



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Pembrolizumab (D-1123)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. März 2025  
von 10:00 Uhr bis 11:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Schubert

Frau Dr. Steinmetz

Frau Dr. Matheiwetz

Frau Frénoy

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO)**:

Herr Dr. Grabowski

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Einen schönen guten Morgen, meine Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Der Montag ist unser Anhörungstag, und ich begrüße Sie herzlich dazu. Mein Name ist Jörg Niemann, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im G-BA und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Hier und heute vertrete ich Herrn Professor Hecken.

Die heutige Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffs Pembrolizumab. Der Wirkstoff wird angewendet in einem neuen Anwendungsgebiet in Kombination mit Radiochemotherapie zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinoms bei Erwachsenen, die keine vorherige definitive Therapie erhalten haben.

Basis der heutigen Anhörung sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Februar 2025 und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Schriftliche Stellungnahmen sind eingegangen vom pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme. Es gibt eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für gynäkologische Onkologie und schließlich eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt. Dazu muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer MSD Sharp & Dohme müssten anwesend sein Frau Dr. Schubert, Frau Dr. Steinmetz, Frau Dr. Matheiwetz und Frau Frénoy, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner – ich höre etwas, aber der Ton kommt nicht richtig durch. Frau Professor Lüftner, Sie sind da? – Ich höre ein leichtes Geräusch und nehme an, dass Sie da sind, aber die Verbindung ist nicht gut. – und Herr Professor Dr. Wörmann.– Für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie müsste Herr Dr. Grabowski sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat anwesend sein. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst hat der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, in das Thema einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Frau Frénoy.

**Frau Frénoy (MSD):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Mitglieder des Unterausschusses! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute unsere Perspektive zu teilen. Wir möchten uns erst einmal Team vorstellen und übergebe an meine Kollegin, Frau Dr. Schubert.

**Frau Dr. Schubert (MSD):** Guten Morgen! Mein Name ist Angela Schubert, und ich bin im Bereich Market Access für die Frauentumoren zuständig.

**Frau Dr. Steinmetz (MSD):** Guten Morgen! Mein Name ist Veronika Steinmetz, ich bin in der Abteilung HTA tätig.

**Frau Dr. Matheiwetz (MSD):** Guten Morgen! Mein Name ist Nicole Matheiwetz, und ich vertrete Medical Affairs.

Mein Name ist Edith Frénoy, und ich koordiniere heute unser Team. – Ich möchte zunächst das lokal fortgeschrittene Zervixkarzinom kurz einordnen, bevor ich die Ergebnisse der

Studie KEYNOTE A18 bespreche. Anschließend werde ich die Nutzenbewertung des IQWiG kommentieren.

Zum Thema Zervixkarzinom: Das Zervixkarzinom ist ein bösartiger Tumor, der sich im Gebärmutterhals entwickelt. Die häufigste Ursache ist eine persistierende Infektion mit humanen Papillomviren. Glücklicherweise geht die Inzidenz von Zervixkarzinomen durch Früherkennungsuntersuchungen und Impfungen zurück. Dennoch erkrankten 2022 in Deutschland immer noch über 4.000 Frauen am Zervixkarzinom. Die meisten Diagnosen werden bei jungen Frauen zwischen 35 und 44 Jahren gestellt. Obwohl Patientinnen im lokal fortgeschrittenen Stadium noch geheilt werden können, bleibt ihre Prognose schlecht. Viele Patientinnen erleiden innerhalb von zwei Jahren ein Rezidiv und wechseln somit vom kurativen Setting in eine palliative Situation. Das bedeutet konkret, diese Patientinnen sterben an dieser Krankheit. Somit ist der Bedarf an verbesserten Therapieoptionen im kurativen Setting besonders dringend.

Das bringt mich zu meinem zweiten Punkt, den Ergebnissen der Studie KEYNOTE A18: Die neue Therapiewirklichkeit von Pembrolizumab in Kombination mit Radiochemotherapie bietet den Patientinnen einen erheblichen Überlebensvorteil. Durch die Hinzunahme von Pembrolizumab konnte in der Studie KEYNOTE A18 ein Drittel der Todesfälle vermieden werden. Darüber hinaus reduziert die Kombinationstherapie das Risiko des Scheiterns der kurativen Therapie und den Übergang in ein palliatives Therapiesetting um fast die Hälfte. Die Chance auf Heilung wird für diese Patientinnen bei einem bekannten, gut behandelbaren Sicherheitsprofil deutlich erhöht.

Nun zu meinem dritten Punkt, der IQWiG-Nutzenbewertung: Wir begrüßen, dass das IQWiG im Hinblick auf das Gesamtüberleben ebenfalls einen Vorteil sieht. Im Gegensatz zum IQWiG sehen wir allerdings, dass die Aussagekraft der Daten zum Gesamtüberleben außer Frage steht. Es ist so: Die Entscheidung um Folgetherapien lag allein im Ermessen des behandelnden Arztes. Das IQWiG selbst schreibt in seiner Nutzenbewertung, dass antineoplastische Folgetherapien ohne Einschränkung möglich waren. Außerdem sieht man, dass der Einsatz von Immuntherapien als Folgetherapie in beiden Armen gleich verteilt ist, sodass eine Verzerrung damit ausgeschlossen ist. Der Einsatz der Folgetherapien bekräftigt sogar die Wirksamkeit von Pembrolizumab, denn nur 16 Prozent der Patientinnen im Pembrolizumab-Arm benötigten im Vergleich zu 26 Prozent im Kontrollarm eine Folgetherapie. Eine Verzerrung ist somit ausgeschlossen. Die Aussagekraft der Daten ist eindeutig, und das Ausmaß des Zusatznutzens ist erheblich.

Zusammenfassend möchte ich folgende drei Punkte hervorheben: Erstens. Beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom bleibt der medizinische Bedarf bei den meist jungen Patientinnen hoch. Zweitens. Die Aussagesicherheit der Studie KEYNOTE A18 beim Endpunkt Gesamtüberleben ist hoch und ermöglicht die Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens, und zwar mit „erheblich“. Drittens. Die KEYNOTE A18 zeigt eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens durch die Kombination von Pembrolizumab mit Radiochemotherapie. Somit ist der erhebliche Zusatznutzen für die Patientinnen eindeutig. – Wir danken Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit und freuen uns nun auf den Austausch mit Ihnen im Unterausschuss.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Vielen Dank, Frau Frénoy. Ich will gleich mit zwei Fragen an die Kliniker beginnen, die hier anschließen. Sie führen in Ihrer Stellungnahme aus, dass die Auswertung der Überlebenszeit noch unreif ist. Können Sie das auch unter Berücksichtigung des natürlichen Krankheitsverlaufes, des Rezidivrisikos und der hier vorliegenden medianen Beobachtungsdauer von etwas mehr als zwei Jahren noch einmal einordnen?

Der zweite Punkt: Der Endpunkt PFS wurde in der Dossierbewertung des IQWiG nicht herangezogen. Welche Aussagen oder Schlussfolgerungen wären auf der Basis des PFS in der vorliegenden Indikation möglich gewesen? – Wer möchte von den Klinikern etwas dazu sagen? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich könnte vielleicht anfangen und kurz zusammenfassen, was Sie gerade angesprochen haben. Insgesamt unterstützen wir die Ansage, dass es hier einen großen ungedeckten medizinischen Bedarf gibt. Vielleicht noch einmal zur Erinnerung: Das mediane Alter der Patientinnen in der Studie war 51 Jahre, und nur ein Siebtel der Patientinnen war über 65 Jahre alt. Das betont noch einmal, dass wir hier ein besonderes Kollektiv haben, das auch deutlich von den meisten Anhörungen abweicht, die wir hier bei Ihnen haben. Es ist eine besonders junge Gruppe. Das macht den Bedarf noch ein Stückchen höher.

Wir sehen, dass es einen deutlichen Vorteil gibt, insbesondere, weil es bei der Gesamtüberlebenszeit einen signifikanten Unterschied gibt. Aus dem Monat März gibt es eine Aktualisierung der Daten zur Gesamtüberlebenszeit. Dabei kommt trotzdem heraus, dass das Gesamtüberleben bei dem Plateau, das Sie in der Kurve hier gesehen haben, weiter persistiert und etwa ein Drittel weniger Todesfälle eintreten. Das ist ein relevantes Ergebnis.

Wir haben in unserer Stellungnahme auch darauf hingewiesen, dass das vielleicht noch nicht das Ende der Auswertungen ist. Erstaunlich oder etwas unerwartet ist hier, dass wir keinen Biomarker haben. Der übliche Marker der Expression von PD-L1 auf den Tumorzellen ist hier nicht informativ. Das heißt, dass es hier keinen signifikanten Unterschied zugunsten oder zulasten des Markers gibt. Es fällt gegenüber anderen Anhörungen, die wir zu demselben Medikament hatten, etwas heraus, dass das so ist. Aber es ist so, wie es ist. Das heißt, wir können im Moment nicht besser differenzieren, welche der Frauen wirklich profitieren und welche vielleicht das Medikament nicht brauchen würden.

Die Nebenwirkung – das ist hochrelevant – ist für uns ein kritischer Punkt, speziell bei diesen Medikamenten die Abbruchrate, weil man damit am besten einschätzen kann, wie nicht nur objektiviert die Nebenwirkungen sind, sondern was die Frauen so belastet, dass sie trotz des möglichen Gewinns die Therapie nicht durchziehen. Bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren liegt die Abbruchrate regelhaft zwischen 20 bis 25 Prozent. Das ist hier exakt genau derselbe Wert. Hier haben 21 Prozent der Frauen die Therapie abgebrochen; deutlich höher als im Kontrollarm, wo es nur 8 Prozent waren. Das ist zu berücksichtigen, sodass man sich überlegen könnte, dass das, wenn wir die Nebenwirkungen noch besser managen, vielleicht mehr Patientinnen durchhalten können, sodass der Gewinn potenziell noch etwas größer sein würde.

Progressionsfreies Überleben ist hier kritisch, weil – und das sehen Sie auch in den Überlebenskurven – die Ereignisse zum Teil relativ niedrig sind. Aufgrund der relativ guten Prognose ist die Überlebenszeit erst nach vielen Jahren auswertbar. Die ersten Daten gab es hier nach gut zwei Jahren. Das ist eine kurze Zeitspanne. Idealerweise schauen wir nach fünf Jahren. Wenn man sich anschaut, wie viele Ereignisse stattgefunden haben, beträgt die Rate der Ereignisse, wenn ich es richtig gerechnet habe, insgesamt weniger als 20 Prozent der eingeschlossenen Patientinnen. Das heißt, er muss dann eine etwas längere Zeit haben. Da wir aber diesen deutlichen Unterschied sehen, gerade beim progressionsfreien Überleben – das ist fast schon ein dramatischer Effekt mit der Hazard Ratio mit der 0,5 davor – ist für uns progressionsfreies Überleben sehr wichtig, um abzuschätzen, ob das Medikament wirksam ist.

Ich muss auch dazu sagen, das können gleich die beiden Kolleginnen und Kollegen noch ergänzen, das Rezidiv eines Zervixkarzinoms ist eine schreckliche Krankheit. Im schlechtesten Falle gibt es einen lokalen Durchbruch. Das ist mit einer erheblichen Morbidität besetzt. Das heißt, nicht nur das Überleben ist für die Frauen wichtig, sondern auch, dass sie kein Rezidiv erleben, weil es eine sehr morbiditätsträchtige Komplikation ist, insbesondere wenn es um lokale Rezidive geht, die nicht mehr operabel sind. – Das war die allgemeine Einführung. Für die Spezifikation würde ich jetzt gerne an die Gynäkologie verweisen.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Professor Lüftner, Sie haben sich gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** ... (akustisch unverständlich)

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Jetzt haben wir das Problem, man kann Sie leider nicht hören. Das Mikrophon funktioniert nicht.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Können Sie mich jetzt hören? Ich habe es umgestellt.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Gleich viel besser, super.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Gott sei Dank. – Ich würde eigentlich nur von Herzen das bekräftigen, was Herr Wörmann gesagt hat und darauf hinweisen, dass das junge Frauen mit häufig noch kleinen Kindern sind, die in einer erbärmlichen Situation sind und dass wir jetzt vielleicht in der glücklichen Situation sind, dass wir zum ersten Mal darauf hinarbeiten, aus einem PFS, das hier traditionell der passende Endpunkt ist, irgendwann einmal ein Event-Free-Survival zu machen. Dafür ist es aber noch zu früh. Das müssen wir erst beweisen. Das heißt, das, was wir jetzt als PFS bezeichnen, ist vom Grundsatz her in einem kurativen Ansatz, den wir bislang aber noch nicht richtig erreichen konnten, der erste Schritt in Richtung Event-Free-Survival. Ich hoffe, ich konnte mich jetzt irgendwie halbwegs vernünftig ausdrücken.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Ich denke, das war gut nachvollziehbar, Frau Lüftner. Vielen Dank. Dann eröffne ich jetzt die Fragerunde. Wer möchte Fragen stellen? Frau Müller, war das eine Wortmeldung? – Frau Müller, Sie haben keinen Ton. Sie müssen das Mikro einstellen. Es klappt nicht. Wenn Sie einverstanden sind, dann beginnen wir mit Herrn Schmidt vom GKV-Spitzenverband.

**Herr Schmidt:** Vielen Dank, dass ich hier zu Wort kommen darf. Wir haben eine Frage an den Unternehmer. Wir sind in Bezug auf die möglichen Folgetherapien aus der IQWiG-Nutzenbewertung nicht ganz schlau geworden. Darin steht zum einen, dass in beiden Studienarmen potenziell jegliche denkbare Folgetherapie möglich war. Können Sie das so bestätigen? War das so im Studienprotokoll festgehalten worden? Das würde mich sehr interessieren.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Schmidt. Wer möchte vom pharmazeutischen Unternehmer antworten? – Frau Schubert.

**Frau Dr. Schubert (MSD):** Das IQWiG schreibt in der Nutzenbewertung, dass antineoplastische Folgetherapien ohne Einschränkungen möglich waren. Das ist auch unsere Auffassung im Hinblick auf die Studie. Das heißt, im Rahmen der vorhandenen Zulassungen waren die Folgetherapien allein eine Ermessensentscheidung der Prüfärzte in Absprache mit den Patientinnen.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Schubert. – Ist das okay, Herr Schmidt, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Schmidt:** Ich hätte potenziell dazu noch Nachfragen, aber ich sehe, dass sich Frau Nink schon gemeldet hat. Die würde ich an dieser Stelle gerne erst einmal vorlassen.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Vielen Dank für die Höflichkeit. Frau Nink, dann sind Sie jetzt an der Reihe.

**Frau Nink:** Ich wollte auch gerne zum Thema Folgetherapien nachfragen. Wir haben hier die Situation – ungeachtet der Frage, was wann zugelassen war –, dass wir die Bewertung in dem aktuellen Versorgungskontext machen. Vor einiger Zeit hatten wir die Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Chemotherapie in der danach folgenden Therapielinie, also beim persistierenden, rezidivierenden und metastasierenden Zervixkarzinom bei den Patientinnen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren. Das waren überwiegend auch die Patientinnen in der vorliegenden Studie. Wir haben in der Studie für die nachfolgende Therapielinie in der KEYNOTE 826 einen deutlichen Überlebensvorteil gesehen. Damals ist

das im Kontext der Ausführungen der Fachgesellschaften im Prinzip für diese Therapielinie auch als der neue Therapiestandard beschrieben worden.

Für uns war es ein wichtiger Punkt, dass diese Therapien in der Folgetherapie hier quasi nicht zum Einsatz gekommen sind. Das kann natürlich einen Einfluss auf das Gesamtüberleben haben, was sich für uns, auch wenn wir den sehr großen Überlebensvorteil gesehen haben, in einer zusätzlichen Unsicherheit und auch in der Möglichkeit niederschlägt, hier nicht quantifizieren zu können.

Ich hätte die Frage an die Kliniker, ob sie diese Folgetherapie mit Pembrolizumab – und das betrifft dann auch primär den Vergleichsarm, weil hier die Patientinnen in ihrer Therapie noch keinen Immuncheckpoint-Inhibitor bekommen haben – hier als Standard sehen würden.

Ich habe auch eine Frage an den Unternehmer: Die Zulassung ist schon während der Rekrutierungsphase der Studie erfolgt. Warum haben Sie im Rahmen der Studie keinen Wechsel auf eine Pembrolizumab-Therapie für die Vergleichsgruppe möglich gemacht?

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Vielen Dank, Frau Nink. Ich würde zunächst die Kliniker aufrufen. Frau Professor Lüftner, Sie hatten sich sowieso gemeldet. Ist das richtig?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich habe es, glaube ich, schon geahnt, was jetzt kommt. Ich finde es auch sehr probat, dass das diskutiert wird. Ich frage mich nur ein klein wenig, ob es etwas an der Realität vorbeigeht. Die Studie ist mitten in der Pandemie gelaufen. Hier eine Entblindung zu machen, um dann diese Patientinnen gegebenenfalls einer Checkpoint-Inhibitor-Therapie zuzuführen, das ist ein Wunschgedanke. Ob das wirklich in dieser Situation realistisch umsetzbar gewesen wäre, ist zu hinterfragen. Gleichermaßen habe ich dann die Situation, dass ich gegebenenfalls entblinde, und die Patientin ist nicht mit dem Placebo behandelt worden, sondern mit dem Verum. Dann habe ich die Frage, ob eine Reexposition gerade beim kurzen rezidivfreien oder PFS, rezidivfreies Intervall, irgendwie Sinn macht. Ich verstehe das, aber man bringt mindestens genauso viele Patientinnen in Probleme, wie man vielleicht ein Problem löst. Deshalb geht es an der Realität etwas vorbei.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Frau Professor Lüftner. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer auf die Frage eingehen? – Frau Schubert.

**Frau Dr. Schubert (MSD):** Vielen Dank für die Frage von Frau Nink. Dazu möchte ich noch einmal den Schwenk zurück zur Nutzenbewertung machen. Wie gesagt, die Folgetherapien lagen nicht im Einflussbereich von MSD. Sie waren im Rahmen des entsprechenden Zulassungsstatus ohne jegliche Einschränkung möglich. Von daher, wenn ich jetzt Ihre Frage dahin gehend beantworte, warum wir es nicht möglich gemacht haben: Ich möchte es gerne anders formulieren. Wir haben es auf jeden Fall nicht eingeschränkt und damit verunmöglicht, sondern die Entscheidung lag tatsächlich außerhalb unseres Einflussbereichs.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Herr Grabowski, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Dr. Grabowski (NOGGO):** Ich möchte bekräftigen, was Frau Professor Lüftner gesagt hat. Es ist so, dass wir über die aktuelle Studie und die Hinzunahme von Pembrolizumab bei Primärsituationen ein Rezidiv verhindern möchten. Das ist der Hauptpunkt, somit die Rezidive zu verhindern. Unabhängig davon ist die Hinzunahme von Pembrolizumab nicht unbedingt ein absoluter Ausschluss, erneut Checkpoint-Inhibitionen einzusetzen. Das hängt von vielen anderen Faktoren ab. Aber was ich damit bekräftigen möchte: Wir erzielen mit der Hinzunahme von Pembrolizumab, in Primärsituationen die Rezidive zu vermeiden. Wir sehen eine PFS-Verbesserung. OS ist noch nicht reif genug, aber wir gehen klinisch schon in diese Richtung.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Grabowski. Frau Nink, sind Ihre Fragen beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage dazu?

**Frau Nink:** Ja, vielen Dank. – Wenn ich noch kurz nachfragen darf: Aber ich habe das schon richtig verstanden oder es ist aus meiner Sicht nicht wirklich beantwortet worden, ob der Einsatz von Pembrolizumab in der Folgetherapie der therapeutische Standard ist.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Wer möchte von den Klinikern dazu etwas sagen? – Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Wir haben einfach keine Daten dazu. Wir haben keine Daten in Bezug auf das PFS oder das rezidivfreie Intervall, wie der sequenzielle Einsatz von einem Checkpoint-Inhibitor wirklich noch etwas bringt. Deshalb kann man es jetzt auch nicht irgendwie einfordern oder irgendjemandem, einem Kliniker oder einem pharmazeutischen Hersteller einen Strick daraus drehen. Ich glaube auch nicht, dass ich zwingend eine Patientin, hätte ich sie darin gehabt, entblindet hätte, um dann vor der Situation zu stehen, was ich eigentlich machen will. Die Frage ist unbeantwortet. Ich bin davon überzeugt, wenn es eine Anfrage gegeben hätte, eine Patientin zu entblinden, dann hätten die das schon gemacht. Aber ich glaube einfach, dass die Fragen nicht gestellt wurden, weil es keine Lösung zu der Gesamtfragestellung gibt.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Vielen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht noch einmal zum Gesamtkonzept und, Frau Nink, warum wir mit der Beantwortung so zögerlich sind: Wir haben hier diese hohe Bewertung der ESMO-Skala mit dem A, weil wir im kurativen Setting sind. Wir würden, wenn Sie nur auf die Überlebenszeit gehen, wie überleben die Frauen, dann aber nicht mehr geheilt, sondern im Rezidiv mit der damit assoziierten Morbidität. Wir haben damals gesehen, dass es mit Pembrolizumab im Rezidiv durchaus vielleicht ein Plateau der Überlebenszeit gibt. Das wissen wir nicht. Damals war auch speziell die PD-L1-positive Population bewertet worden. Ich glaube, wir sind deshalb ein wenig militanter als sonst, weil es uns so schwerfällt, hier kuratives Potenzial gegen Lebenszeitverlängerung in der Palliation gegeneinander aufzurechnen.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Herr Professor Wörmann. – Ist das soweit okay, Frau Nink?

**Frau Nink:** Ja, vielen Dank.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Frau Müller, Sie haben sich auch gemeldet. Oder Herr Schmidt zuerst.

**Frau Dr. Müller:** Nein, ich war vorher, glaube ich.

**Herr Schmidt:** Nein, waren Sie nicht, Frau Müller. Ich habe nur Frau Nink vorgelassen, weil sie zu dem Komplex Folgetherapie noch fragen wollte.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** So war das. Machen Sie weiter. Frau Müller, Sie kommen als Nächste.

**Herr Schmidt:** Deshalb wollte ich mich gern direkt anschließen. Ich habe eine Frage zur Entblindung an den pU: Wurde die Verblindung mit Progress beibehalten? Das habe ich noch nicht ganz verstanden. Das ging aus Ihren Ausführungen nicht hervor.

**Herr Niemann (stellv. Vorsitzender):** Danke. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer antworten? – Frau Schubert.

**Frau Dr. Schubert (MSD):** Kurze Antwort: Ja. Die Verblindung wurde aufrechterhalten. Das hat Frau Lüftner schon sehr schön ausgeführt.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Okay, danke. Dann sind Sie jetzt an der Reihe, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich hatte mich direkt nach Herrn Schmidt gemeldet, aber ich glaube, das ist jetzt in der ganzen Diskussion etwas durchgerutscht. Aber viele Fragen sind schon vor allem



von den Klinikern beantwortet worden. Ich wollte noch einmal die zeitlichen Eckpunkte benennen. Die Pembrolizumab-Therapie in der Folgelinie, die das IQWiG im Komparatorarm oder in höherem Ausmaß gern gesehen hätte, wurde 2022 zugelassen. Korrigieren Sie mich vom pU, wenn ich da etwas falsch sage. Die frühe Nutzenbewertung erfolgte Anfang 2023. Der Datenschnitt, den wir hier haben und der die Grundlage der Bewertung ist, stammt vom Januar 2024, also ein Jahr nach der Nutzenbewertung und etwas über ein Jahr nach der Zulassung von Pembrolizumab. Es gibt meiner Kenntnis nach, wenn sich das nicht zwischenzeitlich geändert hat, noch keine S3-Leitlinien-Empfehlung, weil die von 2022 ist, da wurde Pembrolizumab überhaupt erst zugelassen, und das IQWiG bezieht sich in seiner Bewertung auf eine europäische Leitlinie von 2024, in der Pembrolizumab als eine der bevorzugten Optionen empfohlen wird. Diese Empfehlung ist natürlich erfolgt, wie gesagt, noch nicht mal S3 bisher, nachdem der Datenschnitt schon erfolgt war. Das muss man im Hinterkopf haben.

Die Frage ist: Frau Nink, Sie haben gesagt, Sie wollen den aktuellen Versorgungskontext. „Wir“ haben Sie gesagt. Ich nehme an, Sie meinen hier das IQWiG. Nur: Wie aktuell ist das möglich, ist meine Frage in diesem Kontext? Eigentlich könnte man sagen, es wäre vielleicht für einen Teil der Patienten – ein Teil der Patienten hat schon Checkpoint-Inhibitoren bekommen – wegen unserer frühen Nutzenbewertung möglich gewesen. Ob die international so einen großen Einfluss hat, weiß ich nicht. Die Leitlinienempfehlungen waren zu dem Zeitpunkt des Datenschnitts noch nicht vorhanden. Aber korrigieren Sie mich, wenn das falsch ist.

Ich habe jetzt von den Fachgesellschaften gehört, das fand ich sehr wichtig, Herr Wörmann insbesondere, dass für Sie wegen der hohen Morbidität bei dieser Erkrankung das Entscheidende wäre – das ist in der Regel erst einmal eine lokal fortschreitende Erkrankung, die dann in Blase und Darm einwächst und die entsprechenden massiven Probleme bei diesen doch sehr jungen Frauen macht, bei älteren wäre es auch schlimm – dass man dann auf jeden Fall diese Entscheidung, die das IQWiG eigentlich hier sehen will, nämlich Pembrolizumab Add-on zur Radiochemotherapie versus in einer späteren Linie, also in der späteren direkt danach folgenden Linie, wenn dann ein Rezidiv schon da ist, für Sie aufgrund der hohen Morbidität ohnehin so beantwortet wird. Habe ich das von den Fachgesellschaften richtig verstanden, dass Sie in jedem Fall den früheren Einsatz präferieren würden?

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Frau Professor Lüftner hatte sich schon vorher gemeldet, danach Herr Professor Wörmann.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Noch einmal: Wir wollen vom Grundsatz her einen kurativen Ansatz verfolgen. Deshalb wollen wir es früh haben; und ein Kommentar in Bezug auf die S3-Leitlinie, egal, ob in alter oder mutmaßlich dann neuer Version: Sie kann sich dazu nicht mit einer guten Datengrundlage äußern, weil es keine Daten gibt. Man könnte eine Kann-Option oder eine Expertenmeinung daraus machen, aber nicht eine Sollte- oder gegebenenfalls sogar Soll-Empfehlung. Es gibt einfach keine Daten dazu.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, der Unterschied liegt im Verhältnis zu anderen Verfahren darin, dass wir die meisten Immuncheckpoint-Inhibitoren bisher in Drittlinien-Therapie, Zweitlinien-Therapie, Erstlinien-Therapie diskutiert haben, aber das waren jeweils entweder lokal sehr fortgeschrittene oder in der Regel metastasierte Erkrankungen. Dann war die Diskussion, ob es notwendig ist, es schon im ersten Rezidiv einzusetzen, aber in jedem Fall weiterhin im nicht kurativen Setting, oder könnte man einen ähnlichen Effekt auch im Zweit- und Drittrezidiv bei potenziell anderer Resistenzlage oder anderer Vortherapie einsetzen. Das ist hier anders.

Wir machen hier nicht Erst- gegen Zweitlinien-Therapie, sondern kuratives Setting gegen nicht kuratives oder palliatives Setting. Das macht hier, glaube ich, den Unterschied, und das ist dann, wenn man nicht mehr im kurativen Setting ist, nicht mehr reversibel zu machen. Deshalb haben wir hier eine etwas andere Argumentationsschiene. Ich habe es eben leise nebenbei gesagt, wenn wir nach dem klinischen Benefit schauen, haben wir unterschiedliche Skalen dafür. Wenn wir uns an ESMO orientieren, dann haben wir eine unterschiedliche Bewertungsskala für das kurative gegenüber dem nicht kurativen Setting. Das ist einmal diese A-, B- und C-Klassifikation, die wir hier haben, wo es für Pembrolizumab in dieser Indikation ein A gibt; anders im nicht kurativen Setting mit der Klassifikation von 1 – 5. Das wäre eine andere Situation. Das heißt, unser Punkt ist hier im Wesentlichen der, dass wir nicht einfach Erst-, Zweit- gegen Drittlinie vergleichen, sondern kurativ gegen nicht mehr kurativ.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. Frau Müller, ist das soweit okay? Sie hatten noch Nachfragen an den pU, ob Sie das alles richtig verstanden haben. Braucht es da noch eine Bestätigung?

**Frau Dr. Müller:** Mit den Timelines? Nein, ich denke, Sie hätten sich gemeldet. Sie nicken. Vielen Dank, das war sehr deutlich, dass wir hier diese Sondersituation haben.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Vielen Dank. – Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Vielleicht doch noch eine kurze Anmerkung dazu: Ich verstehe den Punkt total, dass man versucht, im kurativen Setting so viele Patientinnen wie möglich zur Kuration zu bringen. Den Punkt verstehe ich. Ich glaube, wir hatten diese Situation durchaus schon in anderen Indikationen, wenn die Immuncheckpoint-Inhibitoren immer früher in der Therapielinie und dann bei anderen soliden Tumoren auch in die adjuvante und in die neoadjuvante Therapie rutschen. Die Frage ist dann immer, was es für die späteren Therapielinien bedeutet, wenn wir das so früh einsetzen.

Es hat mich etwas erstaunt, Frau Lüftner, dass Sie gesagt haben, es gibt keine Evidenz. Es gibt schon die Evidenz aus der KEYNOTE 826, in die Patientinnen eingeschlossen wurden, die nach einer Radiochemotherapie ein Rezidiv hatten, wo man einen deutlichen Überlebensvorteil aus der Kombination von Pembrolizumab plus Chemotherapie versus Chemotherapie gesehen hat. Es ist für uns die Frage, welchen Einfluss das dann auf diesen OS-Endpunkt hat. Da sehen wir schon, dass das aus der Studie – – So hatte ich damals auch die Anhörung und die Stellungnahmen wahrgenommen, dass man diesen Vorteil gesehen hat. Der G-BA hat einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen, auch wenn sich das jetzt in der S3-Leitlinie so noch nicht niedergeschlagen hat.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Frau Nink. – Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich verstehe das schon. Der Punkt ist nur, wir haben den einen Legosteine, und dann haben wir den anderen Legosteine, aber wir haben die Legosteine noch nicht zusammengebaut, und das funktioniert an dieser Stelle einfach nicht. Im Sinne der Patientenführung muss ich darauf hinarbeiten, dass ich kein Rezidiv oder ein möglichst spätes Rezidiv habe. Ich kann nicht argumentieren, dass ich im Rezidiv dann eine Immuntherapie herausziehe, und für die Sequenz, nämlich von dem mutmaßlich hoffentlich kurativen Ansatz in die Firstline, gibt es einfach keine Daten. Wir wissen, diese Patientinnen rezidivieren leider Gottes üblicherweise früh, gerade dann bei einem kurzen rezidivfreien Intervall oder vielleicht sogar unter laufender Therapie. Wir müssen es am Anfang einsetzen. Danach, wenn sie rezidiviert, sind die Messen gesungen.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, methodisch geht es hier um das, was wir schon öfter mit Ihnen diskutiert haben, nämlich um die mittlere Überlebenszeit gegen die Überlebensrate. Das, was wir damals bei der ersten KEYNOTE-Studie diskutiert haben, die Sie zitierten, war eine Verlängerung der medianen Überlebenszeit um acht Monate. Das war

ein hochsignifikanter Unterschied. Das hatten Sie auch so berechnet. Trotzdem ist es eine Verlängerung nur um acht Monate. Ich denke, dass wir in der Situation wie hier, wo es um kurativ geht, nicht über die mediane Überlebenszeit als Schwerpunkt reden sollten, sondern über die Überlebensrate nach einer Landmark-Analyse, zum Beispiel nach drei Jahren. Das ist das, was uns am meisten beeindruckt, weil die Überlebensrate signifikant höher liegt. Ich weiß, dass das methodisch schwieriger ist bei denen, wo es eine insgesamt relativ gute mittlere Überlebenszeit gibt. Trotzdem glaube ich, dass das patientengedacht ist. Die Überlebensrate ist der wichtigere Punkt. Das geht in meine vorherige Argumentation der Kuration hinein.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Herr Professor Wörmann. – Frau Nink haben Sie eine Nachfrage, oder ist das okay?

**Frau Nink:** Vielen Dank. Ich glaube, wir haben das jetzt zu Ende diskutiert.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke schön. – Herr Schmidt.

**Herr Schmidt:** Vielleicht nur als Gedanke: Frau Müller hat gesagt, 2023 war die Nutzenbewertung. Es ist nicht so, dass vor 2025 keine Empfehlungen vorgelegen hätten, sondern wir hatten bereits 2023 im Rahmen einer europäischen Leitlinie Empfehlungen aus der ESTRO, und seit 2024 liegen auch über die NCCN entsprechende Empfehlungen für die Folgetherapie vor.

Vielleicht noch zu einem anderen Komplex, wenn wir hier durch sind, zum PD-L1-Status. Dazu hat Herr Wörmann schon ausgeführt. Sie haben gesagt, in Bezug auf Biomarker können wir aus den Daten, die aktuell vorliegen, die recht unreif sind, nichts ableiten. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen? Wir haben uns das im EPAR angeschaut und gesehen, dass für die Population CPS kleiner 1 hier kein signifikanter Vorteil besteht. Ich weiß nicht genau, wohin Ihre Aussage zielte. Vielleicht können Sie die Daten für uns noch einmal einordnen.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Herr Schmidt. – Wer möchte? – Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich würde es gerne übergeordnet beantworten. Wir haben es bei einzelnen Tumorentitäten, dass manchmal die PD-L1-Expression ein prognostischer bzw. prädiktiver Faktor ist – es ist wahrscheinlich beides – und an anderen Stellen nicht. Das haben wir zum Beispiel – das ist mir immer sehr nahe – beim Mammakarzinom auch. Die PD-L1-Expression mag sich im zeitlichen Verlauf ändern. Insofern verstehe ich das, aber es ist nun einmal dann auch gepowert, denke ich, auf die Gesamtgruppe. Das wundert mich nicht. Wir haben einfach unterschiedliche Situationen mit unterschiedlichen prognostisch prädiktiven Faktoren bei der PD-L1-Expression.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Vielen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Schmidt, ist das soweit okay?

**Herr Schmidt:** Jein. Herr Wörmann meldet sich schon. Dann würde ich gern noch etwas dazu sagen.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** So machen wir das. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das Hauptproblem mit PD-L1 ist, dass es kein binärer Marker ist. Bei PD-L1 gibt es ein Kontinuum in der Expression. Wir haben das mit Ihnen bei diesen Markern von 10 Prozent intensiver diskutiert. Da gab es Indikationen, bei denen es bei über 10 Prozent einen Unterschied gab und unter 10 Prozent nicht, und biologisch macht das Unterscheiden von 9 und 11 Prozent keinen Sinn. Wenn wir drei unterschiedliche Pathologen haben, würde das unterschiedlich aussehen. Ich bin eher unglücklich darüber, dass andere Marker noch nicht ausreichend gut evaluiert worden sind. Bei dieser Art von Tumor geht es um die Mikrosatelliteninstabilität, also um weitere Marker, die insgesamt eine Immunantwort fördern und bei denen ein Immuncheckpoint-Inhibitor eine höhere Chance hat, das durch seine Therapie zu fördern. Ich glaube, dass man in diesen

Studien deutlich komplexer denken sollte. Das kann ich nachträglich nicht machen, weil es nicht meine Studie war.

Aber dass jetzt in einer Studie 1 Prozent gut herauskommt und in der anderen nicht, das darf nicht anders sein, denn es geht nicht um einen Abschaltmechanismus. Es ist ein Kontinuum der Expression. Da hängt es sogar davon ab, an welcher Stelle man biopsiert hat. Das ist so beim Lungenkarzinom. Wenn ich an zwei verschiedenen Stellen biopsiere, bekomme ich unterschiedliche Ergebnisse heraus. Das macht aber biologisch auch keinen anderen Sinn. Es ist so. Außerdem brauchen wir eine bestimmte Anzahl von Molekülen auf der Oberfläche, 100.000 Moleküle, damit eine Expression überhaupt da ist. Wenn ich weniger habe, dann sagt der Pathologe, das ist negativ. Auch das ist biologisch nicht plausibel, ist aber jetzt im Rahmen der Formalisierung dieser Verfahren so eingeführt worden. Deshalb bin ich über das Ergebnis nicht erstaunt.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Herr Professor Wörmann. – Herr Schmidt, wollten Sie da noch nachfassen?

**Herr Schmidt:** Ja, vielleicht noch zu Frau Lüftner: Klar, das war hier nicht präspezifiziert, aber das war in der Folgelinie auch nicht so. Ich habe die EPARs dazu nebeneinander gelegt. Die EMA hat in der Folgelinie auch dargelegt, dass es biologisch plausibel ist, dass sich hier die Ansprechraten unterscheiden. Die Population damals im metastasierten Stadium war für CPS1 sehr klein. Da ist eine Handvoll mehr Patienten eingeschlossen als jetzt hier. Aber das erklärt für mich nicht grundsätzlich, warum die EMA hier zu einer anderen Entscheidung gekommen ist. Die Ereignisraten sind unterschiedlich. Die Daten sind in der metastasierten Situation etwas reifer gewesen, kann man sagen. Aber die EMA hat damals auch noch Ergebnisse aus einer anderen KEYNOTE-Studie herangezogen und ist im Ergebnis dazu gekommen, dass man hier entsprechend des PD-L1-Status quasi die Zulassung differenzieren kann. Ich weiß, wir reden jetzt nicht über die Entscheidung der EMA, aber für uns erschienen die Datensituationen hier sehr vergleichbar im Vergleich mit der Folgelinie, sodass es uns schon überrascht, dass man hier nicht nach dem Status differenziert hat. Vielleicht an der Stelle die Rückfrage an den pU: Wie ist der CPS-Status in der Studie erhoben worden und zu welchem Zeitpunkt?

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Herr Schmidt. – Frau Lüftner hat sich gemeldet, danach Frau Steinmetz von MSD und anschließend Frau Müller.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich will noch einmal in das gleiche Horn stoßen wie Herr Wörmann. Wir sind mit unserem CPS oder mit dem ganzen PD-L1-Status einfach schlecht. Wir bräuchten einen kombinierten Score aus tumorinfiltrierenden Lymphozyten, Subpopulationen, Tumor Mutational Burden, PD-L1-Status – haben wir aber nicht. Der PD-L1-Status gibt uns keine perfekte Diskriminierung, er ist eine longitudinale und auch flexible Größe. Wir bräuchten etwas Besseres, das haben wir aber nicht.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke. – Frau Steinmetz von MSD.

**Frau Dr. Steinmetz (MSD):** Ich möchte auch nochmal kurz einordnen: In der Studie selbst war der CPS nicht als Subgruppe präspezifiziert. Es handelte sich hier um Post-hoc-Analysen, und in den angesprochenen Analysen, die im EPAR vorliegen, sehen wir konsistente Ergebnisse. Zudem sind das in der KEYNOTE A18 sehr kleine Populationen. Wir sprechen hier von unter 5 Prozent der Patienten, die ein  $CPS \geq 1$  hatten.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe dazu auch eine Frage: Das IQWiG hat in seiner Abschätzung zum Verzerrungspotenzial gesagt, dass mehr als 90 Prozent der Patientinnen Tumoren hatten, die PD-L1-exprimierten. Vorbehaltlich der eingeschränkten Aussagekraft dieses einen Markers alleine und der anderen Probleme, die hier aufgeworfen wurden: Ist das so korrekt – die Frage geht an den pU – und wenn das korrekt ist, mit welchem Cut-off?

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Frau Müller. – Wer möchte vom pU darauf antworten?  
– Frau Steinmetz.

**Frau Dr. Steinmetz (MSD):** Wir haben Zahlen CPS < 1 sind kleiner als 5 Prozent in der Studie. CPS < 10 – das ist, denke ich, auch die angesprochene Zahl vom IQWiG – sind kleiner 10 Prozent. Da kommen wir, denke ich, dann auf diese 90 Prozent der Patienten, die das IQWiG in der Nutzenbewertung genannt hat.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Frau Steinmetz. – Frau Müller, haben Sie dazu eine Nachfrage?

**Frau Dr. Müller:** Nein, eigentlich nicht. Worauf sich das IQWiG bezog, ist sozusagen der Cut-off von 10. Okay, das heißt, der allergrößte Teil. Man hätte mit einer differenzierten Auswertung nur auf dieser Grundlage wahrscheinlich auch nicht so viel sagen können. Das wären dann 60 Patienten oder so. Es ist einfach schwer, da etwas zu sagen.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke schön. – Frau Nink, Sie können aber trotzdem etwas dazu sagen.

**Frau Nink:** Ja, ich wollte kurz ergänzen: Dass wir uns auf den Wert CPS  $\geq 1$  bezogen – das finden Sie auch in den Patientencharakteristika der Studie, die in der Bewertung abgebildet sind – lag daran, dass sich die Zulassung in der nächsten Therapielinie für Pembrolizumab genau auf diesen Cut-off bezieht. Wir haben in der Folgetherapiesituation eingeschätzt, ob diese Therapie für die Patientin infrage kommen würde. Das würde sie nur, wenn hier ein CPS  $\geq 1$  vorliegen würde; um das einzusortieren.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Vielen Dank. Habe ich Sie jetzt abgeschnitten, Frau Nink? Nicht, dass da noch irgendetwas fehlt?

**Frau Nink:** Ich hätte noch eine weitere Frage zu einem anderen Thema.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Ja. gerne.

**Frau Nink:** Ich weiß nicht, ob die Diskussion abgeschlossen war.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Einen Moment, bitte. – Frau Lüftner, wollten Sie dazu noch etwas sagen?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Nur ganz kurz: Ein CPS von 1 oder irgendein anderer Cut-off kann bei unterschiedlichen Therapiesituationen etwas Unterschiedliches bedeuten. Deshalb ist der Transfer von der einen in die andere Situation nicht weiterführend. Ich verstehe, dass man das im Kopf hat, aber es ist wohl nicht das Gleiche. Das hat auch etwas mit Resistenzentwicklung zu tun.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke. – Frau Nink.

**Frau Nink:** Vielleicht noch als Ergänzung dazu: Es ging uns nur darum, abzuschätzen, ob diese Therapie gemäß Zulassung für die Patientin basierend auf der Zulassung infrage kommen würde. Was das für die individuelle Patientin bedeutet, muss man sowieso anschauen. Aber es ging darum, das einzusortieren.

Ich hätte noch eine Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer zum Thema unerwünschte Ereignisse: Sie haben mit Ihrer Stellungnahme Daten zu unerwünschten Ereignissen nachgereicht. Das sind jetzt Ereigniszeitanalysen. Wir hatten in der Dosierbewertung beschrieben, weil wir unterschiedliche Beobachtungsdauern haben, dass wir hier Ereigniszeitanalysen benötigen. Die haben Sie jetzt nachgeliefert. Sie haben allerdings keine Subgruppenanalysen zu diesen Ereigniszeitanalysen geliefert. Daher die Frage: Warum haben Sie die nicht mitgeliefert, und könnten Sie sie nachliefern?

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Frau Nink. – Frau Müller wollte noch zu dem Thema von eben etwas sagen. Dann würden wir zu dem pharmazeutischen Unternehmer kommen. Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Wir springen ein wenig hin und her. Ich finde auch interessant, was Frau Nink gesagt hat. Ich habe das jetzt so verstanden: Das IQWiG hat anhand eines bestimmten Cut-Offs, in dem Fall 1 Prozent, in dieser ganz frühen kurativen Situation extrapoliert, ob nach Rezidivmetastasierung usw. möglicherweise eine Folgetherapie infrage gekommen wäre. Von Ihnen, Frau Lüftner, habe ich das eben so verstanden, dass die Tatsache, dass zu Beginn diese Expression ausliegt, nur eingeschränkt auf die Frage übertragbar ist, ob in der Rezidiv-Situation überhaupt die Situation vorliegt, dass man also praktisch nicht die mögliche Eignung für eine Folgetherapie aus dem Status ganz zu Beginn einschätzen könnte. Ist das richtig, oder habe ich das falsch verstanden?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ja. Ein PD-L1-Status zu unterschiedlichen Zeitpunkten mag unterschiedliches bedingen und bedeuten. Das haben wir durchaus öfters; hat also eine andere prädiktive Bedeutung.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Frau Lüftner. – Dann kommen wir zu der anderen Frage, die sich an den pharmazeutischen Unternehmer richtete. Frau Steinmetz.

**Frau Dr. Steinmetz (MSD):** Sie haben korrekt angemerkt, wir haben die Ereigniszeitanalysen zu den unerwünschten Ereignissen in der Stellungnahme nachgereicht, die Subgruppenanalysen dazu nicht. Um das vielleicht einzuordnen: In den Subgruppenanalysen sehen wir generell in der Studie KEYNOTE A18 sehr wenig positive Testungen. Das heißt die Frage, ob diese Ereigniszeitanalysen in den Subgruppen tatsächlich unterschiedliche Ergebnisse bringen würden, das würden wir an dieser Stelle nicht erwarten. Die Unsicherheit, die in der Nutzenbewertung beschrieben wurde, sehen wir primär relevant für die Gesamtraten. Deshalb haben wir diese inklusive der zusätzlichen Analyse nach SOC und PT dargestellt.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke, Frau Steinmetz. – Frau Nink, Sie möchten noch nachfragen?

**Frau Nink:** Ja gut, ich meine, Sie haben richtig beschrieben, dass wir bisher in der Studie keine Effektmodifikationen gesehen haben, aber ob das jetzt für diese Analysen so ist, dafür müsste man sich die anschauen. Daher die Frage, würden Sie die nachliefern oder nicht?

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Frau Steinmetz?

**Frau Dr. Steinmetz (MSD):** Wir sehen keinen Mehrwert darin, die Analysen nachzureichen. Wir sehen konsistente Ergebnisse in den Ereigniszeitanalysen und in den relativen Risiken, die wir initial im Dossier eingereicht haben und erwarten das auch für die Subgruppenanalysen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die letzte Aussage des Unternehmens kommentiere ich nicht. Grundsätzlich sind mehr Daten für uns immer hilfreich. Was ich eigentlich sagen wollte, ist, dass die Anzahl der CPS-negativen Patientinnen in den Studienarmen bei 4,7 und 6,6 Prozent der Patientinnen lag. Es ist eine sehr kleine Gruppe, an der Grenze von 5 Prozent. Da muss man sich überlegen, ob es komplett eine relevante Untergruppe ist. Ich finde die Diskussion spannend, aber es betrifft 95 Prozent der hier behandelnden Patientinnen nicht.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Herr Wörmann, können Sie den Prozentsatz noch einmal nennen? Bei mir kam er eben nur abgehakt an.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Im Verumarm sind 4,7 Prozent der Patientinnen CPS-1-positiv gewesen, also über 1 Prozent, und 6,6 Prozent im Kontrollarm.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Vielen Dank. Gibt es weitere Fragen? – Herr Schmidt.

**Herr Schmidt:** Vielleicht noch als Kommentar zu Herrn Wörmann: Der Anteil mag gering gewesen sein, und das war er auch in der Folgelinie, die wir mit der KEYNOTE 826 schon

bewertet haben. Aber es gibt inzwischen Publikationen, die sich damit auseinandersetzen, ob der CPS-Status unter 1 für diese Anwendungsgebiete wirklich so gering ist. Es liegen auch andere RCTs vor, die von deutlich höheren Anteilen ausgehen, die bis zu 36 Prozent reichen. Was Herr Wörmann gesagt hat, ist in Bezug auf die Studie, die vorliegt, richtig, aber es ist, glaube ich, immer noch offen, ob das für das ganze Anwendungsgebiet tatsächlich so zu sehen ist, weil es hier epidemiologische Daten nicht zu geben scheint.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Danke. – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich habe noch eine Frage zur Relevanz der chinesischen Kohorte und den Daten. Ich weiß nicht, ob das schon Thema war. Das würde uns interessieren. Der pU sagte, dass keine separaten Analysen vorgelegt werden. Wir haben in der Studie KEYNOTE A18 35 Prozent asiatisch. Können Sie etwas zur Relevanz dieser Population sagen? Unterscheiden sich diese? Vielleicht von den Experten. Das wäre unsere Frage.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Zunächst Frau Steinmetz und dann Herr Professor Wörmann.

**Frau Dr. Steinmetz (MSD):** Ganz kurz zur Einordnung: Es gab keine separate chinesische Kohorte. Das hatten Sie, Frau Teupen, angesprochen. Ich möchte das noch einmal unterstreichen. Zudem haben wir auch keine relevante Effektmodifikation nach Region gesehen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eine kleine Bitte an Herrn Schmidt: Diese Daten von bis zu 36 Prozent negativen Patientinnen in den Stadien 3 und 4 oder metastasiert refraktär kenne ich nicht. Können Sie mir die zukommen lassen? Ich möchte auch dazulernen. Ich kenne die frühen Stadien, die passen hier aber nicht hin.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Herr Schmidt nickt. Das wird hinter den Kulissen stattfinden.

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

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Gibt es weitere Fragen? – Wir haben das intensiv erörtert. Ich sehe keine weiteren Fragen. Damit kommen wir zum Ende der Anhörung. Der pharmazeutische Unternehmer hat jetzt Gelegenheit, die wesentlichen Punkte dieser Anhörung aus seiner Sicht zusammenzufassen. Sie haben das Schlusswort. Wer möchte? – Frau Frénoy.

**Frau Frénoy (MSD):** Vielen Dank für diese sehr umfangreiche Diskussion. Wir konnten viele Themenkomplexe bearbeiten und hoffentlich auch viele Fragestellungen erläutern und klären. Zum medizinischen Bedarf: Ich glaube, es wurde von den Klinikern sehr klar gesagt, wir haben es hier mit einer Gruppe von Patientinnen zu tun, zum Teil noch jungen Patientinnen, die beim lokal fortgeschrittenen Zervixkarzinom wirklich neue Therapieansätze brauchen. Die Patientinnen können nicht mehr operiert werden. Sie haben zurzeit Radiochemotherapie als Standard zur Verfügung, und die Immuntherapie, die wir diesen Patientinnen nun zur Verfügung stellen, bringt eine neue Chance auf Heilung, die wir in dieser Anhörung sehr umfänglich besprochen haben. Das möchten wir noch einmal betonen.

Wir haben uns viel zum Thema Kuration ausgetauscht und konnten von den Klinikern sehr deutlich hören, was sie hier erzielen, ist eine Kuration. Sie wollen die Rezidive so weit wie möglich aus dem Weg räumen und verspäten, denn ein Rezidiv bedeutet den Übergang in die palliative Situation, und das wollen wir bei diesen Patientinnen nicht. Wir wollen nicht in die palliative Situation übergehen, wir wollen bei dem kurativen Ansatz bleiben. Es wurde sehr klar unterstrichen, dass dieses kurative Potenzial, das wir hier bringen, den Patientinnen etwas Neues und Zusätzliches bringt.

In diesem Zusammenhang konnten wir klären, warum wir uns in einem anderen Ansatz befinden als die KEYNOTE 826, die umfänglich angesprochen wurde. Es sind zwei unterschiedliche Situationen, die nicht zu verwechseln sind. Noch einmal: Wir befinden uns

hier in der kurativen Situation, in der 826 in der palliativen Situation. Diese zwei unterschiedlichen Situationen sollten nicht verwechselt werden.

Zu den Folgetherapien, die wir klären konnten: Die Entscheidung bleibt allein beim Prüfarzt. Welche Folgetherapie den Patientinnen zur Verfügung gestellt werden sollte, bildet die Versorgungsrealität zum Zeitpunkt der Studie ab.

Aus unserer Sicht sind die Daten der KEYNOTE A18, die wir vorgelegt haben, vollständig und aussagekräftig, und mit den Daten in unserem Dossier ist es möglich, den Zusatznutzen mit hoher Aussagesicherheit abzuleiten. Zu den Daten an sich ist zu betonen, die Daten an sich sind eindeutig, und wir haben es von den Klinikern gehört, Sie sehen es selbst, wir konnten in der Studie ein Drittel weniger Todesfälle sehen. Es ist ein erheblicher Überlebensvorteil, den wir in der KEYNOTE A18 zeigen können. Darüber hinaus reduziert die Kombination aus Chemotherapie und Pembrolizumab das Risiko des Scheiterns der kurativen Therapie und den Übergang in ein palliatives Setting um etwa 45 Prozent. Das ist sehr wichtig zu betonen. Dieses Drittel weniger Todesfälle sind ein erheblicher Überlebensvorteil, den wir in dieser Studie sehen konnten. Somit sehen wir in der Gesamtschau weiterhin einen erheblichen Zusatznutzen für die Patientinnen in diesem Anwendungsgebiet mit dieser Therapie. – Wir bedanken uns beim Unterausschuss und wünschen Ihnen weiterhin gute Beratungen.

**Herr Niemann (stellv. Vors.):** Vielen Dank, Frau Frénoy. Damit haben wir eine Punktlandung geschafft, unsere vorgesehene Sitzungszeit eine Stunde haben wir genau passend erfüllt. Vielen Dank an alle Beteiligten, insbesondere die Kliniker, für die intensiven Auskünfte an dieser Stelle. Der Unterausschuss wird die heute diskutierten Punkte erörtern und in die Bewertung einbeziehen. Damit schließe ich die Anhörung. Ich wünsche Ihnen eine schöne Woche und bis demnächst, vielleicht sogar gleich bei der nächsten Anhörung. Bis dahin alles Gute.

Schluss der Anhörung: 11:00 Uhr