

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Pembrolizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Oktober 2017
von 10.04 Uhr bis 11.02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Kucka
Frau Dr. Schreiner

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **medac GmbH:**

Frau Reim

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

Herr Dr. Kaskel
Frau Metterlein
Herr Dr. Müller
Frau Dr. Wendel-Schrief

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Dr. Fetscher
Herr Prof. Dr. Ludwig

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Hodgkin Studiengruppe (GHSg):**

Herr Dr. von Tresckow

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, nehmen Sie bitte Platz. – Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zum Verfahren nach § 35a, frühe Nutzenbewertung Keytruda zur Behandlung des rezidivierenden oder refraktären klassischen Hodgkin-Lymphoms, Nutzenbewertung nach § 35a. Im Verfahren ist die Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. August 2017, die Ihnen bekannt ist. Hierzu hat MSD Sharp & Dome als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen, dann Bristol Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, medac GmbH, weiter die AkdÄ, die DGHO und die GHSG, Herr Professor Dr. Andreas Engert und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für unser Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für MSD müssten Herr Dr. Kaskel, Frau Metterlein, Herr Dr. Müller und Frau Dr. Wendel-Schrief da sein – jawohl –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Ludwig – er ist gesehen worden – und Herr Dr. Fetscher – er ist auch da – sowie für Bristol Myers Squibb Frau Kucka und Frau Dr. Schreiner – ja. Herr Professor Wörmann für die DGHO ist auch da; Herr Dr. von Tresckow für die GHSG ist ebenfalls da. Frau Reim von medac fehlt; sie wird erst zur nächsten Anhörung kommen. Ferner sind Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner vom vfa anwesend. – Ist jemand da, der noch nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann der übliche geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Nennen Sie deshalb jeweils Name, entsendendes Unternehmen oder Institution und benutzen Sie das Mikrofon, wenn Sie das Wort ergreifen.

Basis für die heutige Anhörung ist, wie gesagt, die Dossierbewertung des IQWiG. Uns würde in der heutigen Anhörung unter anderem die Fragestellung interessieren, welche Therapieoptionen entsprechend der klinischen Praxis für Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem klassischem Hodgkin-Lymphom zur Verfügung stehen, des Weiteren die Frage, was der Therapiestandard in der konkreten Behandlungssituation ist, über die wir uns unterhalten. Insbesondere an die Kliniker richtet sich die Fragestellung, wie sie die Komplikationen inklusive Todesfälle bei einer allogenen Stammzelltransplantation nach Vortherapie mit Keytruda bewerten. Das sind aber nur drei Fragen von sicherlich mehreren anderen, die erörtert werden sollten.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, einleitend die wichtigsten Punkte aus seiner Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG vorzutragen. – Wer möchte das machen? – Frau Wendel-Schrief, bitte schön, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. – Sehr geehrter Herr Hecken, sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Bevor ich kurz auf die wichtigsten Punkte eingehe, möchte ich gerne die Kollegen vorstellen, die mit mir heute nach Berlin gekommen sind. Das ist ganz links Frau Veronika Metterlein, die bei uns für die Erstellung des Dossiers verantwortlich war, dann neben ihr Herr Peter Kaskel, der bei uns in der Abteilung Market Access für Keytruda zuständig ist. Zu meiner Rechten sitzt Herr Bernd Müller, der in der medizinischen Abteilung arbeitet. Mein Name ist Jutta Wendel-Schrief; ich leite die Abteilung Market Access bei MSD.

Wir sind heute hier in Berlin beim G-BA zusammengekommen, um ein weiteres Mal den Nutzen von Keytruda bei einem neuen Anwendungsgebiet zu diskutieren. Bei diesem Anwendungsgebiet ist jedoch vieles anders als bisher: An einem Hodgkin-Lymphom leiden in Deutschland nur sehr wenige

Personen, im Gegensatz zu vielen anderen Krebsarten, wie zum Beispiel Hautkrebs oder Lungenkrebs, die wir hier bereits diskutiert haben. Des Weiteren haben wir es hierbei mit sehr jungen Patienten zu tun, die noch voll im Berufsleben und in der Aufbauphase ihres Lebens stehen, die Karriere machen wollen, eine Familie gründen und noch viele Ziele für ihr Leben haben.

Bislang konnten diese Patienten nur mit sehr belastenden Therapieoptionen behandelt werden, sofern die Patienten dafür in Frage kamen, unter anderem mit einer Stammzelltransplantation. War dies jedoch keine Möglichkeit oder war die Stammzelltransplantation nicht erfolgreich, blieb nur eine Chemotherapie übrig. Diese wurde dann auch durchaus mehrfach durchgeführt, da die Ärzte verständlicherweise diese jungen Patienten nicht aufgeben wollen.

Mit Pembrolizumab haben die Behandler und die Patienten jetzt erstmalig eine wirkliche Alternative, allerdings nur in der vierten Linie. An dieser Stelle kommen wir zu den Schwierigkeiten im AMNOG-Prozess: Um einen Zusatznutzen zu belegen, benötigt man hauptsächlich randomisierte Studien. Überlegen Sie sich bitte, wie Sie sich entschieden, wenn Sie an dieser lebensbedrohlichen Erkrankung litten und für Sie eine Stammzelltransplantation nicht in Frage käme. Würden Sie sich mit einer Chance von 50 Prozent, eine weitere Chemotherapie zu erhalten, in eine Studie einschließen lassen, oder würden Sie nicht alles daran setzen, diese neue, besser verträgliche und wahrscheinlich besser wirksame Therapie zu erhalten?

Daher haben wir in diesem Fall für diese wenigen Patienten nur eine Singlearm-Studie zur Verfügung gestellt. Wenn man sich jedoch die Daten dieser Studie ansieht und diese mit den Ergebnissen des deutschen GHSG-Registers vergleicht – das GHSG-Register ist unserer Ansicht nach die beste derzeit verfügbare Evidenz für die deutsche Versorgungssituation –, dann erkennt man, welchen Fortschritt Keytruda diesen Patienten bringt. Nach zwölf Monaten leben unter Pembrolizumab noch 147 von 150 Patienten; das sind 98 Prozent der Patienten, ein Ergebnis, das im deutschen Versorgungskontext bis dato noch nicht erreicht wurde, und dies wiederum mit einem sehr guten Sicherheitsprofil. Des Weiteren sind wir der Ansicht, dass die beiden zVT-Gruppen weiterhin getrennt werden sollten, da diese Patienten im klinischen Alltag unterschiedliche Therapieoptionen haben.

Insgesamt möchten wir Sie darum bitten, die besondere Situation bei dieser schwierigen und hochkomplexen Erkrankung, die nur wenige, aber sehr junge Patienten trifft, in Ihrer Bewertung zu berücksichtigen. Wenn Sie die Ergebnisse unter Keytruda in der KEYNOTE-087-Studie der bisherigen Versorgungssituation in Deutschland gegenüberstellen, muss man einfach einen Zusatznutzen erkennen. Da wir jedoch verstehen, dass dies gemäß der Bewertungskriterien nach AMNOG nicht zu quantifizieren ist, beantragen wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Keytruda im Anwendungsgebiet Hodgkin in der Viertlinientherapie. – Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Wendel-Schrief. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich nehme sowohl auf das Bezug, was Sie in der schriftlichen Stellungnahme geschrieben haben, als auch auf das, was Sie eben gerade gesagt haben. Sie heben jetzt den Vergleich oder vielmehr, da das, was Sie durchgeführt haben, ja noch nicht einmal ein wirklicher Vergleich ist, die Datendarstellung aus dem Register hervor. In Ihrem Dossier selber haben Sie das Register aus nachvollziehbaren Gründen, nämlich weil es überhaupt nicht die Patienten abbildet, die eigentlich hier von der Zulassung umfasst sind, nur als ergänzend dargestellt. Ausweislich Ihrer Zusammenfassung und Schlussfolgerung im Dossier nehmen Sie auch keinen Bezug mehr auf das Register, sondern auf den Vergleich mit Nivolumab. Das ist noch einmal eine ganz andere Problematik; auf den Vergleich mit der Nivolumab-Studie sind Sie jetzt gar nicht eingegangen.

Meines Erachtens kann man das relativ kurz machen: Wenn Sie mit dem, was Sie im Dossier gemacht und auch zu Recht gemacht haben, konsistent bleiben würden, wenn Sie mit der Argumentation, was relevant und was nicht relevant ist, konsistent blieben, dann hätten wir jetzt keine Diskussion um den Vergleich mit dem Register. Die Situation ist so, dass Sie dann einen Vergleich mit Nivolumab gemacht haben. Sie haben jetzt ein paar neue Daten nachgereicht; auf sie sind Sie nicht eingegangen.

Erst einmal wäre meine Frage ganz konkret dazu: Sie machen ja eine bloße Datendarstellung, auch in den nachgereichten Daten jetzt. Sie machen also nichts anderes, als dass Sie Tabellen von Daten einzelner Studien machen. Sie berechnen keinerlei Effekte im Vergleich zu Nivolumab. Was ist der Hintergrund, wo Sie doch einen sogenannten nicht-adjustierten Vergleich anstreben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das?

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Vielen Dank für die Frage, Herr Kaiser. Das gibt uns noch einmal eine Möglichkeit, detaillierter zu erläutern, wie wir diese Situation betrachten. Ich bin wohl auch darauf eingegangen, wie schwierig die Datensituation in dieser Indikation ist und dass wir sowohl im Dossier als auch in der Stellungnahme immer versucht haben, die bestverfügbare Evidenz darzulegen. Aber die Kollegin Metterlein würde darauf noch einmal im Detail darauf eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Metterlein.

Frau Metterlein (MSD): Wie Frau Wendel-Schrief bereits erwähnt hat, haben wir im Dossier die bestverfügbare Evidenz dargestellt. Aus formalen Gründen war das mit seiner Zulassung eben auch Nivolumab. Wir haben im Dossier alles, was wir als relevant erachtet haben, dargestellt, und deswegen sollte das auch vollumfänglich berücksichtigt werden. Zudem möchte ich auch noch einmal betonen, dass vor allem die Registerdaten hierbei eine ganz besondere Rolle spielen, weil es eine besondere Versorgungssituation ist und die Registerdaten der deutschen Versorgungssituation am nächsten kommen. Aus diesem Grund sollten alle Daten, die wir im Dossier dargestellt hatten, eben vollumfänglich berücksichtigt werden.

Herr Dr. Kaiser: Meine Frage haben Sie nicht beantwortet. Einfach noch einmal: Sie ziehen in Ihrem Dossier – darüber, ob nun einmal oder mehrmals, braucht man nicht zu reden – eine Schlussfolgerung auf Basis der Nivolumab-Daten. Sie ziehen keine Schlussfolgerung auf Basis der Registerdaten, weil Sie im Dossier selber erwähnen, dass diese Daten nicht geeignet sind. Sie stellen Sie dar, aber Sie sagen, sie sind nicht geeignet.

Bleiben wir noch einmal bei Nivolumab. Da sagen Sie, Sie wollen einen nicht-adjustierten historischen Vergleich machen. Sie machen dort und auch jetzt wieder in der Stellungnahme nichts anderes als etwas, das man auch Datenwüsten nennen kann. Das heißt, Sie stellen einfach Ergebnisse von Studien dar. Sie nehmen keinerlei Vergleich im Sinne von Effektberechnung vor. Noch einmal die Frage: Warum machen Sie das nicht?

Frau Metterlein (MSD): Vielen Dank für die Rückfrage. – Wir haben alle Daten in der Zusammenfassung erneut umfänglich dargestellt. Wir haben keine Berechnung der Effektschätzer vorgenommen, weil uns auch Basisinformationen zu den Nivolumab-Studien gefehlt haben.

Herr Dr. Kaiser: Das muss man so hinnehmen. Spätestens mit den nachgereichten Stellungnahmen hätten Sie die Basisinformationen gehabt, weil es um eine Bewertung zu Nivolumab geht, auf die Sie in Ihrer Stellungnahme auch Bezug nehmen. Sie haben ja insbesondere angegeben, dass Sie die

Beobachtungsdauer aus der Nivolumab-Studie nicht gekannt hätten und deswegen gegebenenfalls keine Effektschätzer berichtet hätten. Das ist ja inzwischen anders. Also, Sie haben selbst in der Stellungnahme, obwohl diese Informationen angeblich im Dossier gefehlt haben, jetzt nicht entsprechend berücksichtigt und entsprechend berechnet, einmal abgesehen davon, dass man feststellen muss – das haben wir in unserer Dossierbewertung ja auch geschrieben –, dass aufgrund der doppelt so langen Beobachtungsdauer unter Nivolumab Sie bezüglich der unerwünschten Ereignisse ja auch nur einen Pseudounterschied berechnen würden. Sie beobachten unter Nivolumab doppelt so lange.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Metterlein.

Frau Metterlein (MSD): Ich möchte hier noch einmal betonen, dass vor allem die Registerdaten eine sehr zentrale Rolle spielen. Der Zusatznutzen sollte auch in der Gesamtschau der ganzen Daten gesehen werden.

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

Frau Dr. Müller: Ich hoffe, ich bin gut verständlich? – Okay.

Ich habe auch noch einmal eine Frage, die sich auf den Punkt bezieht, den Herr Kaiser gerade gemacht hat: Warum haben Sie die Ergebnisse lediglich deskriptiv dargestellt? Sie haben ja im Dossier argumentiert, dass Ihnen Informationen zu Baseline-Charakteristika und Beobachtungsdauer gefehlt haben. Jetzt begründen Sie das damit, dass die Registerstudie relevanter wäre. Vielleicht können Sie darauf dann doch noch einmal kurz eingehen, auch vor dem Hintergrund, dass für die Nivolumab-Bewertung, die ja im Juni letzten Jahres abgeschlossen wurde – um diese Studie geht es da –, ebenfalls Daten zur Verfügung standen. Da ist die Frage, zu welchem Zeitpunkt dies der Fall war. Vielleicht kann uns auch BMS noch weiterhelfen, ob sie da schon vorlagen.

Die zweite Frage, die ich habe, bezieht sich auf etwas, das vielleicht noch wichtiger ist. Sie haben jetzt mehrfach auf das Hodgkin-Register abgehoben, darauf, dass es die Behandlungsrealität eigentlich besser darstelle. Sie haben aber selber dort ebenfalls nur deskriptiv Daten dargestellt, mit der Begründung, dass es der Zulassung nicht entspreche, weil die Patienten kein Brentuximab Vedotin erhalten hätten; bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch wiedergebe. Vielleicht können Sie dazu noch einmal etwas sagen.

Außerdem könnten die Fachgesellschaften vielleicht noch etwas dazu sagen, inwiefern die Behandlung mit Brentuximab Vedotin in ihrer Erfahrung sozusagen das Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren möglicherweise modifiziert oder nicht. Der pU hat nämlich in der Stellungnahme damit argumentiert, dass es für das Ansprechen keine Rolle spielen würde, ob man eine Vortherapie entsprechend gehabt habe oder nicht, man also die Registerdaten trotz der fehlenden Brentuximab-Vortherapie heranziehen könne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit dem pU an. Wer möchte? – Bitte schön, Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Sie haben ja selber eben schon abgehoben, Sie haben zwei Fragen. Auf die Frage, warum die beiden Studien, die Nivolumab-Studien und unsere, nur deskriptiv dargestellt wurden, wird Frau Metterlein eingehen. Bei der zweiten Frage ging es um das Register, und zwar darum, dass es anders als die Studienlage letztendlich den Versorgungsalltag abbildet. Das wird dann Herr Kaskel übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Metterlein, bitte.

Frau Metterlein (MSD): Wir haben natürlich mittlerweile die Daten aus dem Nivolumab-Dossier vorliegen; da kann man auch die Beobachtungsdauern herausnehmen. Man sieht, dass die mediane Beobachtungszeit für die Kohorte B bei 17 Monaten und für die Kohorte C bei 10,6 Monaten liegt. Auch aus diesem Grund weichen die Beobachtungsdauern zu sehr voneinander ab, als dass wir jetzt hier unmittelbar einen Vergleich vornehmen wollten.

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

Herr Dr. Kaskel (MSD): Vielen Dank, Frau Müller, auch für die Frage bezüglich der Vortherapie mit BV. Ich würde gerne ein bisschen breiter darauf eingehen.

Wir haben ja das Problem, dass uns hierbei keine randomisierte Evidenz in der Viertlinientherapie vorliegt. Deswegen haben wir auch nach der Beratung im August letzten Jahres geschaut, ob wir Versorgungsdaten aus Deutschland bekommen können. Nun haben wir hier ja eine besondere Versorgungssituation, das heißt eine seltene und komplexe Erkrankung vornehmlich junger Menschen. Das Besondere hieran ist, dass sie regelhaft in Zentren therapiert werden, und zwar zum großen Teil in Zentren der Deutschen Hodgkin Studiengruppe. Wir konnten analog zur KEYNOTE-087 letztendlich Patienten aus dem Register generieren.

Warum ist die BV-Vortherapie hier nicht entscheidend? Zum Ersten ist es aus Sicht der MSD nur eine sehr kurze Zeitspanne gewesen, in der ausschließlich Brentuximab Vedotin verfügbar war. Zum Zweiten – das ist das Entscheidende – sehen wir in der Drittlinienkohorte der KEYNOTE-087, in der Kohorte 3, dass das Ansprechen auf Pembrolizumab, auf Keytruda, von der BV-Vortherapie unabhängig ist. Darüber hinaus ist es auch über die Kohorten gleich, egal, ob in der Dritt- oder Viertlinie. Wenn man zudem noch sieht, dass eben in der KEYNOTE-087, wie Frau Wendel-Schrief vorhin schon erwähnte, ein Gesamtüberleben von 98 Prozent nach einem Jahr und dann in der KEYNOTE-013 ein Gesamtüberleben von 87 Prozent zu Monat 34 zu sehen ist, und dies verglichen zu den Registerdaten mit einem Gesamtüberleben von 48 Prozent zu Monat 36, so denken wir, dass dies entscheidende Daten sind, um hierfür einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu begründen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir wiederholen hier in alter Nachdenklichkeit meines Erachtens diejenige Diskussion, die wir im Frühsommer zum selben Thema hatten. Wir gucken in diesem Falle dann eben bei Nivolumab/Pembrolizumab, die wir als Substanzklassen bezeichnen, und wir sehen im Moment keine großen Unterschiede dazu. Meines Erachtens war die erste kritische Diskussion, die wir im Sommer hatten, dass es zum einen eine kleine Gruppe von Patienten ist; das macht die Durchführung einer Phase-III-Studie schwierig.

Die zweite kritische Diskussion im Sommer war, dass die Vergleichstherapie extrem heterogen wäre. Wenn man gegen Therapie nach Maßgabe des Arztes randomisieren würde, dann hätte man ein paar Patienten, die allogene noch transplantierbar gewesen wären, was ein völlig anderes Vergleichskollektiv wäre, als wenn man irgendeine Dritt- oder Viertlinien-Chemotherapie nehmen würde. Was es so schwierig macht, das zu tun, hatten wir im Sommer diskutiert, und das kann man meines Erachtens dem Protokoll entnehmen: Die kritischen medizinischen Fragen haben sich in dem Punkt nicht geändert. Das, was jetzt zu diskutieren ist, sind die Fragen, die Sie eben auch angesprochen haben, auch in der Einleitung schon, ob wir neue Erkenntnisse dadurch haben, dass eine Brentuximab-Vortherapie etwas an der Nach-Immunchekpoint-Therapie ändern würde, oder ob eine vorgeschaltete Immun-

checkpoint-Therapie potenziell das Graft-versus-Host-Risiko bei einer nur dann noch konsekutiven allogenen Transplantation erhöht. – Wir haben Herrn von Tresckow eingeladen, der das deutsche Hodgkin-Register mit führt. Die Frage wäre, ob er das beantworten dürfte.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Also, zur ersten Frage, ob die Vorbehandlung mit Brentuximab Vedotin einen Einfluss auf die Effizienz der Checkpoint-Inhibitoren hat: Danach ist in mehreren Analysen geschaut worden, und es scheint nicht so zu sein. Das heißt, man kann sagen, für die Patienten ist eben die Situation nach Brentuximab Vedotin hinsichtlich des Ansprechens auf Checkpoint-Inhibitoren die gleiche wie zuvor. Dazu muss man ergänzen, dass mit Brentuximab Vedotin auch in den längsten Analysen, die wir haben, nur 9 Prozent der Patienten ein langes progressionsfreies Überleben erreichen, sodass man eigentlich sagen muss, nach Brentuximab Vedotin ist der Patient an sich wieder in der gleichen Situation wie sonst, da er multipel rezidiert ist und sämtliche Optionen schon bekommen hat. Von daher macht es eben Sinn, sich diese Registerdaten anzuschauen, auch wenn die Patienten das dann nicht bekommen haben.

Zur Frage zwei, was der Einfluss der Toxizität der Allotransplantation im Zusammenhang mit Checkpoint-Inhibitoren ist – auch das ist mittlerweile hinlänglich analysiert worden –, sieht es nach allem, was man jetzt weiß, so aus, dass eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren vor der Allotransplantation ein leicht erhöhtes Risiko hat – das ist aber nicht sehr stark gesteigert –, wohingegen die Gabe von PD1-Antikörpern nach der Allotransplantation teilweise mit schwersten Abstoßungsreaktionen und Todesfällen einherging.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend noch Herr Ludwig, dann Nachfrage Frau Müller und Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne zwei Punkte noch ansprechen, zunächst die formale Frage, warum die vorgelegten Daten auch aus Sicht der AkdÄ absolut unzureichend sind. Natürlich ist es extrem schwierig, in dieser Situation der Viertlinientherapie randomisierte kontrollierte Studien durchzuführen. Man fragt sich aber trotzdem, warum es nicht möglich sein sollte, in einer europäischen Initiative entsprechend vernünftige zumindest Phase-II-Studien mit einer ausreichenden Patientenzahl und einer ausreichenden Beobachtungsdauer durchzuführen. Das erschließt sich mir nicht. Ich glaube, das ist ein Musterbeispiel für eine Erkrankung, bei deren Erforschung man international kooperieren muss, weil man national keine vernünftige Evidenz bekommt.

Das Zweite sage ich zur klinischen Situation. Ich selber habe 35 Jahre lang wirklich sehr viele Hodgkin-Patienten behandelt, und ich werde etwas nervös, wenn ich höre, dass man sagt: Diese Patienten wären früher gestorben. Jeder von uns, der in seinem Leben viele Hodgkin-Patienten gesehen hat, weiß, dass es im Laufe der Therapie sehr viele unterschiedliche Therapiemöglichkeiten gibt. Ich entsinne mich an bestimmt 20 Patienten, die allein unter Vinca-Alkaloiden mit einem klassischen Hodgkin-Lymphom eins, zwei, drei, vier Jahre überlebt haben. Es ist halt eine klinisch sehr heterogene Erkrankung, und deswegen kann man aus Daten, die nur eine so kurze Beobachtungsdauer haben, meines Erachtens keine Schlussfolgerung ziehen.

Man muss ja auch Folgendes sagen: Man hat nicht nur die Unsicherheit hinsichtlich der mittel- oder langfristigen Wirksamkeit. Wir haben auch weiterhin die Unsicherheit hinsichtlich immunologisch bezogener Nebenwirkungen nach längerer Therapie. Das, was Herr von Tresckow gesagt hat, sehe ich ganz genauso: Vorher gibt es keine Daten, nachher gibt es sehr bedrohliche Daten bei der allogenen Transplantation, und letztlich müssen wir – ich glaube, das gehört in eine solche Diskussion auch mit hinein – natürlich auch die Kosten berücksichtigen, die wir mit dieser Therapie mit extrem unsicherer

Datenlage erzeugen. Ich glaube, das ist auch ein Faktor, den wir in eine Therapieentscheidung heute einbeziehen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig – Nachfrage Frau Müller, dann Herr Kaiser.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kurze Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Ich bin jetzt ein bisschen verwirrt. Sie haben im Dossier dargestellt, Sie hätten die Registerdaten nicht für die Errechnung von Effektschätzern herangezogen, weil eben die Vortherapie dort nicht gegeben war. Sie haben dann in der Stellungnahme argumentiert, dass die Wirkung unabhängig von der Vortherapie wäre. Das wurde uns jetzt hier fachlich, soweit das möglich ist, aus den Registerdaten bestätigt. Aber Sie haben trotzdem keine Effektschätzer berechnet. Das ist einfach noch einmal eine Frage.

Außerdem habe ich noch einmal eine ganz kurze Rückfrage an die AkdÄ – vielen Dank, Sie haben schon viel beantwortet, was ich eigentlich fragen wollte – bezüglich der Vergleichsstudie, die Sie hier fordern. Sie haben ja gesagt, internationale Studien, weil es eine seltene Erkrankung ist, und Sie halten es auch für ethisch vertretbar. Sehen Sie auch in der Praxis zum jetzigen Zeitpunkt eine Möglichkeit, würden Sie es sozusagen bezüglich der Rekrutierung in eine Studie für durchführbar halten, eine Studie gegen andere Therapieoptionen durchzuführen? Also, ich meine jetzt nicht Nivolumab, sondern auch die anderen Optionen; das hatten Sie ja explizit angemahnt. – Das waren die beiden Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Tresckow.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Eine randomisierte Studie – darauf bezog sich wohl die Frage – gegen PD1-Antikörper in der Situation des multiplen rezidierten Hodgkin-Lymphom gegen Chemotherapie, was am ehesten der Standard wäre – nebenbei bemerkt, sind die Substanzen, die man da einsetzt, auch nicht zugelassen –, würde ich für absolut unethisch halten, weil die klinischen Daten der PD1-Antikörper so überzeugend sind, was die Ansprechdaten und die Lebensqualität angeht: Die Patienten haben unter der PD1-Therapie ein nicht vergleichbares Nebenwirkungsprofil. Sie sind zum größten Teil in ihrer Lebensqualität kaum eingeschränkt, im Gegensatz zu einer Therapie – Da werden Sie mir sicherlich nicht widersprechen, Herr Ludwig: Wenn man multiple Chemotherapien hintereinanderschaltet, dann hat das normalerweise massivste Auswirkungen, massivste Nebenwirkungen und Auswirkungen auf die Lebensqualität, sodass wir bei der derzeitigen Datenlage eine solche Studie eigentlich nicht für durchführbar hielten, und ich würde es auch den Patienten nicht zumuten wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik, Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Keine Replik, eine kleine Korrektur. Ich habe nicht von einer randomisierten kontrollierten internationalen Studie gesprochen. Ich habe davon gesprochen, dass wir international in dieser Situation eine ausreichende Patientenzahl beispielsweise in einer Phase-II-Studie benötigen, mit einer langfristigen Beobachtung, mit einer genauen Beobachtung der Toxizität – da weicht meine Meinung etwas von Herrn Tresckow ab; ich glaube, das können wir im Augenblick noch gar nicht endgültig einordnen, weil wir bei diesen Patienten zu kurze Beobachtungsdauern haben –, die dann letztlich am Ende auch einen vernünftigen adjustierten Vergleich mit anderen Dingen erlaubt. Denn das ist ja auch die berechtigte Hauptkritik vom IQWiG, dass die vorgelegten Daten derzeit in keiner Weise irgendeine vernünftige Interpretation erlauben.

Außerdem darf ich darauf hinweisen, dass die AkdÄ in ihrer Stellungnahme ganz bewusst auf der einen Seite gesagt hat, methodisch ist das, was vorgelegt wurde, absolut insuffizient; aber gleichzeitig glaubt auch die AkdÄ, weil wir einige Leute haben, die viele Hodgkin-Patienten behandelt haben, dass das eindeutig natürlich ein Fortschritt ist, der allerdings trotzdem auch wissenschaftlich fundiert belegt werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaskel, dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Vielen Dank für die Ausführungen, Herr von Tresckow und Herr Ludwig. – Ich möchte noch einmal betonen, dass wir hier Daten für Pembrolizumab in der Phase I und in der Phase II vorlegen und wir bei sehr vielen Patienten für diese komplexe Versorgungssituation sehr gute Evidenz zeigen können. Wir haben zum Monat 34 ein Gesamtüberleben in der KEYNOTE-013 von 87 Prozent. Das sind Gesamtüberlebensdaten, die es für Hodgkin so noch überhaupt nicht gegeben hat, und ich meine, das ist schon ein sehr wichtiger Punkt.

Ich will aber auch gerne auf die Lebensqualität eingehen. Wir zeigen in 14 von 15 Skalen im EORTC QLQ-C30 eine Verbesserung. Diese Daten spiegeln auch das wider, was die Ärzte berichten, dass 50 Prozent der Patienten unter Keytruda wieder arbeiten können, teilweise sogar mehr, und dies in einer vierten Therapielinie. Das ist schon ein besonderes Geschenk für die Patienten, die davon profitieren, und auch für ihre Familien: Sie haben Eltern, sie haben Kinder, um die sie sich kümmern müssen.

Zum Letzten möchte ich – ich denke, das ist auch ein wichtiger Punkt – auf die B-Symptomatik eingehen. Wir zeigen bei 46 von 48 Patienten in der KEYNOTE-087 einen Rückgang der B-Symptomatik, was auch ein sehr relevantes Ergebnis ist, wenn man sich verdeutlicht, was die B-Symptomatik ist, nämlich Fieber, Gewichtsabnahme über 10 Prozent und vor allen Dingen Nachtschweiß, der so stark ist, dass man das Bett wechseln muss. Wenn Sie das jeden Tag haben, dann ist das etwas, und wenn das unter Keytruda nach drei Wochen im Median weggeht, dann ist das meines Erachtens patientenrelevant.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): B-Symptomatik kriegen wir auch mit anderen Methoden weg.

(Widerspruch)

Der Punkt ist trotzdem, dass wir doch relativ leicht einen Konsens haben, dass es so ist. Aber das ist dieselbe Diskussion, die wir im Sommer auch hatten. Eine randomisierte Studie erscheint uns außerordentlich schwierig, auch wenn das ärgerlich ist, dass dann jetzt mit einer relativ kleinen Gruppe von Patienten – – Da haben wir eine Zulassung. Wir hatten gerade unsere Jahrestagung in Stuttgart, bei der es sehr viele Diskussionen gerade zu der Frage gab, ob man das schon als Standard definieren kann. Welche von den beiden das nun ist, können wir zurzeit nicht festlegen. Aber wir sehen schon ganz übereinstimmend, dass die hohe Lebensqualität der Patienten eigentlich von fast allen berichtet wird, die diese Patienten betreuen. Das sind inzwischen relativ viele Patienten; die Zahl ist insgesamt nicht groß. Aber meines Erachtens wird man sich auf eine Phase-II-Studie relativ leicht einigen können.

Eine randomisierte Studie erscheint uns jetzt ebenfalls schwierig, einmal in methodischer Hinsicht wegen der Heterogenität, weil man dann zum Beispiel gegen Allo vergleichen müsste, was wegen der hohen Mortalität der allogenen Transplantation in der Dritt- und Viertlinientherapie extrem schwierig

ist. Eine gute Beobachtungsstudie auch mit dem Vergleich der beiden Substanzen aus dieser Substanzklasse wäre sicherlich etwas Spannendes.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich würde gerne noch einmal auf zwei, drei Punkte zurückkommen, weil sie so gesagt worden sind und da vielleicht etwas im Raum geblieben ist, was so durch die Daten nicht gestützt ist. Der eine Punkt betrifft die Frage, ob die Brentuximab-Vedotin-Vorbehandlung irgendeinen Einfluss hat. Also, zum einen ist es so, dass die vorgelegten Daten in einer irrelevanten Kohorte vorgelegt worden sind, die der Hersteller ja selber auch ausgeschlossen hat, die also das Anwendungsgebiet gar nicht umfassen; das ist in Ihrer Studie die Kohorte 3 gewesen. Einmal unabhängig davon, dass diese Daten methodisch nicht geeignet sind, um Gleichwertigkeit nachzuweisen, ist es eben auch so, dass die Untersuchungen gar nicht in der richtigen Kohorte durchgeführt worden sind. Außerdem geht es davon unabhängig natürlich nicht nur darum – darauf sind Sie nur eingegangen –, ob dies für Pembrolizumab ein Effektmodifikator ist, sondern es geht darum, ob es für den Vergleich ein Effektmodifikator ist, sprich, ob das auch für die Vergleichsgruppe genau das Gleiche wäre.

Herr von Tresckow hat eben beiläufig gesagt, ja, das sehen wir auch im Register. Wenn man das im Register sehen würde, dann hätte man ja die Daten. Dann könnte man aus dem Register ja genau solche Populationen herausziehen, die man hier im Vergleich mit Pembrolizumab darstellen könnte. Haben Sie denn, Herr von Tresckow, irgendwelche Publikationen dazu aus dem Register? Das würde mich jetzt erst einmal wundern, weil das ja dann Publikationen wären, die der Hersteller im Grunde genommen als tatsächlichen Registervergleich hier hätte beifügen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr von Tresckow, bitte.

Herr Dr. von Tresckow (GHS): Ich habe, ehrlich gesagt, die Frage jetzt nicht genau verstanden.

Herr Dr. Kaiser: Also, die Frage ist Folgendes; ich fange noch einmal von vorne an. Die Aussage ist: Ob in der vierten Linie eine Brentuximab-Vedotin-Vorbehandlung stattgefunden hat oder nicht, hat keine Auswirkung auf die Therapieergebnisse. Der Hersteller hat hierzu Daten für Pembrolizumab in seiner Stellungnahme herangezogen, die sich aber gar nicht auf diese konkrete Situation beziehen, unabhängig von ihrer methodischen Eignung. Sie haben dann soeben in einer Äußerung gesagt: Ja, man weiß das bei den Checkpoint-Inhibitoren, oder es gibt da genug Daten, dass man davon ausgeht, dass das keinen Einfluss hat. Sie haben aber auch gesagt, dass das eigentlich auch für die anderen Behandlungsalternativen gilt. Und da ist meine Frage: Wenn Sie diese Informationen aus dem Register haben wollen, dann brauchen Sie sowohl Patienten, die damit vorbehandelt sind, als auch solche, die damit nicht vorbehandelt sind, um diesen Vergleich machen zu können, und dann stünden für die hiesige Bewertung ja aus dem Register Daten für mit Brentuximab Vedotin vorbehandelte Patienten zur Verfügung? Nur hat sie Herr Müller offensichtlich ja gar nicht gefunden. Deswegen sehe ich jetzt gerade hier einen Widerspruch.

Herr Dr. von Tresckow (GHS): Ja. – Die Registerdaten stammen aus der Ära vor Nivolumab und Brentuximab Vedotin; deswegen hat auch kein einziger Patient dort direkt nach der Hochdosis im Rezidiv Brentuximab Vedotin erhalten. Folglich können diese Daten diese Frage definitiv nicht beantworten. Ich habe eben gesagt, dass das Ansprechen auf Checkpoint-Inhibitoren unabhängig von der Brentuximab-Vedotin-Vortherapie ist, weil das in den beiden Phase-I-II-Studien zu Nivolumab und Pembrolizumab analysiert wurde und man da eben keinen Zusammenhang sieht, wenn man sich das anschaut. Daher kommt meine Information, nicht aus unseren Registerdaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, es ist weniger eine Nachfrage als vielmehr eine Zusammenfassung aus meiner Sicht. Das heißt, Sie sagen, aus den Zulassungsstudien gibt es diese entsprechenden Informationen für die Checkpoint-Inhibitoren. – Dazu noch einmal der Hinweis: Das ist in anderen Kohorten untersucht worden, nicht in derjenigen Linie, um die wir uns jetzt hier kümmern wollen. Das heißt, es ist aus diesen Daten nicht zwingend ableitbar, und für die Vergleichstherapie weiß man es dann offensichtlich gar nicht, sodass die Frage, ob Brentuximab Vedotin keinen Einfluss hat, schlicht und einfach so noch nicht beantwortet ist, also die Frage, die wir haben, Checkpoint-Inhibitor versus Vergleichstherapie.

Darf ich noch eine Frage anschließen? – Sie richtet sich an den Hersteller: Sie hatten in Ihrer Einleitung angegeben, ganz am Ende, Sie plädierten auch dafür, dass die beiden Gruppen wieder getrennt würden, so wie es ursprünglich gewesen sei, so, wie Sie Ihr Dossier zumindest im Modul 3 aufbereitet hatten. Im Modul 4 machen Sie aber eine Analyse, die durchaus alle Therapieoptionen erst einmal potenziell in einen Topf wirft, weil Sie alles zusammenfassen. Insofern haben wir auch gesagt, dass das, was der G-BA aufgrund der Anhörung im Frühsommer zu Nivolumab beschlossen hat, nämlich die Gruppen zusammenzuführen, inhaltlich ja offensichtlich auch gerechtfertigt ist, aber auf Ihre Bewertung überhaupt keinen Einfluss genommen hat, weil Sie es selber gar nicht getrennt haben. Was ist jetzt noch einmal Ihr inhaltliches Plädoyer oder Ihr Plädoyer im Unterschied zu dem, was Sie im Dossier gemacht haben, dass die Gruppen doch aufgetrennt werden sollten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Das eine ist sicherlich Folgendes: Wir haben hier die Schwierigkeit, dass wir natürlich versucht haben, im Dossier soweit wie möglich alles an Evidenz darzulegen, die vorhanden ist. In der Stellungnahme haben wir uns dann auf das fokussiert, worauf wir wirklich ausgehen, nämlich auf den Versorgungsalltag. Das eine ist: Wir mussten ja im Prinzip das darlegen, wie wenn es gepoolt ist, weil das ja dann unsere zVT war, nachdem sie geändert worden ist; also muss ich die Daten auch so darlegen. Nichtsdestotrotz sind wir der Ansicht, dass diese zVT-Patientenpopulationen wieder getrennt werden, und zwar aufgrund dessen, dass wir sehen, dass diese Patientengruppen unterschiedliche Therapieoptionen haben. Das kann Herr Müller noch einmal etwas näher ausführen.

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

Herr Dr. Müller (MSD): Ich selber war bei der Frühberatung hier im Hause anwesend. Wir hatten nach langer Diskussion gesagt, dass wir uns diese beiden Gruppen als sinnvoll vorstellen. Wir wollen besonders die Stammzelltransplantation gesondert sehen, weil die Stammzelltransplantation – ich glaube, das hatten auch Sie schon angedeutet – vom Prinzip her eine kurative Therapievariante ist. Ich erinnere mich jetzt, Herr Wörmann hat das gesagt: Die Stammzelltransplantation muss getrennt gegenüber den restlichen therapeutischen Interventionen betrachtet werden. Wir denken daher, dass diese Trennung aufrechterhalten werden soll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Meine Frage haben Sie nicht wirklich beantwortet, weil Sie es aus meiner Sicht auch falsch dargestellt haben. In Ihrem Dossier gehen Sie nicht auf den Nivolumab-Beschluss ein, sondern Sie sagen, dass Sie die Vergleichstherapie in Modul 3 trennen. Ihre Bewertung machen Sie aber

dann zusammenfassend, obwohl die Vergleichstherapie getrennt ist. Sie machen auch überhaupt keinen Versuch, in Ihrem Dossier trennende Aussagen zu machen. Also, noch einmal: Von der Bewertung her gehen Sie so vor, wie auch der Beschluss zu Nivolumab war, ohne dass Sie darauf explizit Bezug nehmen. Sie sagen jetzt aber, man sollte das eigentlich wieder trennen, trennen es aber gar nicht, weder in Ihrer Bewertung im Modul 4 noch in Ihrer Stellungnahme. Ich verstehe den Widerspruch noch nicht; ihn müssten Sie mir doch noch einmal erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Ganz grundsätzlich, wie Herr Müller vorhin auch schon sagte, ist die Stammzelltransplantation ein kurativer Ansatz; alle anderen Therapieansätze sind palliativ. Deswegen sollte hier getrennt werden. Wie Frau Wendel-Schrief vorhin schon gesagt hat, ist die Datenlage eine sehr komplexe und entspricht letztendlich dieser Situation in dieser besonderen Versorgungssituation.

Nachdem wir jetzt eine Änderung der Vergleichstherapie bekommen haben, mussten wir natürlich darauf eingehen. Nichtsdestotrotz denken wir, der Versorgungssituation der Patienten würde es besser gerecht werden, wenn man die Stammzelltransplantation separat betrachtete.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich habe jetzt Frau Müller und dann Herrn Kuhn.

Frau Dr. Müller: Ich lasse die Frage jetzt einmal ruhen, warum Sie keine Effektschätzer im Vergleich zur Registerstudie berechnet haben. Das ist mir zwar nach wie vor nicht klar geworden, aber ich glaube, da – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist ja auch nicht beantwortet worden, damit das klar ist. Es ist nicht nur nicht klar geworden, sondern dieser erste Teil Ihrer Frage ist bislang nicht beantwortet.

Frau Dr. Müller: Ja, okay. Aber das lasse ich jetzt erst einmal ruhen; ich glaube, dazu werde ich nicht mehr viel erfahren.

Ich habe noch eine Frage bezüglich der Lebensqualität und auch der Baseline-Symptomatik. Es wurde ja jetzt auch von den Fachleuten angesprochen, dass wir aus klinischer Erfahrung hier eine deutlich bessere Lebensqualität und auch deutlich weniger Nebenwirkungen als unter Chemotherapie hätten; gut, Herr Ludwig hat es etwas differenzierter gesagt, aber ansonsten gebe ich das jetzt einmal vergrößert wieder. Sie haben ja in Ihrem Dossier auf die Baseline-Vergleiche abgehoben. Einen Vergleich haben Sie eben nicht gemacht, Sie haben keine Effektschätzer berechnet; aber Sie haben einen Baseline-Vergleich gemacht und daraus auch Ihren Zusatznutzen abgeleitet.

Nun habe ich zwei Fragen. Die eine Frage betrifft Lebensqualität und VAS – die Daten dazu waren laut IQWiG nicht vollständig, ich glaube, sie waren für ein Drittel der Patienten nicht da –, sofern Sie dazu etwas sagen könnten.

Die zweite Frage bezieht sich auf die B-Symptomatik, die ja ungefähr bei einem Drittel auftritt üblicherweise, in der Therapielinie weiß ich nicht. Da haben Sie eben bloß die Patienten angesehen, die zu Beginn eine B-Symptomatik hatten – auch das haben wir schon einmal diskutiert –, so wie ich das verstanden habe, jedoch nicht alle; ich glaube, 48 von 150 Patienten. Was ist mit den anderen, die zu Beginn keine B-Symptomatik hatten, warum wurden sie nicht angesehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Metterlein.

Frau Metterlein (MSD): Ich möchte jetzt noch einmal auf die Berechnung der Effektschätzer zurückkommen. Wir haben die Effektschätzer für die GHSG-Registerdaten nicht berechnet, weil auch hier die Beobachtungsdauern unterschiedlich waren; dementsprechend haben wir sie separat dargestellt. Nichtsdestotrotz sind das sehr wichtige Daten. Sie spiegeln den deutschen Versorgungskontext optimal wider und sollten dementsprechend auch vollumfänglich berücksichtigt werden.

Bei der zweiten Frage ging es um die mittlere Änderung, darum, warum wir diese statt der Zeit bis zur Verschlechterung verwendet haben. Habe ich Sie da richtig verstanden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Nein, es ging überhaupt um die Baseline-Vergleiche, auf die Sie ja abgehoben haben, soweit ich das verstanden habe, auf denen Sie Ihren Zusatznutzen unter anderem begründet haben, neben den Ansprechraten, aber eben Pi mal Daumen verglichen. Einfach noch einmal die Frage: Warum haben Sie bezüglich Lebensqualität nicht alle Patienten ausgewertet? Ich sage nicht: Intention-to-Treat-Analyse, weil man das ja nicht sagen kann, wenn es bei einer einarmigen Studie keine Intention to Treat gibt. – Na ja, gut.

Die zweite Frage war, warum bei der B-Symptomatik bloß das Drittel der Patienten, die zu Baseline B-Symptomatik zeigten, angeguckt wurde, weil man damit ja nichts über ein mögliches Neuauftreten von B-Symptomatik bei Patienten sagen kann, die vorher keine hatten.

Frau Metterlein (MSD): Erst einmal vielen Dank, dass Sie die Daten zur Lebensqualität auch über die Indikationen hinweg so aufmerksam verfolgen und dass hier eine solch interessante Diskussion dazu entsteht. Bei der mittleren Änderung lagen die Rücklaufquoten nur knapp unter 70 Prozent; das war also wirklich ganz knapp verfehlt. Wir haben dann im Dossier auch die Zeit bis zur Verschlechterung dargestellt, und hier haben wir Rücklaufquoten über 70 Prozent. Daraus folgern wir auch, dass wir bewertungsrelevante Daten vollumfänglich dargestellt haben und sie eben auch berücksichtigt werden sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser zu den Effektschätzern noch.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Entschuldigung, ich hatte noch Ergänzungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Herr Kaskel.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Darf ich noch? – Danke. Ich würde gerne noch auf die mittlere Änderung eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Dr. Kaskel (MSD): Wir sehen Änderungen von über 10 Prozent in beiden Kohorten bei der Erschöpfung, bei Schmerzen, bei Dyspnoe, bei Schlaflosigkeit, beim globalen Gesundheitsstatus und bei der Rollenfunktion. Wir meinen, dass das sehr relevante Daten sind.

Ergänzend würde ich gern noch auf die B-Symptomatik eingehen. Wir hatten sehr aufmerksam zugehört und haben uns auch angeschaut: Wie ist das bei den Patienten unter Therapie mit Keytruda, entwickeln sie eine B-Symptomatik? Diese Daten haben wir auch vorgelegt. Hinsichtlich der neuen B-Symptomatik zeigt sich dies lediglich bei sechs Patienten in Kohorte 1 der Studie KEYNOTE-087 und bei sieben Patienten der Kohorte 2. Wir haben auch geschaut, ob das im Verhältnis zur Progression steht; das ist nicht der Fall. Wir können hierzu leider keine klare Aussage machen, weil nur sechs die-

ser 13 Patienten ein Fortschreiten des Hodgkin-Lymphoms zeigen und wir glauben, dass das sehr relevante Daten auch für das AMNOG an sich sind, weil es eben zeigt, dass die Symptomatik etwas anderes ist als die Mortalität und wir hier unterschiedliche Dimensionen letztendlich berücksichtigen: Lebensqualität, Symptome, aber eben auch das Gesamtüberleben mit Daten zu Monat 34 in KEYNOTE-030 mit einer Gesamtüberlebensrate von 87 Prozent.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein Punkt ist folgender: Sie hatten ja vorhin schon bemerkt, dass wir bezüglich der allogenen Transplantationen nicht derselben Meinung sind wie die Firma. Wir stehen zu dem, was wir im Sommer gesagt haben und was Sie auch im Beschluss bezüglich der Vergleichstherapie geändert haben. Das Wichtigste aus klinischer Sicht an diesen Vergleichsdaten erscheint uns, dass sie nach 24 Wochen erhoben worden sind, nach einem halben Jahr. Es ist schon höchst relevant, dass diese verbesserte Symptomatik über eine so lange Zeit angehalten hat, unabhängig von den methodischen Schwächen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser noch einmal zu den Effektschätzern.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht vor der Anmerkung zu den Effektschätzern Folgendes kurz noch vorab: Wir haben hier die gleiche Situation wie bei Nivolumab, was die Lebensqualitätsdaten angeht, eben auch einen Baseline-Vergleich, bei dem man auch über einen bestimmten Zeitraum etwas sieht, aber eben auch nicht weiß, wie das dann im Vergleich ist. Hinsichtlich der B-Symptomatik hatten wir mit Nivolumab die gleiche Diskussion und die gleiche Situation: Nivolumab unterscheidet sich von Pembrolizumab in diesen Punkten also in keinerlei Weise.

Ich möchte nur auf einen Widerspruch aufmerksam machen, den ich mir nicht erklären kann; deswegen habe ich mich ja eigentlich gemeldet. Sie haben gerade gesagt, Sie haben keinen Effektschätzer gebildet, weil die Beobachtungsdauern sich zwischen der Pembrolizumab-Studie und dem Register unterscheiden. Das Gleiche haben Sie eben als Argument dafür genommen, dass Sie sich die Nivolumab-Studie gar nicht mehr anschauen. Irgendwie ist das alles in sich widersprüchlich, wie Sie mit diesen Daten umgehen. Wenn das ein Argument ist, dann müssten Sie natürlich die Nivolumab-Daten auch weiterhin so beschreiben und mit denen umgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für die Anmerkungen. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Ich wollte – ich glaube, Herr Wörmann hat es gerade schon angerissen – noch einmal auf den Stellenwert der allogenen Transplantation zurückkommen. Im Frühsommer hatte ja Herr Borchmann dazu ausgeführt, dass die Patienten in dieser Therapielinie nur noch sehr schwer in Remission zu bekommen sind, dass es nur für eine sehr selektierte Patientenpopulation überhaupt infrage kommt und dass deswegen der Stellenwert der allogenen Transplantation im Anwendungsgebiet extrem klein ist, weswegen eine getrennte Gruppenbetrachtung eigentlich keinen Sinn mehr macht. Das ist weiterhin der Stand. Oder habe ich da jetzt unterschiedliche – –

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Ja!)

– Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann nehmen wir zu Protokoll: Herr Wörmann hat jetzt gerade die Darstellung von Herrn Kuhn bestätigt und geäußert, dass es keine Veränderungen zu der Position vom Sommer gegeben habe. – Weitere Fragen? – Keine. – Ach, doch; Frau Holtkamp, bitte.

Frau Dr. Holtkamp: Ich bin leider sturmbedingt etwas zu spät eingetroffen; deswegen kann es sein, dass die Fragen schon gestellt wurden. Ich sage einfach, was ich fragen wollte.

Zum einen: Gibt es Unterschiede zwischen älteren und jüngeren Patienten? Diese Frage halte ich deshalb für interessant, weil die jüngeren, zumindest theoretisch, eher für eine Stammzelltransplantation infrage kämen. Das wäre eine Frage an die Kliniker: Wann würde man eher Pembrolizumab und wann Nivolumab einsetzen?

Zum anderen sagten Sie ja und haben betont, dass die allogene Stammzelltransplantation kurativ ist. Das heißt mit anderen Worten: Alles andere ist palliativ einschließlich Pembrolizumab. Oder gibt es schon irgendwelche Daten dazu, dass sich ein Plateau einstellt?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann die erste Frage beantworten, ob Nivolumab oder Pembrolizumab eingesetzt wird: das günstigere Präparat, wirtschaftlich gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zweiter Teil der Frage: Wer möchte, wer drängt sich? – Herr von Tresckow.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Im Moment ging es noch einmal um den Vergleich Pembrolizumab versus Nivolumab, weil die andere Frage war – –

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die andere Frage war diejenige nach dem Alterseffekt.

Herr Dr. von Tresckow (GHSG): Ach so. – Aus den Erfahrungen, die wir haben, gibt es keinen Unterschied hinsichtlich der Wirksamkeit bei jüngeren oder älteren Patienten. Mehr ist dazu nicht zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp, palliativ war ja auch noch offen.

Herr Dr. Müller (MSD): Also, in der KEYNOTE-087-Studie sind insgesamt nur 15 Patienten eingeschlossen worden, die mehr als 65 Jahre alt sind. Das muss man einfach auch der Erkrankung schulden, der Tatsache, dass es eben überwiegend eine Erkrankung des jüngeren Lebensalters ist.

Bezüglich des Aspektes der palliativen Behandlung: Wir haben in der KEYNOTE-087 in der Gesamtauswertung ein komplettes Ansprechen von 25 Prozent. Bei diesen Patienten könnte man sich zumindest theoretisch vorstellen, dass es dort ein langes Ansprechen ist und dass dort auch für eine gewisse Zeit sicherlich keine Stammzelltransplantation infrage kommt, in welcher Form auch immer. Als Arzt ist man ein bisschen vorsichtiger, von „Heilung“ zu sprechen; vielmehr ist es vielleicht besser zu sagen, da bildet sich ein Plateau. Bei den anderen Patienten ist es sicherlich eine langfristige Krankheitsstabilisierung, deren weiteren Verlauf man abwarten muss, wobei man dann vielleicht irgendwann später doch noch eine Stammzelltransplantation macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das okay, Frau Holtkamp, oder haben Sie noch weitere Fragen?

Frau Dr. Holtkamp: Die Antwort von Herrn Wörmann konnte ich jetzt noch nicht ganz zuordnen. Die erste Frage war ja nicht nach älteren und jüngeren Patienten, und die dritte Frage war eigentlich die, wann er Pembrolizumab und wann er Nivolumab einsetzen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da hat Herr Wörmann, glaube ich, relativ klar gesagt, das Preiswertere. – Aber Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch einmal beides zusammen: Wir sehen die Phase-I-II-Studien für beide – es sind ja beides Beobachtungsstudien –, wir sehen die Ergebnisse und können unsererseits zurzeit keinen Vorteil für eines der beiden Präparate sehen und wünschen uns daher, dass es zumindest einen Wettbewerb geben würde. Das war jetzt die etwas längere Ausführung dessen, was ich eben sagte: Wir nehmen das wirtschaftlichere der beiden Präparate, wenn das so ist.

Der zweite Punkt ist Folgendes: Wir sehen bei den Hodgkin-Patienten dasselbe wie bei den Melanom-Patienten; nach drei, vier Jahren bildet sich bei einer Gruppe von Patienten ein Plateau heraus. Sich da jetzt aus dem Fenster zu hängen und zu sagen, es ist vielleicht für einige kurativ, halte ich für unverantwortlich. Das können wir wünschen. Die Daten sind bei Weitem nicht reif zu genug, um zu sagen, dass so etwas kurativ sein kann. Die Zeiten sind zu kurz, um so etwas überhaupt zu sagen. Aber die Plateaus gibt es bei all denen dieser Entitäten, die gut ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holtkamp.

Frau Dr. Holtkamp: Auf der Jahrestagung der DGHO sind ja Daten gezeigt worden, dass sich bei Nivolumab eher kein Plateau ausbildet. Deswegen interessierte mich jetzt, ob es vielleicht für Pembrolizumab anders aussieht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mit aller Vorsicht: Das können wir so nicht sagen. Ich halte es auch noch für zu früh. Es sind einzelne Patienten, bei denen dann nach langer Beobachtung die Kurven heruntergehen; aber das sind viel zu wenige, bei denen das so ist. Früher hat man es bei den Leukämien als Plateau Destroyer bezeichnet, wenn einzelne Patienten den Absturz machen. Aber das kann man meines Erachtens zum jetzigen Zeitpunkt nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das Wort müssen wir uns merken, „Plateau Destroyer“, das ist gut. – Fragen? – Keine mehr. – Wenn Sie wünschen, nehmen Sie die Zusammenfassung der letzten 55 Minuten aus Ihrer Sicht vor, Frau Wendel-Schrief.

Frau Dr. Wendel-Schrief (MSD): Ich versuche gerne, diese sehr interessante Diskussion zusammenzufassen, was meines Erachtens nicht so einfach ist, denn wir haben hier wohl mehr Fragen als Antworten parat.

Ich habe im Eingangsstatement schon einmal darauf abgehoben, dass wir uns hier in dieser Viertlinientherapie des Hodgkin-Lymphoms in einer sehr schwierigen Situation befinden. Es ist auch für uns eine schwierige Situation, die Datenlage für die Evidenzgenerierung zusammenzustellen. Wir haben im Dossier alle Evidenz, die wir finden konnten, abgebildet. Das ist sicherlich nicht so, wie wir es in anderen Indikationen tun können; es ist hauptsächlich sehr stark deskriptiv, ohne dass wir wirklich direkte Vergleiche machen können, weil uns eben auch die randomisierten Studien fehlen.

Wir haben uns in der Stellungnahme mehr auf die Frage fokussiert, was der deutsche Versorgungsalltag ist, und sind da sehr stark auf das GHSR-Register eingegangen, da wir meinen, es muss möglich sein, auch in der Nutzenbewertung solche Versorgungsrealitäten, die wir derzeit in Deutschland haben, mit einarmigen Studien zu vergleichen, die wir für die Zulassung generiert haben. Wenn man sich das ansieht, dann erkennt man: Da gibt es durchaus Unterschiede zwischen dem, was wir bis dato in Deutschland im Versorgungsalltag gehabt haben, und dem, was man jetzt in den Studiendaten sieht. Ich erinnere nur an die 48 Prozent Überlebensrate im GHSR-Register versus 87 Prozent

Überlebensrate unter Pembrolizumab nach drei Jahren. Das sind schon auf längerer Beobachtung basierende Daten, und ich halte sie auch für sehr eindrückliche Daten. Was hier ebenfalls bestätigt wurde, ist der Fakt, dass es sehr gut verträglich ist und die Patienten unter der Therapie eine Lebensqualität haben, die sie bis dato nicht hatten. Auch das muss meines Erachtens in der Nutzenbewertung nach AMNOG irgendwie berücksichtigt werden.

Sicherlich kommen wir hier an eine Grenze dessen, wie wir Produkte normalerweise bewerten. Nichtsdestotrotz – ich glaube, das hat die Diskussion auch gezeigt – muss man sich mit dieser schwierigen Situation irgendwie auseinandersetzen. Die Patienten profitieren ganz sicher von dieser neuen Therapiealternative.

Nun möchte ich auch betonen, dass ich nicht gesagt habe, die Patienten seien vorher verstorben, sondern, dass die Therapieoptionen für die Patienten in dieser vierten Linie sehr belastend gewesen sind, was man ja auch an den Registerdaten sieht. Wir haben ein Überleben von 48 Prozent nach drei Jahren. Die Frage ist nur: Muss ich dem Patienten diese belastenden Therapieoptionen weiterhin antun, oder kann ich nicht auch diese Therapiealternative nutzen? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die Diskussion nunmehr der letzten Stunde. Damit ist diese Anhörung beendet.

Wir werden das bei unserer Entscheidung zu wägen haben. Ich bedanke mich, dass Sie da waren. Wir machen dann sofort mit der nächsten Anhörung weiter, weil wir teilweise Personenidentität haben. Die noch zu klärenden Fragen besprechen wir dann anschließend. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11.02 Uhr