

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Pembrolizumab (D- 1108)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 10. Februar 2025  
von 13:15 Uhr bis 13:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Gerstner

Frau Gau

Hr. Dr. Strueß

Frau Frénoy

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**

Frau Dr. Michel

Fr. Stahl

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Tesch

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V.**:

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Herr Bussiliat



Beginn der Anhörung: 13:15 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel! Nach der Mittagspause fahren wir fort mit den Anhörungen. Es geht jetzt wieder um Pembrolizumab; das hatten wir eben schon einmal in Kombination. Jetzt geht es um Pembrolizumab zur neoadjuvanten oder adjuvanten Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder frühen triple-negativen Mammakarzinoms. Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 20.12.2024 und natürlich das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben Stellungnahmen vom pU, also von MSD Sharp & Dohme, sowie als weiterem pharmazeutischen Unternehmer von Daiichi Sankyo Deutschland, von den Fachgesellschaften – der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinischer Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie e.V. (AGO) – und vom Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder Wortprotokoll führen. Für MSD Sharp & Dohme sind anwesend Frau Dr. Gerstner, Frau Gau, Herr Dr. Strueß und wieder Frau Frénoy; sie war eben schon da. Ich sehe Herrn Professor Dr. Wörmann; auch er war eben schon da. Herrn Professor Dr. Tesch sehe ich auch; er hat im Augenblick leider keinen Ton. Herr Professor Dr. Schmidt? – Fragezeichen. Frau Professor Dr. Lüftner ist da. Von Daiichi sind Frau Dr. Michel sowie Frau Stahl zugeschaltet. Außerdem ist Herr Bussiliat vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller anwesend.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, kurz einzuführen. Danach steigen wir in die Frage- und Antwort-Runde ein. Wer macht das für MSD? – Frau Frénoy, Sie haben das Wort. Bitte.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank, Professor Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir an dieser Stelle kurz auf unsere Sicht der Dinge eingehen dürfen. Wir möchten uns kurz als Team vorstellen. Frau Dr. Gerstner, gegenüber von mir, ist im Bereich Market Access tätig. Herr Dr. Strueß kommt aus dem Bereich Medical Affairs, und Frau Gau ist Statistikerin im Bereich HTA bei uns in der Firma. Ich bin Edith Frénoy und koordineiere heute unser Team.

Es handelt sich im heutigen Verfahren um eine Neubewertung nach Fristablauf. Wir freuen uns sehr, den Beschluss mit Zusatznutzen, der 2022 erteilt wurde, mit signifikanten Daten zum Gesamtüberleben bekräftigen zu können. In diesem Eingangsstatement möchte ich das triple-negative Mammakarzinom oder TNBC zuerst kurz einordnen. Anschließend werde ich auf die Daten der Studie KEYNOTE 522 eingehen.

Zum TNBC. Etwa jede achte Frau erkrankt im Laufe ihres Lebens am allgemeinen Brustkrebs. Bei nur einem kleinen Teil davon, etwa 10 bis 20 Prozent, handelt es sich um TNBC. Beim TNBC weisen die Tumorzellen keine Östrogen- oder Progesteronrezeptoren sowie kein HER2-Protein auf, was die Therapiemöglichkeiten einschränkt. Darüber hinaus ist TNBC charakterisiert durch einen äußerst aggressiven Verlauf und hat ein höheres Risiko für Metastasen, auch schon in den frühen Stadien der Krankheit. Was hier zu betonen ist: Metastasen bedeuten grundsätzlich ein Todesurteil für die Patientinnen. TNBC-Patientinnen sind oft junge Patientinnen, die mitten im Leben stehen. Tatsächlich finden sich die Hälfte der Neudiagnosen bei Patientinnen unter 50 Jahren. Somit sind auch die gesellschaftlichen Auswirkungen dieser Krankheit sehr hoch.

Wir freuen uns, dass die neue Analyse der Studie KEYNOTE 522 den Wert von Pembrolizumab für das Gesamtüberleben dieser Patientinnen zeigt. Pembrolizumab hat sich seit mehr als zwei Jahren als Therapiestandard in diesem Anwendungsgebiet bewährt; denn die Daten sind eindeutig.

So komme ich zum zweiten Punkt dieser Einleitung, den Ergebnissen der Studie KEYNOTE 522 und dem neuen Datenschnitt. Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Hazard Ratio von 0,66. Das bedeutet konkret: Eine von drei Frauen, die sonst verstorben wäre, überlebt dank Pembrolizumab. Für das ereignisfreie Überleben bestätigt sich der statistisch signifikante Unterschied zum Vorteil von Pembrolizumab aus der Erstbewertung. Für beide Endpunkte wurde sowohl vom IQWiG als auch von uns, MSD, ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Darüber hinaus ist und bleibt Pembrolizumab ein bekanntes und verträgliches Medikament.

Es ist auch wichtig, hier zu betonen, dass die Daten der KEYNOTE 522 den deutschen Versorgungskontext korrekt abbilden. Die Vergleichstherapie wurde in der KEYNOTE 522 richtig umgesetzt; denn es gibt keine vergleichbare Alternative.

In Anbetracht dieser neuen, überzeugenden Daten zum Gesamtüberleben sind wir erstaunt darüber, dass das IQWiG in seiner Nutzenbewertung in der Gesamtschau zum gleichen Schluss kommt wie 2022. Man muss bedenken: Wenn diese Patientinnen ein Rezidiv entwickeln, dann versterben sie innerhalb weniger Jahre an der Erkrankung. Die Studie KEYNOTE 522 zeigt, dass sie durch Pembrolizumab eine wesentlich höhere Chance auf Heilung bekommen. Die Patientinnen, ihre Familien und die Gesellschaft haben viel zu gewinnen. Die Daten zeigen eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens und somit in der Gesamtschau ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen von Pembrolizumab.

Wir freuen uns nun auf die Diskussion mit dem Unterausschuss. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Frénoy, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker und adressiert so auch einen der wesentlichen Punkte in der Nutzenbewertung des IQWiG. Wir haben ja gesehen, dass in der KEYNOTE 522 in der neoadjuvanten Therapiesituation „nur“ – in Anführungszeichen – das Chemotherapieschema Paclitaxel in Kombination mit Carbo, gefolgt von Doxorubicin oder Epirubicin und Cyclophosphamid eingesetzt wurde.

Könnten Sie bitte erläutern, ob bzw. inwieweit dieses Therapieschema für alle Patientinnen und Patienten gleichermaßen geeignet ist und nach welchen Kriterien in der vorliegenden Therapiesituation die Therapieentscheidung für ein konkretes Chemotherapieschema getroffen wird? Das müssen wir, glaube ich, zuerst einmal ergründen, bevor wir dann in die Ergebnisanalyse kommen.

Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Wörmann hat sich als Erstes gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann vielleicht ganz kurz die generelle Linie dazu aufzeigen. Es geht ja auch in der Diskussion mit Ihnen seit mehreren Jahren um die neoadjuvante Therapie und um die Frage: Ist es sinnvoll, mit Chemotherapie anzufangen? Da gibt es grundsätzlich zwei Ansätze. Der eine Ansatz ist, dass man nach einer neoadjuvanten Therapie besser brusterhaltend behandeln kann.

Der zweite, jetzige Ansatz ist, dass wir nach der neoadjuvanten Therapie das Ausmaß der pathologischen Remission nutzen, um die Therapie danach zu steuern. Dafür ist das Schema da, das wir jetzt hier aufgeführt und auch unterstützt haben.

Ich formuliere es mal ein bisschen platt: Ob ein bisschen Chemotherapie irgendwelcher Art wirklich genau dieselbe Sicherheit für die nähere Therapiesteuerung gibt, ist völlig unklar. Deswegen haben wir uns ein bisschen plakativ ausgedrückt und gesagt: Entweder man macht es richtig – und das ist so, wie es hier steht – oder man muss darüber diskutieren, ob man es überhaupt macht oder ob man bei dem bleibt, was man bisher gemacht hat: Man operiert, weil die Frau zum Beispiel 90 Jahre alt ist, und schaut dann, was man später noch machen kann.

Deswegen haben wir uns da relativ prononciert ausgedrückt und gesagt, dass diese Subgruppenbildung uns dann schwierig erscheint oder der dann entstehende Arm für diese Chemotherapie nicht geeignet, schlecht definiert wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt sehe ich Herrn Tesch nicht – Hans Tesch, wenn du dabei bist, dann bitte irgendwie melden! –; aber ich sehe Frau Lüftner. Könnten Sie noch ein paar Takte dazu sagen?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich kann das nur unterstützen. Es gibt einfach keine relevante Alternative für die Patientinnen, über die wir hier sprechen. Das sind Hochrisikopatientinnen. Wir müssen es neoadjuvant geben, weil wir keine Zeit verlieren wollen und weil wir das Ansprechen sehen wollen.

Wenn ich Ihre Frage zu alternativen Chemotherapien richtig verstehe, wäre das zum Beispiel eine Anthrazyklin-freie Chemotherapie. Doch das wollen wir ja nicht. Wir wollen nicht Anthrazyklin-frei arbeiten. Der einzige Fall, bei dem ich mir vorstellen könnte, Anthrazyklin-frei zu arbeiten, ist, wenn man vielleicht vorher schon Anthrazykline gegeben hat, weil wir eine Sequenz von zwei Mammakarzinomen haben, also metachron hintereinander. Aber es gibt im Prinzip nur ein Schema, und das wollen wir auch unbedingt einsetzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lüftner. – Ich sehe jetzt, dass Herr Tesch wieder auf der Liste erscheint; aber ich weiß nicht, ob er uns hört. Herr Professor Tesch, hören Sie uns? – Offenbar nicht. Dann habe ich Frau Müller mit einer Nachfrage.

**Frau Müller:** Danke. – Sie haben eben schon ausgeführt, Frau Professor Lüftner, Herr Professor Wörmann, dass dies eigentlich für die Patienten, bei denen man überhaupt noch eine sehr aggressive Therapie macht, die man also neoadjuvant behandelt, sozusagen das Standardschema sei. Sie, Frau Lüftner, haben sich gerade zu den Anthrazyklinen geäußert. Man würde diese wegen der Kardiotoxizität in anderen Situationen durchaus in Betracht ziehen, aber in diesem Kollektiv, das zum großen Teil sehr jung ist, nicht anwenden.

Jetzt habe ich noch eine Frage, weil das ja auch Thema war: In dem Therapieschema wird im Vergleichsarm ja auch Carboplatin eingesetzt. Ist das ebenfalls der Standard beim Triple Negative Breast Cancer mit hohem Rezidivrisiko, worum es sich hier ja handelt? Oder gibt es in der Praxis einen relevanten Anteil, wo Sie auf Platin verzichten würden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Erkenntnisse der letzten zehn Jahre waren auch, dass Platin beim triple-negativen Mammakarzinom besonders wirksam ist, anders als bei anderen Entitäten des Mammakarzinoms, wo die Wirksamkeit geringer ist. Deswegen ist das in die Erstlinie hineingerutscht, und deswegen ist das der Standard.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Lüftner?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich habe eigentlich nichts zu ergänzen. Es gibt eine negative Studie, muss man sagen; aber es gibt mittlerweile eine ganze Vielzahl von positiven Studien. Ich erlaube es mir, jetzt mal aus dem Nähkästchen zu plaudern – die AGO wird mich schon nicht verhauen –: Auch in dem am 8. März neu vorzustellenden Update der AGO-Guidelines ist es wieder genauso hoch positioniert worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lüftner. – Frau Müller, Frage beantwortet? Oder gibt es eine Nachfrage?

**Frau Müller:** Vielen Dank. – Ja, die Frage ist sehr klar beantwortet. Noch eine kleine letzte Frage, bloß der Vollständigkeit halber: Wir hatten hier sechs Optionen in der Therapie nach ärztlicher Maßgabe genannt, von denen fünf in der Studie angeboten wurden. Das Einzige, was in der Studie nicht angeboten wurde, war das alternative Taxan Docetaxel; da war Paclitaxel der Standard. Beim Anthrazyklin gab es ja die Wahlmöglichkeit zwischen Epirubicin

oder Doxorubicin, beim Taxan nicht. Sehen Sie hier irgendeine Unsicherheit, die sich daraus ergeben würde?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** In der frühen Therapiesituation mögen wir das Docetaxel schon lange nicht mehr, weil es einfach deutlich schlechter vertragen wird und auch mit der Begleitmedikation einen Tick schwieriger zu führen ist. Wir haben versucht, das Taxotere so früh wie möglich loszuwerden, und eigentlich wird es in der frühen Therapiesituation überhaupt nicht mehr eingesetzt. Das möchte man den Patientinnen ersparen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Frau Müller, Frage beantwortet?

**Frau Müller:** Vielen Dank, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann habe ich Frau Johner vom IQWiG.

**Frau Johner:** Vielen Dank. – Bevor ich zu meinen Fragen komme, würde ich gern noch auf einen Aspekt aus dem Eingangsstatement des pharmazeutischen Unternehmers replizieren. Sie hatten dort konkret die IQWiG-Bewertung genannt. Hier möchte ich korrigieren, dass wir in unserer Erstbewertung sehr wohl zu einem anderen Ergebnis gekommen sind: Wir haben dort in der Bewertung von Pembrolizumab nämlich keinen Zusatznutzen abgeleitet.

Sie beschrieben auch, dass zwischen den beträchtlichen Vorteilen, die sich tatsächlich im Gesamtüberleben und auch bei den Rezidiven gezeigt haben, und den deutlichen Nachteilen bei den Nebenwirkungen abgewogen werden muss. Ich möchte an dieser Stelle gern ergänzen, dass wir keinerlei Aussage zu den Patienten-berichteten Endpunkten treffen können. Wir können also die Frage nicht beantworten, welche Auswirkungen die Nachteile, die wir hier bei den Nebenwirkungen sehen, zum Beispiel auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen haben. Der Grund, warum wir hierfür keine verwertbaren Daten haben, liegt maßgeblich darin, wie die PRO-Erhebung in der Studie geplant war.

Ich möchte hier ganz explizit auf zwei Punkte eingehen. Zum einen sollten entsprechend der Studienplanung im Zeitraum zwischen der neoadjuvanten Behandlung und der adjuvanten Behandlung per se keine Patienten-berichteten Endpunkte erhoben werden. Zum anderen endete die PRO-Erhebung unmittelbar nach Therapieabbruch, was aufgrund des Studiendesigns zu einem hohen Anteil fehlender Werte zur Baseline für die adjuvante Therapiephase führte. Aus unserer Sicht wurde hier tatsächlich eine Chance vertan, was die Erfassung der Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Patientinnen angeht.

Jetzt aber zu meiner Frage, die sich tatsächlich auch noch einmal auf die Chemotherapie, die in der Studie eingesetzt wurde, bezieht. Wir haben jetzt schon gehört, dass gerade die Vierfachchemotherapie der Standard in der Indikation ist. Insofern wollte ich hier doch noch einmal bei den Klinikern nachfragen: Im EPAR wurde ja ganz explizit diskutiert, dass die Ergänzung des Taxan- und Anthrazyklin-basierten Regimes um Carboplatin lediglich eine Option ist. Auch in dem kürzlich erschienenen Editorial von Burstein zur Publikation der aktuellen Ergebnisse der Studie KEYNOTE wird dieser Vierfachansatz als „maximaler Therapieansatz“ bezeichnet.

Wie ordnen Sie diese Aussagen vor dem Hintergrund Ihrer Aussage ein, dass es sich bei dieser Vierfachchemotherapie international um den Standard handelt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer von den Klinikern möchte beginnen? – Herr Wörmann, Sie sehe ich. Ich sehe jetzt auch Herrn Tesch wieder und auch Frau Lüftner. – Fangen wir mit Herrn Wörmann an.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann das kurz für uns beantworten. Wir haben ja versucht, hier einen relativ breiten Konsens zu finden. Ich habe die Kollegen aufgelistet, die an unserer Stellungnahme beteiligt waren. Dann waren wir uns einig, dass das für uns jetzt der Standard ist. Frau Lüftner hat schon zitiert: Die AGO gibt hier den Takt mit vor, indem sie einmal jährlich diese Aktualisierung macht.

Ich bin jetzt nicht ganz sicher, worauf Sie hinauswollen. Würden Sie denken, dass eine weniger aggressive Chemotherapie richtiger wäre?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Johner.

**Frau Johner:** Tatsächlich frage ich nur ganz offen, um es einzuordnen, zumal wir ja auch diese beiden Fragen aufgeworfen haben. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass Sie davon ausgehen, dass der Anteil der Patientinnen, die für diese in der Studie eingesetzte Chemotherapie nicht geeignet sind, gering ist. Wir würden, um das einzuordnen, gern eine Größenordnung sehen bzw. erfahren, wie der aktuelle Versorgungsalltag aussieht.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dann würde ich noch einmal das replizieren, was ich am Anfang gesagt hatte. Ich glaube, es geht um die Grundentscheidung, ob das Konzept für die jeweilige Patientin passt. Wenn man sich entscheidet, den hohen kurativen Anspruch, der heute möglich ist, anzusetzen, dann ist der nach unserer Meinung derzeit Platin-haltig, was die Chemotherapie angeht, und Immuncheckpoint-Inhibitor-haltig, was die neoadjuvante und vor allem die adjuvante Therapie angeht.

Wir hatten in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen – ich sage es mal böse –: Es ist hübsch, wenn die mittlere Überlebensdauer besser ist; aber darum allein geht es nicht. Hier geht es um die Rate der Langzeitüberlebenden. Es geht darum, dass mehr Patientinnen wirklich als geheilt gelten dürfen. Wir hatten davor schon in Bezug auf das Event-free Survival gesehen, dass das Plateau deutlich höher ist und wohl auch nachhaltig zu sein scheint. In der jetzigen Analyse sehen wir auch eine erhöhte Rate im Langzeitüberleben; die endgültige Analyse ist ja für die zweite Jahreshälfte geplant.

Aber das ist die Rationale, warum wir uns so klar positioniert haben. Bei dieser Gruppe von Patientinnen geht es am Anfang mit der Patientin um die Entscheidung: Gehen wir auf die hohe Heilungsrate? Das schließt dann mit ein, eine Platin-haltige Chemotherapie zu verwenden. Das heißt, die Entscheidung findet am Anfang mit der Patientin statt, und dann bleiben nicht mehr viele übrig. Oder man entscheidet sich eben gegen ein neoadjuvantes Konzept, aber dann ist auch Pembrolizumab nicht in der Diskussion, sondern dann ist es ein anderes Therapiekonzept. – War das jetzt zu abgehoben, Frau Johner? Entschuldigung.

**Frau Johner:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Lüftner, dann Herr Tesch – er ist ja jetzt auch da –, anschließend Frau Gau und dann Frau Müller. – Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich kann Herrn Wörmann nur zutiefst beipflichten. Wenn die Frage ist: Was addiert Platin an Tox, dann muss man sagen: Wer ein Anthrazyklin-/ Taxan-haltiges Chemotherapieschema aus einer Dreifachtherapie toleriert, der toleriert auch noch das Platin on top. Und hier geht es wirklich um die Wurst; denn diese Patientinnen rezidivieren früh, hochsymptomatisch, sind häufig jung, und, mit Verlaub – das hat der pharmazeutische Hersteller gerade gesagt –, sie sterben einem wie die Fliegen unter den Händen weg. Das ist ganz furchtbar.

Das heißt, man muss schon einen verdammt guten Grund haben, einer Patientin kein Carboplatin zu geben. Wenn jemand Anthrazykline und Taxane packt, dann packt er auch noch das Platin obendrauf. Also, mir fällt wirklich kein Grund ein, warum das nicht gehen sollte – und in dem Fall auch muss. Denn man hat genau eine Chance, die Patientin zu retten, und dann nicht mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Tesch, haben Sie noch Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO):** Ich kann dem nur zustimmen. Es ist in der Praxis wie in der Klinik: Diese Patientinnen haben einen sehr, sehr aggressiven Verlauf und brauchen die optimale Therapie. Man prüft natürlich sequenziell, in der Vergangenheit wie auch heute, welche Therapie die optimale ist. Platin hat in mehreren internationalen Studien gezeigt, dass es einen Stellenwert hat und das progressionsfreie Überleben verbessert. Aber ein Gesamtüberleben kam erst durch Pembrolizumab zustande.

Es gibt keine Daten ohne Platin in der randomisierten Form. So gesehen ist eine Deeskalation für die meisten Patientinnen sicher derzeit nicht führend, und es kann derzeit auch nicht beantwortet werden, ob sie einen Stellenwert hat. Die meisten Patientinnen profitieren von dieser Kombination.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Hans Tesch. – Dann habe ich jetzt Frau Gau von MSD.

**Frau Gau (MSD):** Ich wollte kurz auf die Kritik zu den Patienten-berichteten Endpunkten eingehen. In der Erstbewertung hat das IQWiG die Patienten-berichteten Endpunkte noch im Addendum bewertet und keine Fazit-relevanten Effekte gesehen. Wir hören Ihre Kritik zum diesmaligen Verfahren, sehen aber auch, dass Sie zum selben Schluss kommen wie wir: Es ist kein Zusatznutzen belegt. Das ist aus unserer Sicht ein Erfolg in dieser Klientel.

Wir haben gehört: Die Patientinnen bekommen eine heftige Chemotherapie, sie bekommen im Interventionsarm noch Pembrolizumab obendrauf – und wir sehen keine relevanten Unterschiede in der Lebensqualität. Aber wir sehen, dass ein Drittel der Todesfälle verhindert wird. Wir finden, dass das ein sehr gutes Ergebnis für diese Patientinnen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Gau. – Frau Müller, KBV.

**Frau Müller:** Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage bezieht sich auf die PROs, die ja perioperativ nicht erhoben wurden, geplant in der Studie. In der zweiten Frage geht es um den Komparator-Arm. Womit soll ich anfangen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann beginnen Sie mit dem letzten Punkt. Dann besprechen wir die PROs später.

**Frau Müller:** Gut. – Im letzten Punkt geht es um die zVT. Dazu haben wir lange hin und her diskutiert. Frau Johner vom IQWiG hat auf den EPAR verwiesen, wo gesagt wurde, Carboplatin sei *eine* Option. Damals hatte das, denke ich, auch noch einen etwas anderen Stellenwert.

Dieser EPAR ist ja schon ein bisschen älter. Die Erstbewertung war im April, also stammt er von Anfang 2022 oder Ende 2021. Jetzt ist meine letzte Frage zur zVT an die Fachgesellschaften: Ist der Stellenwert von Carboplatin in diesem Anwendungsgebiet mit hohem Rezidivrisiko in den letzten Jahren gestiegen?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe so schnell nicht alle Empfehlungen der letzten Jahre durchgeschaut. Wir haben, glaube ich, vor über zwölf Jahren angefangen. Da haben wir Platin noch nicht komplett aufgeführt. Jetzt ist es ein Standard.

Wenn es ganz wichtig wäre, könnten wir die Leitlinien noch einmal kurz durchgehen und diese Information nachreichen. Aber die Erkenntnis, dass Platin zum Standard bei triple-negativem Mammakarzinom wurde, hat sich erst in den letzten zehn Jahren so etabliert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Das sehen die beiden anderen auch so? – Ich sehe ein „Daumen hoch“ von Frau Lüftner und ein „Ja“ von Herrn Tesch. – Frau Müller?

**Frau Müller:** Ja, das ist dann natürlich etwas länger her als 2022. Wir hatten es ja eben schon: Manchmal ist es vielleicht nicht so einfach herauszufinden bzw. zu erklären, warum etwas wie entschieden wurde.

Ich habe jetzt noch eine Frage zu den PROs – das wollte ich ohnehin fragen –: Das IQWiG hatte ja angemerkt, dass diese nicht durchgehend erhoben wurden. Sie als pU haben jetzt dazu ausgeführt, dass die PROs in der ersten Bewertung noch herangezogen worden seien. Die Zeit zwischen neoadjuvanter und adjuvanter Therapiephase ist ja die perioperative Phase, also davor und danach. Gab es einen Grund für diese Entscheidung – das geht jetzt an MSD –, die PROs in der Zeit nicht zu erheben?

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

**Frau Gau (MSD):** Was tatsächlich zu der Entscheidung geführt hat, zwischen den Therapiephasen keine Erhebungen durchzuführen, ist mir – und ich glaube, auch uns – nicht bekannt. Was ich aber gerne ergänzen würde, ist, dass Patientinnen alle ins Follow-up gegangen sind, das heißt, auch wenn eine Patientin die Therapie frühzeitig beendet hat, wurde sie dennoch im Follow-up weiterbeobachtet. Wir sehen hier sehr niedrige Rücklaufquoten.

Wir sehen auch das Argument vom IQWiG, dass dann die Beobachtungszeiträume stark unterschiedlich werden und wir Patientinnen zu einem Zeitpunkt dem Follow-up zurechnen, der patientenindividuell sehr unterschiedlich sein kann; denn wenn eine Patientin die adjuvante Phase nicht durchläuft, ist sie entsprechend früher im Long-Term-Follow-up.

Aber wenn man sich das optisch anschaut: Man sieht kaum einen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Das ist neben allen Zahlen ja schon ein Erfolg an sich.

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

**Frau Müller:** Ja, schade, dass Sie das nicht wissen. Ich dachte, es hätte vielleicht irgendeine Ratio.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein.

**Frau Müller:** Ich hätte mir vorstellen können, dass es da einen Grund gibt. Denn eine so große OP ist ohnehin belastend, und die findet ja nun definitiv in beiden Armen statt. Aber anscheinend konnten Sie dies jetzt nicht rekonstruieren. Dann belassen wir es dabei. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich Frau Johner vom IQWiG.

**Frau Johner:** Ich wollte mich jetzt auch noch einmal zu den PRO-Daten positionieren. An verschiedenen Stellen wurde gesagt, wir hätten diese PRO-Daten schon einmal bewertet. Ich denke, da liegt ein Missverständnis vor. Wir haben uns diese im Addendum angeschaut, sind aber schon damals zu dem Schluss gekommen, dass wir diese Daten aufgrund des hohen Anteils an fehlenden Werten nicht heranziehen können. Sie sind nicht geeignet.

Das ist, glaube ich, der ganz große Unterschied in der Aussage, die wir im Vergleich zu Ihnen treffen. Sie haben vorhin gesagt, wir beide kämen am Ende zum gleichen Ergebnis: kein Zusatznutzen. Wir haben keine verwertbaren Daten. Wir können keine Aussagen darüber treffen, wie sich die Patientinnen fühlen oder wie sich die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patientinnen entwickelt. Um diese Aussage zu treffen, bräuchten wir die Werte, und wenn an der Stelle nicht hingeschaut wurde, dann können wir dort auch keine Aussage treffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Johner. – Jetzt sehe ich Frau Lüftner, die sich zu den Anmerkungen von Frau Müller gemeldet hat.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich möchte an den letzten Satz von Frau Müller anknüpfen. Genau das ist doch der Punkt. Auch wenn ich die Rationale nicht kenne, warum man die PROs im Zeitraum zwischen Neoadjuvanz und Adjuvanz nicht erhoben hat – aber was in Gottes

Namen wollte man denn da herausfinden? Dass es den Patientinnen, die operiert werden, schlecht geht, dass sie gegebenenfalls parallele genetische Testungen durchlaufen müssen, dass sie gleichzeitig erfahren, dass sie wahrscheinlich auch noch im Intervall ovariectomiert werden müssen? Das wäre irgendwie ein trauriges Datengrab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lüftner, für dieses „traurige Datengrab“. – Wer möchte sonst noch fragen, anmerken? – Es gibt keine Fragen, Anmerkungen, Wortmeldungen mehr. Dann würde ich Ihnen, Frau Frénoy, die Möglichkeit geben, die letzte halbe Stunde kurz zusammenzufassen.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank, Professor Hecken, das mache ich sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses, vielen Dank für die heutige Diskussion zu den Daten. Zum Abschluss möchte ich noch einmal die entscheidenden Punkte zusammenfassen, die die Bedeutung von Pembrolizumab für die Behandlung des triple-negativen Mammakarzinoms unterstreichen.

Ich möchte vor allem zwei Punkte hervorheben, die wir heute diskutiert haben, nämlich die Umsetzung der zVT und dann auch die Studienergebnisse.

Zum ersten Punkt. Wir haben hier ziemlich umfangreich zum Thema zVT diskutiert und konnten auch klären, dass die in der Studie KEYNOTE 522 umgesetzte Vergleichstherapie die optimierte Behandlungsoption ohne gleichwertige Alternative darstellt. Die Kliniker haben erläutert: Es gibt dieses eines Schema, und so wird es umgesetzt. In diesem Therapiekonzept gibt es tatsächlich keine Alternative. Somit gehen wir davon aus, dass die Ergebnisse der Studie KEYNOTE 522 für die Ableitung des Zusatznutzens für die gesamte von der Zulassung umfasste Population möglich ist.

Zum zweiten Punkt, den Daten der KEYNOTE 522. Was sich aus unserer Sicht seit der letzten Bewertung entscheidend geändert hat, ist tatsächlich, dass wir neue Daten zum Gesamtüberleben einreichen konnten. Diese Daten zeigen den signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben. Die Daten sprechen eine klare Sprache; ich hatte die Hazard Ratio von 0,66 schon im Eingangsstatement erwähnt. Wir haben auch von den Klinikern sehr deutlich gehört, dass Pembrolizumab nun *die* Standardtherapie bei TNBC ist, weil sie auch sehen, dass es eine Chance für ihre Patientinnen darstellt. Wir haben gehört, dass TNBC einen sehr aggressiven Verlauf hat, dass die Patientinnen ein sehr hohes Risiko haben, zu versterben, und dass mit Pembrolizumab eine neue Chance besteht, die diese Patientinnen auch bekommen sollten. Wir haben auch gehört, dass es sich zum Teil um junge Patientinnen handelt, die durch die Therapie eine Chance auf ein langjähriges, normales Leben erhalten.

Nach dieser Diskussion sind wir als pU zuversichtlich, dass die vorgelegten Daten auch für Sie hier im G-BA relevant sein werden und dass Sie durch Ihre Diskussionen auf der Grundlage der Daten einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation ableiten können.

Wir bedanken uns für die Aufmerksamkeit, für die Diskussion. Wir wünschen Ihnen weiterhin gute Beratungen im Unterausschuss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an Herrn Wörmann, Frau Lüftner und Herrn Tesch. – Wir können diese Anhörung damit beenden. Wir werden das, was hier besprochen worden ist, selbstverständlich zu bereden haben.

Damit beende ich diese Anhörung. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. – Danke.

Schluss der Anhörung: 13:50 Uhr