir gleich noch diskutieren. Jetzt haben Sie aber in diesem Jahr schon Nivolumab in der adjuvanten Therapie bewertet. Sie haben für Nivolumab in der perioperativen Therapie einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt. Das ist sicher die Grundlage gewesen, warum Sie und auch wir in unserer Beratung gesagt haben, ja, Nivolumab ist jetzt ein neuer Standard geworden.

Warum kann ich die Situation Nivolumab/Pembrolizumab mit der damaligen Situation von Vemurafenib und Dabrafenib nicht komplett vergleichen? Die CheckMate-Studie Nivolumab hatte auch nach unserer Meinung einige methodische Schwächen. Das hat sicher dazu geführt, dass Sie keinen beträchtlichen, sondern einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zuerkannt haben. Das heißt, wir sind schon der Überzeugung, dass die perioperative Immuncheckpoint-Therapie einen Vorteil hat, aber CheckMate hatte einige Schwächen.

Deshalb haben wir uns in unserer Stellungnahme so vorsichtig ausgedrückt und gesagt, ja, es gibt einen neuen Standard mit Nivolumab, aber wegen der Schwäche der Zulassungsstudie für Nivolumab hätten wir nicht alleinig Nivolumab heute schon als Standard zuerkannt. Es spricht viel dafür. Es gibt inzwischen neue Daten für Durvalumab, die genauso aussehen. Es wird innerhalb eines Jahres sein, dass sich der Standard ändert. Wir sagen, Immuncheckpoint-Inhibitoren sind jetzt der Standard, aber Nivolumab alleinig als Standard anzuerkennen, finden wir anhand der CheckMate-Studie etwas dünn. Wir haben uns ein wenig gewundert, weil Sie sich selbst damals mit Ihrer Bewertung so zurückhaltend ausgedrückt und nur „Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen“ gesagt haben.

Das heißt, unsere jetzige Stellungnahme wäre: Ja, es macht Sinn, Pembrolizumab mit Nivolumab zu vergleichen, aber als alleiniger Standard – das war Ihre erste Frage – finden wir das schwierig.

Zweiter Punkt ist die postoperative Therapie. Wir haben bisher noch keine perioperative Therapie als Gesamtkonzept. Wir haben bisher nur Nivolumab und danach war das offen, es war nicht fortgesetzt. Das heißt, die postoperative Therapie, wie wir sie vorhin diskutiert haben, die adjuvante Therapie, richtet sich nach dem Remissionsstatus. Da wäre jetzt Immuncheckpoint-Inhibitor oder Chemotherapie der jeweilige Standard, aber als Gesamtkonzept haben wir das noch nicht. Das macht es für uns etwas schwierig, das gebe ich zu, zu argumentieren, dass es eigentlich zwei zweckmäßige Vergleichstherapien geben würde, aber nur Nivolumab als Standard zu nehmen, fanden wir schwierig. Deshalb haben wir uns in der Stellungnahme so zurückhaltend ausgedrückt.

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

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich habe mich gerade im Chat vertan. Ich hatte Herrn Wörmann falsch verstanden. Ich dachte, er würde über Atezolizumab reden, aber er hat über die CheckMate 816 gesprochen. Ich kann hier lustigerweise ganz akut berichten, dass es neue Daten auf der World Conference of Lung Cancer in Südkalifornien, in San Diego gibt. Da ist gestern in der Plenary Session genau zu der CheckMate-Studie – Es gibt zwar keinen randomisierten Vergleich zu dieser Frage, ob man hinterher postoperativ noch

Immuntherapie weitergeben muss, aber es ist ein sehr interessanter Vergleich, der von zwei randomisierten Studien gemacht wurde, nämlich der CheckMate 816 und der CheckMate 77T, bei denen Nivolumab perioperativ gegeben wurde, also zusätzlich zu der präoperativen Chemoimmuntherapie-Gabe, postoperativ.

Herr Wörmann hat ausgeführt, wir waren alle der Meinung, dass aufgrund der ganzen Erfahrung mit den Checkpoint-Inhibitoren diese längerfristige Gabe des Checkpoint-Inhibitors notwendig ist. Da ist zwar ein Vergleich gemacht worden, der mit einer Propensity-Score-Analyse zwischen den beiden Studien gemacht wurde, weil es kein randomisierter Vergleich war, sondern man hat zwei Patientenkollektive miteinander verglichen. Dieser Vergleich hat sehr eindeutig ein Signal gegeben, dass die postoperative Gabe zusätzlich nötig ist, dass dadurch ein signifikanter Benefit entsteht, dass man postoperativ längerfristig den Checkpoint-Inhibitor gibt. Wie gesagt, das ist kein randomisierter Vergleich, aber es ist ein sehr deutliches Signal, und es ist genau das, was wir vorher vermutet haben.

Man kann eigentlich nur dazu sagen: Wir kennen eine ähnliche Situation mit der PACIFIC-Studie, wo nach einer definitiven Chemostrahlentherapie auch in kurativer Absicht ein Checkpoint-Inhibitor, nämlich in dem Fall das Durvalumab, dann für ein Jahr gegeben wurde. Diese Gabe des Checkpoint-Inhibitors sequenziell, also in Führungsstrichen „adjuvant“, hat zu einer erheblichen Verbesserung des Langzeitüberlebens geführt.

Lange Rede, kurzer Sinn: Das, was wir als Bauchgefühl vermutet haben, beginnt sich jetzt zum ersten Mal mit solchen Studienvergleichen zu bestätigen. Ich denke, wir liegen relativ richtig. Diese perioperative Therapie ist ein zusätzlicher Benefit im Vergleich zu der alleinigen präoperativen Therapie.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Eberhardt. – Ich eröffne die Fragerunde für weitere Fragen. Wer möchte?

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich habe mich gemeldet, ich weiß nicht, ob das übersehen worden ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Entschuldigung, Herr Professor Griesinger, das konnte ich hier bei mir nicht sehen. Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Es tut mir leid, ich war einige Minuten zu spät. – Ich würde gerne zwei Dinge sagen: Ich habe dem nichts hinzuzufügen, was die beiden Kollegen vorher gesagt haben. Aber ich möchte gerne noch eine Sache pointiert bringen: Die perioperative Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie für das Gesamtkollektiv ist mit einem OS-Vorteil belegt worden. Insofern ist das ganz klar der neue Standard in Deutschland für die perioperative Therapie.

Sie haben gefragt, wie wir mit neoadjuvant versus adjuvant vorgehen. Es gibt klare Daten, die belegen oder zumindest sehr stark suggerieren, dass die Immuntherapie in der Neoadjuvanz effektiver ist als in der Adjuvanz.

Der dritten Punkt, den ich gerne machen würde: Die Daten, die Herr Eberhardt gerade erwähnt hat, die CheckMate 816 versus der CheckMate 77T, die gestern in der Plenarsitzung beim WCLC gezeigt worden sind, haben klar gezeigt, dass Patienten von der adjuvanten Immuncheckpoint-Therapie profitieren. Der Benefit ist bei den Patienten am ausgeprägtesten, die keine PCR, also keine pathologisch komplette Remission erreichen. Das sind etwa 80 Prozent der Patienten, also ein großes Patientenkollektiv. Dies scheint ein tumorübergreifendes Thema zu sein, weil wir exakt dieselben Kurven auch beim Mammakarzinom haben. Insofern ist es eine Frage der adjuvanten Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie, die sowohl beim Lungenkarzinom als auch beim Mammakarzinom nachweisbar ist.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Griesinger. – Frau Hecker von MSD, Sie möchten etwas dazu sagen.

**Frau Hecker (MSD):** Ich möchte den Klinikern gerne etwas ergänzend hinzufügen und darauf hinweisen, dass wir mit Pembrolizumab nun erstmals im perioperativen Setting ein zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung haben. Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich somit um die perioperative und nicht rein neoadjuvante Behandlungssituation. Nivolumab auf Basis der CheckMate 816 ist rein für die neoadjuvante Therapie zugelassen. Aufgrund dessen ist es fraglich, ob Nivolumab für das vorliegende perioperative Anwendungsgebiet eine geeignete Vergleichstherapie darstellt. Für die Chemotherapien sehen wir im perioperativen Anwendungsgebiet weiterhin einen berechtigten Stellenwert im perioperativen Setting. Die Studie KEYNOTE 671 ist mit ihren klinisch relevanten Studienergebnissen daher für die Ableitung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation geeignet.

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

**Herr Sievers:** Ich habe eine Frage zu den Drittgenerationszytostatika. Wenn die Patienten für Nivolumab nicht infrage kommen, weil die PD-L1-Expression zu gering ist, also unter 1 Prozent, welche Drittgenerationszytostatika, welche Kombinationen sind dann vorrangig in der Neoadjuvanz einzusetzen? Was sind die häufigsten? Was sind die Kriterien, die angelegt werden? Das wäre die erste Frage. Die zweite Frage wäre: Welchen Stellenwert besitzt das Carboplatin in der Neoadjuvanz?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Wer möchte darauf antworten?

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

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Herr Griesinger, bitte.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich kann gerne darauf antworten. Die meisten Daten gibt es tatsächlich für die Taxane in der neoadjuvanten Therapie in Kombination mit – Herr Eberhard ist da – Cisplatin oder auch Carboplatin. Ein ganz wesentlicher Punkt ist für uns Behandler, dass die Patienten zur Operation kommen. Deshalb versuchen wir, den Patienten durch die neoadjuvante Therapie so wenig Toxizität wie möglich zuzufügen. Da ist das Cisplatin manchmal etwas problematischer, aber das soll jetzt nicht das Thema sein.

Die Studie ist mit Pemetrexed und Gemcitabine gemacht worden und hat extrem gute und gegenüber CheckMate 816 vergleichbare PCR-Raten und Remissionsraten gezeigt, sodass man sagen muss, prinzipiell kommen alle Drittgenerationszytostatika in der Neoadjuvanz infrage. Das hat diese Studie sehr schön gezeigt. Ich denke, der präferierte Standard bei vielen ist das Taxan, weil es die höchsten Remissionsraten macht, aber wie gesagt, die Studie zeigt ein etwas anderes Bild.

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

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich kann das nur bestätigen. Das ist eine Situation, in der man Toxizität gegen Effektivität abwägen muss. Das wird bei dem individuellen Patienten entschieden, sodass es Patienten gibt, denen man Cisplatin geben wird, aber es gibt auch Patienten, denen man besser eine Kombination mit Carboplatin gibt, weil die Compliance dann vielleicht besser ist, wie es Herr Griesinger gesagt hat. Das ist eine sehr individuelle Entscheidung. Das ändert nichts an der Tatsache, dass wir manchmal versuchen, eine taxanbasierte Therapie zu machen, aber auch das ist manchmal schwierig, siehe zum Beispiel Diabetiker. Da wäre es sehr schwierig, eine taxanbasierte Therapie zu machen. Da sind zum Beispiel Pemetrexed und Gemcitabin die besseren Kombinationsfaktoren. Also es ist eine individualisierte Entscheidung.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Dr. Eberhardt. – Herr Sievers, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Herr Sievers:** Ja, die Frage ist damit beantwortet. Ich hätte noch eine weitere Frage.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Gern.

**Herr Sievers:** Die nächste Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Studie wurden nur Patienten eingeschlossen, die primär resektabel waren. Unsere Frage geht dahin, wie der hohe Anteil an Patienten zu erklären ist, die im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext keine erfolgreiche R0-Resektion erhalten haben.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Wer möchte das von MSD beantworten? – Herr Funk, bitte.

**Herr Funk (MSD):** Es geht um knapp 20 Prozent Patienten im Pembrolizumab-Arm, 18 Prozent im Placeboarm, 20 Prozent der Patienten, die keine Operation erhalten haben. Diese entsprechen dem Anteilswert, der in anderen perioperativen und neoadjuvanten Studien beobachtet wird und auch der historischen Erfahrung bei der Induktionsbehandlung des NSCLC entspricht. Hierbei spielen verschiedene Faktoren eine Rolle, wie zum Beispiel die Beurteilung der Resektabilität anhand der Bildgebung, Progress unter der neoadjuvanten Therapie, Nebenwirkungen und Patientenentscheidungen. Die Sicherstellung der Resektabilität wurde gemäß Studienprotokoll im Tumorboard getroffen, und somit sind alle Patienten in der Studie auch als resektabel eingestuft worden.

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

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Sie haben die Frage angesprochen, warum es Unterschiede zur deutschen Versorgungssituation gibt. Das haben wir uns bei vielen anderen klinischen weltweiten Studien auch gefragt und vor allen Dingen bei vielen amerikanischen Studien oder Studien, die vor allen Dingen im amerikanischen Kontext stattgefunden haben.

Das, was wir in Deutschland manchmal vielleicht unter- oder überschätzen, ist – sonst meckere ich immer gerne –, die deutschen Thoraxchirurgen sind tatsächlich noch eine Nummer besser als viele Thoraxchirurgen zum Beispiel in Nordamerika. Das war mir auch nicht so klar, das habe ich im Laufe der letzten 20 Jahre lernen müssen. Die Situation ist an vielen Thorax-onkologischen Zentren weltweit so, dass die Thoraxchirurgie nicht so, ich würde sagen, akribisch und vernünftig gemacht wird wie in Deutschland. Ausnahmsweise muss ich den deutschen Kontext einmal sehr loben. Der entspricht ungefähr vielleicht vergleichbar dem japanischen Kontext. Es gibt weltweit Unterschiede, die in solche Studien hineinkommen. Das ist leider so.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön. Es ist eine gute Nachricht, wenn wir in Deutschland besser sind als anderswo. – Herr Professor Griesinger.

**Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO):** Ich möchte das gerne bestätigen. Wir haben eine Umfrage bei den thoraxchirurgischen Zentren sowohl in Deutschland als auch in Österreich gemacht. Da muss man die Österreicher auch loben. Die haben uns bestätigt, dass die Rate der Patienten, die nach neoadjuvanter Chemoimmuntherapie zur Operation gekommen ist, deutlich höher ist. Wir haben kaum einen Patienten verloren. Ich kann für mein Zentrum zum Beispiel sagen, wir haben nicht an dieser Studie teilgenommen, aber an der mit Atezolizumab, die noch nicht veröffentlicht ist. Ein einziger Patient ist nicht zur Operation gekommen, weil er unter laufender Therapie einen Herzinfarkt hatte und es während Corona nicht schnell genug zum Krankenhaus geschafft hat, was, glaube ich, eine nicht mit der Therapie assoziierte Nebenwirkung gewesen ist. Insofern kann ich das eigentlich nur so bestätigen.

Man hat eine Umfrage zwischen Thoraxchirurgen gemacht, was sie als resektabel bezeichnen. Man muss sagen, da ist der eine oder andere Thoraxchirurg ein wenig aggressiver und sagt, das bekomme ich schon hin, und dann funktioniert es doch nicht. Dann gibt es andere Thoraxchirurgen, die vielleicht etwas konservativer sind, und bei denen kommen die Patienten nicht in die Studie hinein. Insofern muss man, glaube ich, bei solchen Konzepten, auch wenn gesagt wird, es ist ein primär resektables Konzept, immer damit rechnen, dass es nicht alle Patienten zur Operation schaffen. Die Rate der Patienten, die es in Deutschland zur Operation



schaffen, scheint höher zu sein als in der Gesamtstudie. Das ist aber eine Frage der Auswahl der Patienten und nicht der therapeutischen Modalität.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Griesinger, für diese Klarstellung. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Pitura, bitte.

**Frau Pitura:** Ich wollte eine Nachfrage zu dem gerade Besprochenen stellen, nämlich dem Stellenwert der im Vergleichsarm der Studie eingesetzten systemischen Vergleichstherapien, also Cisplatin mit Gemcitabin und Cisplatin mit Pemetrexed. Sie haben gerade gesagt, dass das eine sehr patientenindividuelle Entscheidung ist, wie man das Drittgenerationszytostatikum auswählt und dass man bei Diabetikern eher keine taxanbasierte Therapie wählen könnte. Können Sie das genauer ausführen und ob es weitere Kriterien gibt, wonach Sie in der Versorgung entscheiden, welches Drittgenerationszytostatikum Sie verwenden? Wir haben bei Nivolumab über das Thema gesprochen. Da haben Sie uns mitgeteilt, dass es Patienten gäbe, die die Haare nicht verlieren wollen. Da würde man dann präferenziell eher Pemetrexed, Gemcitabin verwenden als ein Taxan. Können Sie dazu weiter ausführen, bitte?

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Pitura. – Herr Eberhardt, bitte.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Sie haben absolut recht. Es gibt viele Frauen, die in so einer Situation sagen, sie wollen auf keinen Fall die Haare verlieren. Das sind tatsächlich die Frauen, meistens nicht die Männer. Darüber kann man sich im Einzelfall nur schwierig hinwegsetzen. Damit muss man in der Diskussion klarkommen. Es ist tatsächlich so, dass es schwierig ist, die Taxane einzusetzen. Aber es sind meistens doch, würde ich sagen, die Komorbiditäten, die einen dazu bringen. Ich selbst bin ein absoluter Fan der Taxane. Ich mache im Wesentlichen in vielen Situationen Cisplatin/Taxol, auch in Kombination mit Immuntherapie. Aber es gibt Situationen, in denen, Taxane schwierig sind, beispielsweise wenn vorher Polyneuropathien bestehen. Wenn man dann Platin und Taxan oder Cisplatin und Taxan nimmt, dann wird die Polyneuropathie extrem schwierig.

Dann das mit dem Diabetes: Wir reden hier über die älteren Patienten. Es ist zunehmend so, dass wir diabetische Patienten oder Patienten mit einem Typ-2- oder sogar einem Typ-1-Diabetes haben, die schon über mehrere Jahre Insulin spritzen, also schon eine Untergrundpolyneuropathie haben. Das ist mittlerweile eine extrem individualisierte Entscheidungsfindung. Wir können froh sein, dass wir solche Daten haben, wo wir Carboplatin und Pemetrexed oder Carboplatin und Gemcitabin im Rahmen so einer Studie eingesetzt hatten, damit man sieht, dass die Effektivität in Kombination mit einer Immuntherapie doch erblich ist. Ich will damit nur sagen, für uns ist es wichtig, dass wir ein größeres Spektrum der Möglichkeiten haben. Ich kann voll unterstützen, was Herr Griesinger gesagt hat, dass im Grunde alle neuen Drittgenerationszytostatika in der Kombination machbar sind und uns helfen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Eberhardt. – Gibt es dazu eine Ergänzung? – Das ist nicht der Fall. Frau Hecker, Sie haben sich gemeldet.

**Frau Hecker (MSD):** Ich möchte eine kurze Ergänzung zu meinen Vorrednern anführen. Ich glaube, es ist wichtig zu sagen, zumindest aus unserem Wissen, dass es keine klare Evidenz beispielsweise im Sinne eines Head-to-Head-Vergleichs gibt, die die Präferenz eines oder ausgewählter Chemotherapeutika zeigt. Ich glaube, wichtig ist auch, dass es sich allesamt um etablierte Chemotherapeutika handelt, die sich in der klinischen Anwendung bewährt haben und seit Jahren routinemäßig zum Einsatz kommen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke schön, Frau Hecker. – Gibt es weitere Fragen. Das scheint nicht der Fall zu sein. Keine weiteren Fragen. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte dieser Anhörung abschließend zusammenzufassen. Bitte schön, Frau Frénoy.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank. Ich werde noch einmal auf drei Schwerpunkte unserer Diskussion eingehen: zuerst zum Thema zVT: Wir haben besprochen, welche die richtige zVT

in diesem Anwendungsgebiet ist. Es handelt sich, wie wir besprochen haben, um die perioperative Behandlung der frühen Stadien des NSCLC. Diese perioperative Behandlung ist nicht mit einer rein neoadjuvanten oder rein adjuvanten Behandlungssituation zu vergleichen. Mit Pembrolizumab steht erstmals ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung. Deshalb haben wir gehört, dass Nivolumab nicht als alleinige zVT in diesem neuen und erstmals zugelassenen Anwendungsgebiet stehen kann. Somit sind unserer Ansicht nach die Studienkomparatoren, die wir in unserer Studie angewendet haben, adäquat, und damit sind die Studienergebnisse der Studie KEYNOTE 671 relevant.

Zu der Studie und zu der Evidenzlage, die für eine evidenzbasierte Nutzenbewertung zur Verfügung steht: Wir haben die Situation, dass unsere Daten vom IQWiG nicht bewertet wurden. Allerdings haben wir in der Anhörung heute besprochen, dass die Daten, die erstellt wurden, und die Studie eigentlich den deutschen Versorgungskontext sehr gut widerspiegeln. Wir haben am Anfang erwähnt, unsere Studie KEYNOTE 671 erhebt Daten aus 14 deutschen Zentren. Es sind insgesamt in unserer Studie mehr als 7 Prozent deutsche Patientinnen und Patienten. Diese Daten sind relevant für Deutschland. Unserer Ansicht nach sollten sie auf jeden Fall für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Zu den Studienergebnissen an sich: Wir haben heute frisch aus San Diego gehört, dass diese perioperative Behandlungssituation als sehr positiv eingestuft wird und für die Patienten sehr positive neue Daten zur Verfügung stehen. Unsere Studie KEYNOTE 671 ist eine sehr robuste und qualitativ hochwertige Studie, randomisiert, doppelt verblindet mit 800 Patientinnen und Patienten. Sie demonstriert, was wir aus San Diego gehört haben, dass Patientinnen und Patienten von dieser perioperativen Behandlung deutlich profitieren. Unsere Daten zeigen eine Verringerung des Sterberisikos um 28 Prozent und eine Reduktion des Risikos für Progress um 41 Prozent.

Nach dieser Diskussion heute sind wir zuversichtlich, dass der G-BA nun diese Daten der KEYNOTE 671 bewerten wird und in seinem Beschluss bewerten wird. Wir bedanken uns herzlich bei allen Teilnehmern für zwei aufregende Diskussionen für uns heute bei MSD und wünschen dem Unterausschuss weiterhin einen guten Tag und interessante Anhörungen. – Vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank dafür. Wir werden das, was wir heute gehört haben, noch einmal ausführlich erörtern und bewerten und im Unterausschuss Arzneimittel zu einem entsprechenden Ergebnis kommen. Ich darf die Anhörung für heute schließen, wünsche Ihnen einen schönen Resttag und eine schöne Woche. Bis demnächst. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:36 Uhr