



Mündliche Anhörung

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

hier: Cemiplimab (D-1275)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. April 2026
von 10:45 Uhr bis 11:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Regeneron GmbH**:

Frau Briswalter

Frau Dr. Frohnert

Frau Struck

Frau Heitzig

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)**:

Herr Prof. Dr. Weichenthal

Frau Prof. Leiter-Stöpke

Angemeldete Teilnehmende der Firma **SUN Pharmaceuticals Germany GmbH**:

Herr Dr. Müller

Frau Helf

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:45 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Einen wunderschönen guten Morgen meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich hoffe, und es freut mich, das zu sagen, dass Sie ein wunderschönes, sonniges, erholsames Frühlingswochenende hatten und deshalb ausgeruht und voller Vorfreude in diese heutige Anhörung gehen. Meine sehr geehrten Damen und Herren, herzlich willkommen an diesem sonnigen Frühlingstag, Montagmorgen, im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses!

Mein Name ist Jörg Niemann, ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender im Unterausschuss Arzneimittel. In der heutigen Anhörung vertrete ich Herrn Professor Hecken.

Die Anhörung bezieht sich auf den Wirkstoff Cemiplimab. Er wird angewendet als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung. Grundlage sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers sowie die IQWiG-Nutzenbewertung vom 12. März 2026. Zu der Anhörung und den Bewertungen wurden schriftliche Stellungnahmen eingereicht von der Firma Regeneron GmbH, der hier in Rede stehende pharmazeutische Unternehmer, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, außerdem von der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie und der Deutschen Krebsgesellschaft, von SUN Pharmaceuticals Germany GmbH und vom vfa, dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie Sie wissen, wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt, und wir müssen zu Beginn immer die Anwesenheit feststellen, was ich hiermit tun werde. Ich rufe Sie auf und bitte Sie, die Anwesenheit zu bestätigen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Regeneron müssten anwesend sein Frau Briswalter, Frau Dr. Frohnert, Frau Struck und Frau Heitzig, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie Herr Professor Dr. Weichenthal und Frau Professor Leiter-Stöpke, für SUN Pharmaceuticals Germany Herr Müller und Frau Helf sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Damit sind wir mit unseren Formalia schon durch.

Wie immer bei unseren Anhörungen hat zunächst der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, in das Thema einzuführen und die aus seiner Sicht wichtigen Aspekte noch einmal herauszustellen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Regeneron?

Frau Briswalter (Regeneron): Das übernehme ich gerne.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Briswalter, Sie haben das Wort.

Frau Briswalter (Regeneron): Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, die heutige Diskussion zu Cemiplimab mit den aus unserer Sicht wichtigsten Punkten zu beginnen. Mein Name ist Stephanie Briswalter, ich leite bei Regeneron den Bereich Market Access für die DACH-Region. Bevor ich inhaltlich einsteige, möchte ich Ihnen kurz die Kolleginnen vorstellen, die heute mit mir hier sind: Frau Lara Heitzig verantwortet das Dossier vonseiten Market Access. Frau Dr. Cornelia Frohnert begleitet den AMNOG-Prozess von medizinischer Seite, und Frau Karolin Struck ist als externe Statistikerin unsere Experte für die im Dossier vorgelegten Analysen.

Wir sprechen heute über Cemiplimab, LIBTAYO, als adjuvante Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit kutanem Plattenepithelkarzinom, abgekürzt als CSCC, und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Strahlentherapie. Patienten mit Hochrisiko-CSCC nach kurativem Therapieansatz befinden sich in einer besonders vulnerablen Situation. Trotz Operation und Bestrahlung besteht für sie ein erhebliches Risiko für das Auftreten von Rezidiven. Das Auftreten eines Rezidivs bedeutet, dass der kurative Therapieansatz gescheitert ist und diese Patienten sich erneut in einem potenziell lebensbedrohlichen Stadium befinden. Das Auftreten von Rezidiven ist mit einer äußerst schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden.

Bis zur Zulassung von Cemiplimab bestand in der adjuvanten Behandlung dieser Patienten eine erhebliche Versorgungslücke, da es keine zugelassene Therapie gab und man diese Patienten dadurch einfach nur engmaschig kontrollieren konnte. Mit der Zulassungserweiterung von Cemiplimab steht Patienten mit CSCC und hohem Rezidivrisiko nach vorangegangener potenziell kurativer Behandlung erstmalig eine wirksame Therapie zur Vermeidung von Rezidiven zur Verfügung.

Ich möchte für die heutige Diskussion auf zwei sehr wesentliche Punkte näher eingehen. Das ist zum einen der Stellenwert von LIBTAYO als adjuvante Therapie und zum anderen die Aussagekraft unserer Zulassungsstudie, und hier möchte ich insbesondere näher auf den zweiten Datenschnitt eingehen, der Teil unserer Zulassung war, vom IQWiG jedoch nicht bewertet wurde. Lassen Sie mich mit dem Stellenwert beginnen: Die Ergebnisse der pivotalen C-POST-Studie zeigen eindrücklich, dass die adjuvante Behandlung mit Cemiplimab über einen begrenzten Zeitraum von bis zu 48 Wochen effektiv und langfristig der Entstehung von Rezidiven vorbeugt und damit den kurativen Therapieanspruch erfüllt. Die Ergebnisse zum krankheitsfreien Überleben sind beeindruckend. So konnte das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder zu versterben, unter Cemiplimab im Vergleich zu beobachtendem Abwarten statistisch signifikant um 64 Prozent reduziert werden.

Dieser Vorteil spiegelt sich in beiden Ausprägungen des Rezidivs deutlich wider. Das Risiko für ein lokoregionäres Rezidiv konnte um 77 Prozent reduziert werden und das Risiko für ein Fernrezidiv um 62 Prozent. Auch nach 48 Monaten blieben 80 Prozent der Patienten im Cemiplimab-Arm rezidivfrei, verglichen mit lediglich 61 Prozent unter beobachtendem Abwarten. Das bedeutet, dass unter adjuvanter Therapie mit Cemiplimab etwa vier von fünf Patienten auch nach vier Jahren rezidivfrei blieben.

Darüber hinaus konnte die adjustierte jährliche Rate von Sekundärtumoren im Cemiplimab-Arm im Vergleich zu beobachtendem Abwarten reduziert werden. Dies ist von großer Bedeutung, da gerade multiple Sekundärtumoren für die zumeist älteren Patienten eine hohe Belastung durch wiederkehrende Interventionen bedeuten. Die Verträglichkeit entspricht dem bekannten und etablierten Sicherheitsprofil aus bereits zugelassenen Indikationen und ist damit weitreichend im klinischen Versorgungsalltag bekannt und handhabbar.

Damit möchte ich zu dem zweiten wesentlichen Punkt kommen, der Aussagekraft unserer Zulassungsstudie. Die EMA hat im Rahmen unseres Zulassungsverfahrens einen zweiten Datenschnitt angefordert, den wir im Dossier dargestellt haben. Das IQWiG hat diesen jedoch nicht bewertet, da es davon ausgegangen war, dieser wäre nicht von der EMA angefordert gewesen. Der zweite Datenschnitt spielt für die Beobachtungsdauer aber eine bedeutende Rolle. Die mediane Nachbeobachtung von 24 Monaten bereits zum ersten Datenschnitt bzw. dann 30 Monate zum zweiten Datenschnitt deckt den in der S3-Leitlinie definierten Hochrisikozeitraum vollständig ab.

Gemäß AWMF-Leitlinie treten circa 70 Prozent der Rezidive innerhalb des ersten Jahres und 84 Prozent innerhalb der ersten zwei Jahre nach Primärdiagnose auf. Zum Zeitpunkt des zweiten Datenschnitts wurden circa 90 Prozent der Patienten mindestens zwölf Monate nachbeobachtet. Dies ist von entscheidender Bedeutung, da die meisten DFS-Ereignisse bereits innerhalb der ersten 12 Monate auftreten und somit der kritische Zeitraum mit dem

höchsten Rezidivrisiko abgedeckt ist. Bei der Bewertung der Beobachtungsdauer ist zudem zu berücksichtigen, dass die tatsächliche Dauer seit Primärdiagnose erheblich länger ist als die berichtete Nachbeobachtungszeit ab Randomisierung. Alle Patienten hatten vor Randomisierung bereits eine kurative Behandlung abgeschlossen, bestehend aus makroskopischer Resektion und postoperativer Bestrahlung. Die Robustheit der Daten bestätigt sich in der Konsistenz der Ergebnisse zwischen den beiden Datenschnitten. Es traten lediglich acht weitere DFS-Ereignisse auf.

Zusammenfassend möchte ich festhalten, dass Cemiplimab die erste und einzige adjuvante Therapie ist, die das zentrale Therapieziel, nämlich die Vermeidung von Rezidiven bei Patienten mit Hochrisiko-CSCC, nachweislich erreicht und damit einen klinisch bedeutsamen Fortschritt in der Versorgung dieser Patientenpopulation darstellt. Die Vermeidung von Rezidiven, die damit einhergehende Vermeidung belastender Folgebehandlungen stellt ein essenzielles Therapieziel in der vorliegenden Therapiesituation dar. Diese signifikanten Ergebnisse bestätigen den Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. – Ich danke Ihnen für die Aufmerksamkeit und freue mich auf einen guten Austausch.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Briswalter. – Ich beginne mit einer Frage an die Kliniker. In seiner Nutzenbewertung schlussfolgert das IQWiG, dass sich die vorgelegten Daten zum ersten Datenschnitt, insbesondere zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben aufgrund einer zu kurzen Beobachtungsdauer, das wurde eben schon andiskutiert, die den Hochrisikozeitraum von zwei Jahren für das Auftreten eines Rezidivs nicht hinreichend abbildet, nicht eignen, um eine Aussage zum Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten abzuleiten. In Ihrer Stellungnahme teilen Sie die Kritik des IQWiG zur Beobachtungszeit nicht, vielmehr weisen Sie darauf hin, dass eine Aussage mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 24 Monaten durchaus möglich ist. Diesbezüglich teilen Sie auch nicht die vom IQWiG angenommene Unsicherheit, dass die geringere Anzahl an Rezidiven unter Cemiplimab nur auf eine Verzögerung des Auftretens der Rezidive hinauslaufen könnte. Ich würde Sie bitten, das noch einmal näher zu erläutern. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange nur an, weil sich die beiden nicht trauen. Konkret: Es ist eine besondere Krankheit, die wir hier haben. Sie haben es schon gesagt, Plattenepithelkarzinom. Es ist ein Patientenkollektiv mit bestimmten Noxen, die dazu prädisponieren. Ich glaube, wir haben selten ein Anwendungsgebiet über ein Kollektiv mit einem medianen Alter über 70 Jahre gehabt. Also es ist schon eine besondere Gruppe. Das Zweite, und das ist eben auch schon kurz angesprochen worden, es ist eine stigmatisierte Gruppe der besonderen Lokalisation. Die Diskussion, die wir im Moment bei uns führen, ist, wie wir das Hochrisikokollektiv der Patienten definieren, die von dieser Therapie wirklich profitieren. Das ist auch im Kontext von anderen Studien zu sehen. Bezüglich der konkreten Frage würde ich jetzt gerne die Kollegin und den Kollegen aus Tübingen und Kiel animieren, das Patientenkollektiv zu beschreiben und ihre Zurückhaltung aufzugeben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Wörmann. – Ich denke, nach dieser freundlichen Einladung wird das jetzt auch kommen. Wer möchte das ergänzen?

Frau Prof. Leiter-Stöpke (ADO): Ich möchte bestätigen, dass es wirklich ein besonderes Patientenkollektiv ist. Diese Patienten sind alt und teilweise morbide. Aber es gibt Daten, die besagen, dass diese Patienten sehr gut auf eine Systemtherapie mit Immuncheckpoint-Blockade ansprechen, insbesondere Cemiplimab, das hier für die fortgeschrittene Situation schon zugelassen ist und vergütet wird, und dass diese Patienten aufgrund ihrer Komorbidität einen hohen Leidensdruck haben, dass sich der Allgemeinzustand der Patienten sehr stark verschlechtert und die Lebensqualität deutlich sinkt, wenn diese Plattenepithelkarzinome rezidivieren.

Wenn wir diese Rezidive verhindern können - was wir seit der Zulassung schon häufig tun, indem wir die Therapie einsetzen - dann haben diese Patienten einen hohen Vorteil. Sie haben weniger Komorbiditäten, es treten weniger Sekundärtumoren auf. Die Patienten müssen sich

nicht weiteren sehr stark morbiditätsfördernden Eingriffen unterziehen, wie zum Beispiel Operation und Bestrahlung. In der Studie war es so, dass diese Patienten bestrahlt werden mussten, bevor sie in die Studie randomisiert werden konnten. Letztendlich können Patienten nur zu einem gewissen Maße nachbestrahlt werden. Wenn in diesem Gebiet, das schon bestrahlt wurde, ein Rezidiv auftritt, ist eine weitere Bestrahlung häufig nicht möglich, weil man dann die Dosis schon erreicht hat. Folglich bleiben uns nicht so viele Möglichkeiten, bei diesem Rezidiv zu agieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Leiter-Stöpke. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich hatte Ihre Aufforderung nicht an uns gerichtet verstanden. Ich dachte, Sie wollten den Pharmaunternehmer noch einmal bitten zu konkretisieren, warum das mit der Nachbeobachtung nicht das Problem ist. Aber ich gehe gerne darauf ein. Im Prinzip fand ich die Bewertung durch das IQWiG, diesen Punkt, dass nicht allein der Median der Nachbeobachtung darüber Aufschluss gibt, ob wir genügend Beobachtungen gemacht haben, schon in Ordnung. Das ist sicherlich bei diesem ersten Datenschnitt ein Punkt, wobei offenbar jetzt geklärt ist, dass auch dieser zweite Datenschnitt nicht wie durch Zauberei entstanden ist, sondern anscheinend tatsächlich von der EMA abgefordert war. Insofern nimmt das sicherlich viel von der Kritik, zumal, wie richtig ausgeführt wurde, ein Großteil der Rezidive, die wir beobachten, bei diesen Patienten relativ schnell kommt. Das heißt, mit diesem zweiten Datenschnitt ist ein erheblicher Teil dieser Risikoperiode tatsächlich abgegolten.

Es kommt eines hinzu, das wissen wir hinlänglich aus der Immuntherapie, gerade der Tumoren, die durch die UV-Belastung eine hohe Mutationslast tragen, dass das Ansprechen, anders als wir das sonst bei Chemotherapien oder bei zielgerichteten Therapien gelegentlich gesehen haben, dass das nicht einfach nur ein Hinausschieben dieser Response ist, sondern dass wir sehen, dass diese Kurven oft in ein dauerhaftes Plateau gehen. Das ist auch das, was wir in der Klinik beobachten. Herr Wörmann hat recht, diese Altersgruppe ist im Schnitt über 70 Jahre alt. Die sind sogar für Studien sehr untypisch, zum Teil über 80, Ende 80, Anfang 90, und diese Therapie ist für diese Patienten tatsächlich extrem segensreich.

Selbst wenn wir annähmen, dass die Patienten aus der Studie, die noch nicht voll in dem Fenster der zwei Jahre waren, möglicherweise noch Rezidive entwickeln, bei der gefundenen Hazard Ratio ist es, da muss man auch die Kirche mal im Dorf lassen, überhaupt nicht erwartbar, dass dieser Effekt, den wir beobachten, selbst wenn er etwas abgeschwächt würde, dadurch aus der Welt wäre. Insofern muss ich sagen, die Effizienz dieser Therapie ist hoch, und der Nutzen ist ein echter Segen für die betroffenen Patienten. Insofern sind das zwei Aspekte, die zum einen etwas biostatistisch-akademisch sind, die aber, wie ich finde, nicht so ganz tragen, und auf der anderen Seite dieser doch klar erkennbare, täglich bei uns in der Routine erkennbare klinische Nutzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Weichenthal. – Ich nehme das zum Anlass, eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu richten, die sich auch um diese Datensituation dreht. In Ihrer Stellungnahme reichen Sie die Ergebnisse zum Endpunkt krankheitsfreies Überleben vom präspezifizierten dritten Datenschnitt vom 3. März 2026 nach. Die mediane Beobachtungszeit dieses Datenschnitts ist mit 41 Monaten deutlich länger und deckt den Hochrisikozeitraum für das Auftreten von Rezidiven insgesamt besser ab. Ist es Ihnen möglich, noch die Ergebnisse des gesamten Datenschnitts zu allen Endpunktkategorien für die Nutzenbewertung bereitzustellen? Das würde die Datensituation noch einmal deutlich verbessern. Das ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer möchte darauf antworten? – Frau Briswalter, bitte schön.

Frau Briswalter (Regeneron): Sehr gerne. Entschuldigen Sie die technischen Herausforderungen heute Morgen. Zuerst einmal: Dieser Datenschnitt, den wir in der Stellungnahme nachgereicht haben, war nicht präspezifiziert, sondern den haben wir

nachgereicht, um einen längeren Zeitraum zur Verfügung zu stellen. Das, was wir Ihnen nachgereicht haben, ist das, was wir zum jetzigen Zeitpunkt nachreichen können. Weitere Analysen liegen uns hierzu nicht vor.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Briswalter. – Ich öffne für weitere Fragen. Herr Sievers vom GKV-SV hat sich gemeldet. Bitte schön.

Herr Sievers: Zu den Datenschnitten hätte ich eine Anschlussfrage. Wann ist mit den finalen Ergebnissen der Studie zu rechnen? Gibt es schon Prognosen, wann Sie davon ausgehen, dass Ihnen diese Daten vorliegen?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Heitzig, bitte.

Frau Heitzig (Regeneron): Die finalen Ergebnisse werden dann ausgewertet, wenn 80 Prozent der Patienten erreicht sind. Den genauen Zeitpunkt kann man im Moment noch nicht absehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Ist Ihre Frage beantwortet, Herr Sievers?

Herr Sievers: Mich hätte interessiert, ob Sie dazu eine interne Prognose hätten, wann mit den Daten zu rechnen ist, ob Sie dieses Jahr noch damit rechnen, dass der finale Datenschnitt gezogen wird oder erst im nächsten oder übernächsten Jahr. Vielleicht können Sie dazu ausführen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Heitzig noch einmal.

Frau Heitzig (Regeneron): Uns liegen im Moment keine Informationen vor, wann der Datenschnitt vorliegt. Das liegt daran, dass die Analysen ereignisgetrieben sind.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Damit ist die Frage beantwortet. – Herr Jantschak von der KBV, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage zu den Datenschnitten an den pharmazeutischen Unternehmer, weil ich doch einiges nicht ganz nachvollziehen kann, und zwar scheint es laut IQWiG-Bericht drei Interimsanalysen zu geben, die geplant waren, eine nach diesen circa 83 DFS-Ereignissen und dann noch eine nach 107 und dann nach diesem 80 Prozent DFS-Ereignis, also nach 132. Dieser dritte Datenschnitt, den Sie nachgereicht haben, fand nach 111 Ereignissen statt. Aber das ist nicht der präspezifizierte zweite Datenschnitt nach 107 Ereignissen. Das bringe ich irgendwie nicht ganz zusammen. War das, was Sie nachgereicht haben, präspezifiziert oder nicht, dieser dritte Datenschnitt nach 41 Monaten Nachbeobachtung bzw. was ist aus diesem geplanten Datenschnitt nach 65 Prozent Ereignissen geworden?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Jantschak. – Frau Heitzig, möchten Sie die Frage beantworten?

Frau Heitzig (Regeneron): Ich möchte gerne an meine Kollegin Frau Struck übergeben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Struck, bitte.

Frau Struck (Regeneron): Tatsächlich war es so, dass die Interimsanalyse aus dem ersten Datenschnitt schon signifikant war und da die Kontrolle des Fehlers ersten Grades mit einer O'Brien-Alpha-Spending-Funktion durchgeführt worden ist, ist ab diesem Zeitpunkt das Alpha quasi aufgebraucht, und man kann keine weitere formale Testung mehr vornehmen, weshalb die anderen Datenschnitte nicht mehr formal gemacht werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Ich habe noch eine Meldung von Frau Briswalter. Ist das eine neue Meldung oder eine alte?

Frau Briswalter (Regeneron): Das hat sich erledigt.

Herr Dr. Niemann: Danke schön. Dann zurück zu Herrn Jantschak. Ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ich habe Herrn Vervölgyi ungläubig den Kopf schütteln sehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Er kommt als Nächster.

Herr Dr. Jantschak: Es ist ungewöhnlich, dass alle Folgeanalysen über den Haufen geworfen werden, wenn der erste Datenschnitt erfolgreich war. Aber vielleicht kann Herr Vervölgyi dazu noch einmal konkret nachfragen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): So machen wir das. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Eigentlich wollte ich etwas ganz anderes sagen, aber jetzt würde ich erst einmal das Thema weiterverfolgen. Aus dem Protokoll geht mitnichten hervor, dass die weiteren Datenschnitte nicht durchgeführt werden sollten. Das Argument, die formale Testung ist nicht mehr gegeben, ist kein Argument gegen einen Datenschnitt. Man kann trotzdem weitere Informationen sammeln, auch im Verlauf der Studie, bevor man auf die 80 Prozent-Ereignisse kommt. Dass das Alpha-Spending und der Alpha-Fehler mit der finalen Analyse zum ersten Datenschnitt eingehalten wurden, ist unbenommen. Aber das sagt nicht aus, wir machen keine weiteren Datenschnitte. Dann hätte ich ein Protokoll-Amendment erwartet, das sagt, diese Datenschnitte sind nicht mehr vorgesehen und werden nicht mehr gemacht, sondern nur noch die finale Analyse. Wir gehen davon aus, dass das nach 65 Prozent der Ereignisse tatsächlich der zweite Datenschnitt sein müsste. Alles andere würde dem Protokoll widersprechen.

Ein anderer Punkt vielleicht zu den Datenschnitten: Sie haben gesagt, die EMA hätte den angefordert. Ich würde sagen, darüber kann man sich streiten. Die Information, die wir jetzt haben, bedeutet eigentlich, dass in dem Pre-Submission-Meeting, also bevor überhaupt der Zulassungsantrag eingereicht worden ist, die EMA gesagt hat, sie würden sich längerfristige Daten wünschen. Dann haben Sie mit Einreichungsdatum einen Datenschnitt gemacht. Das ist nicht wirklich eine explizite Aufforderung, einen Datenschnitt im Verlauf des Zulassungsverfahrens zu machen. „Aufforderung“ würde ich das nicht nennen. Dass der Datenschnitt im Zusammenhang mit dem Zulassungsverfahren erstellt worden ist, ist unbenommen, aber dass es eine explizite Aufforderung der EMA gegeben hat, würde ich hinterfragen wollen. Das erst einmal zu den Datenschnitten. Ich hätte gleich noch einige andere Punkte.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Struck, bitte.

Frau Struck (Regeneron): Ich würde gerne auf den ersten Teil antworten. Wir haben die Daten weiter gesammelt, aber keine weiteren Informationen dazu, warum oder in welchen Formen weitere Protokolländerungen vorgesehen sind. Wir sind auch in die Entscheidungen nicht involviert. Wir hätten gerne die weiteren präspezifizierten Daten vorlegen können. Das ist alles, was uns an Informationen von den auswertenden Statistikern vorliegt. Für den zweiten Teil meldet sich Frau Heitzig. Wenn das okay ist, würde ich das einmal weitergeben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Heitzig, bitte.

Frau Heitzig (Regeneron): Ich möchte gerne zu der Aufforderung vom zweiten Datenschnitt Stellung nehmen. Es gab in der IQWiG-Nutzenbewertung etwas Verwirrung um das Datum der Einreichung der Zulassungsunterlagen und dieses Datenschnitts. Es ist wichtig zu betonen, innerhalb dieses Pre-Submission-Meetings ist es aus unserer Sicht eine klare Aufforderung gewesen, dass wir zusätzliche Daten mit Nachbeobachtungsdauern einreichen müssen. Wir konnten zu dem Zeitpunkt schon absehen, dass die EMA diese Daten möchte, und die wurden dann in der List of Questions angefragt. Man hat versucht, um den Zulassungsprozess nicht zu verzögern, dieser Aufforderung im Pre-Submission-Meeting im Februar 2025 möglichst zügig nachzukommen, hat dann den Daten-Cut Anfang April gemacht, den noch zur Zulassung eingereicht, weil die Daten sehr gut waren und man keine Verzögerungen für die Patienten haben wollte, und hat dann mit der List of Questions die Daten vom zweiten Datenschnitt nachgereicht. Aus unserer Sicht ist das eine klare Aufforderung von der EMA gewesen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, Sie haben weitere Fragen. Bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch zu beiden Punkten Rückfragen. Frau Struck, Sie haben gerade gesagt, Sie wüssten nicht, ob es noch Protokolländerungen gibt. Das wäre jetzt sowieso zu spät, weil die Auswertung schon passiert ist und der Datenschnitt im Protokoll steht. Deshalb muss man eigentlich davon ausgehen, dass dieser Datenschnitt auch gemacht wird. Also jetzt nachträglich das Protokoll zu ändern, um zu sagen, diesen Datenschnitt von damals brauchen wir nicht mehr, wäre jetzt etwas spät, ehrlich gesagt.

Zu Ihnen, Frau Heitzig: Wir können es nur auf die Informationen beziehen, die wir tatsächlich vorliegen haben. Darin steht, das zitiere ich einmal wörtlich:

„The rapporteur suggests that data would be desirable.“

Das ist keine Aufforderung. Das ist einfach wünschenswert. Mir geht es nicht darum, ob dieser Datenschnitt ergebnisgesteuert durchgeführt worden ist. Er ist im Rahmen des Zulassungsverfahrens gemacht, im Laufe des Zulassungsverfahrens aber nicht explizit gefordert worden, wie wir es eigentlich üblicherweise sehen. – Das vielleicht noch zu diesen beiden Punkten.

Ich wollte noch einmal zur ursprünglichen Diskussion zurück, was die Beobachtungsdauer in dieser Studie angeht. Herr Weichenthal hat es schon gesagt, die mediane Beobachtungszeit im ersten Datenschnitt war 24 Monate. Wir sehen aber, dass die minimale Beobachtungszeit gerade einmal bei zwei Monaten ist. Das ist sicherlich in einer Situation, in der die EMA dem pU im Scientific Advice nahegelegt hat, eine Studie mit fixer Beobachtungszeit von drei Jahren zu machen, etwas wenig. Wenn man sich anschaut, wie viele Patienten zum Monat 24 tatsächlich zensiert worden sind, also 24 Monate nach Randomisierung, das ist immer schon ein Jahr nach Ende der Behandlung mit Cemiplimab, ist noch immer fast die Hälfte der Patienten zensiert. Das heißt, der Median bezieht sich genau auf die Hälfte der Patienten, und die andere Hälfte ist weniger lange beobachtet worden.

Bei dem zweiten Datenschnitt, den der pU eingereicht hat, sind es immer noch 40 Prozent nach zwei Jahren. Es ist hier schon eine besondere Situation bezogen auf die Nachbeobachtung, insbesondere deshalb, weil auch die EMA das sagt. Wir wollen vermeiden, dass durch die Gabe von Cemiplimab das Auftreten von Rezidiven nicht nur verzögert, sondern verhindert wird. Dafür braucht man eine ausreichend lange Nachbeobachtung.

Ich gebe Ihnen vollkommen recht, natürlich hängt das damit zusammen, wie der Effekt ist. Wenn der groß ist, umso schwächer wird das Argument, wir brauchen eine sehr lange Nachbeobachtung. Wenn man aber im ganzen Verlauf der Kaplan-Meier-Kurve immer wieder Striche für Zensierungen sieht, ist es eine unsichere Situation. Bei dem – ich nenne das einmal – dritten Datenschnitt, wo wir jetzt die DFS-Ereignisse vom März dieses Jahres haben, sieht die Sache schon anders aus. Das ist noch einmal anderthalb Jahre länger beobachtet, als der erste Datenschnitt, der zur Zulassung eingereicht worden ist. Vor dem Hintergrund wäre es wichtig, dass wir davon ausgehen, dass es ein präspezifizierter Datenschnitt ist, da tatsächlich für alle Endpunkte die Ergebnisse zu haben, um in dieser Situation entsprechend angemessen bewerten zu können.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Vervölgyi. – Frau Briswalter, Sie haben sich dazu gemeldet.

Frau Briswalter (Regeneron): Unserem Verständnis nach war der zweite Datenschnitt explizit von der EMA gefordert, deshalb haben wir den angefertigt. Er wurde auch im Zulassungs- und Bewertungsverfahren berücksichtigt und bewertet und war ganz klar Grundlage dieser. Ich möchte daraus hervorheben, dass 90 Prozent der Patienten Minimum 12 Monate beobachtet wurden. Also mindestens zwölf Monate wurden 90 Prozent der Patienten beobachtet, weil Sie gerade sagten, das wären so wenige und so. Zu 90 Prozent der Patienten haben wir Daten von länger als 12 Monaten. Wir wissen, dass im Hochrisikozeitraum die meisten Rezidive innerhalb des ersten Jahres auftreten. Aus meiner Sicht sind damit die Daten durchaus

belastbar, und wie Herr Professor Weichenthal sagte, wenn Sie sich die Hazard Ratio ansehen, die ist fantastisch.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi dazu, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte nur eine Ergänzung dazu machen: Die Patienten im Interventionsarm sind aber auch 11 Monate lang mit Cemiplimab behandelt worden. Wenn man jetzt wirklich herausfinden möchte, vermeidet das tatsächlich Rezidive oder verzögert es diese, muss ich diese Zeit abziehen. Wenn in der Zeit nur die Rezidive verzögert werden, weil in der Zeit quasi das Wachstum gestoppt wird, dann kann ich diese Zeit eigentlich nicht sinnvoll berücksichtigen. Das heißt, man muss nach Ende der Behandlung anfangen zu zählen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal, Sie haben sich dazu gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht eine kurze Bemerkung zu dem letzten Satz von Herrn Vervölgyi: Das ist genau das, was wir bei den Immuntherapien eben nicht sehen. Deshalb hatte ich vorhin den Hinweis gebracht, weil wir da das Therapieversagen in der Regel früh sehen. Das nennen wir eine Immunresistenz. Es ist nicht das Medikament, das auf die Tumorzellen wirkt, sondern die Immunisierung des Patienten. – Aber das nur nebenbei.

Ich wollte aus klinischer Sicht noch eine Bemerkung machen. Ich verfolge diese Diskussion hier mit durchaus akademischem Interesse. Ich habe nur ein wenig die Sorge, dass das, was wir für unsere Patienten als wirklich hilfreich erleben, nicht durch eine – ich darf einmal despektierlich sagen – formalistische Diskussion unter die Räder gerät. Warum formalistisch? Ich meine, die eine Seite – ich nenne sie einmal IQWiG – hat durchaus zur Kenntnis genommen, dass dieser uns jetzt nicht genau bekannte dritte Datenschnitt oder wie immer ich das nennen soll, sicherlich hilfreich ist von der Nachverfolgung, und die Diskussion darüber, ob der präspezifiziert ist oder nicht, zumal die Ereignisrate offensichtlich sehr nah an dem präspezifizierten Endpunkt liegt, bezeichne ich einmal als formalistisch.

Ich verstehe, dass man sicherlich das gesamte Bild sehen möchte, aber im Moment habe ich ein wenig die Sorge, dass diese Daten, ob jetzt präspezifiziert oder protokollgemäß oder nicht, die anscheinend belegen, dass dieser Patientennutzen stabil über die Zeit der Therapie hinaus persistent und wirksam ist, an Bedeutung verlieren, weil wir uns in dieser Frage präspezifiziert oder protokollgemäß verlieren. Ich würde das gerne zum Anlass nehmen zu sagen, das ist ein Beleg, ob er aus dem Protokoll erwächst oder auch nicht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Weichenthal. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, ich möchte dazu nur etwas klarstellen. Natürlich gebe ich Ihnen vollkommen recht. Wir haben die Situation, dass es einen Datenschnitt gibt, den wir auf der Grundlage dessen, was im Protokoll steht, als präspezifiziert ansehen würden. Das Wichtige ist jetzt, dass wir für diesen Datenschnitt alle Daten bekommen, damit man auf der Basis dieser länger beobachteten Daten das alles zusammenfassen, eine Abwägung von positiven und negativen Effekten machen kann. Aber dafür brauchen wir die Ergebnisse zu den übrigen Endpunkten. Das ist das Wichtige jetzt. Die fehlen noch. Es gibt bisher nur Daten zum DFS für diesen Datenschnitt, und die müssten noch ausgewertet werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Vervölgyi. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Sievers vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Sievers: Jetzt vielleicht zu einem anderen Themenkomplex: Bei den Patienten mit Rezidiv ist uns aufgefallen, dass ein relativ niedriger Anteil an Lokaltherapien durchgeführt wurde und gleichzeitig ein sehr hoher Anteil an systemischen Therapien, obwohl nur ein vergleichsweise geringer Anteil dieser Patienten Fernmetastasen aufwies. Dazu die Frage an die klinischen Experten, inwiefern das mit der Versorgung in Deutschland übereinstimmt. Wie werden die Patienten in der Regel nach einer solchen Behandlung im Rezidiv therapiert?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Das ist genau der entscheidende Punkt. Hier unterscheidet sich das kutane Plattenepithelkarzinom, und die, die schon länger dabei sind, kennen diese Diskussion um das lokal fortgeschrittene Basalzellkarzinom zur Genüge, was diese Tumoren von den sonstigen soliden Organumoren, die wir haben, unterscheidet, nämlich, dass ein erheblicher Anteil dieser Patienten nicht nur unter einer lokal fortgeschrittenen Situation leidet, sondern im Falle, dass sie an ihrem Tumor versterben, teilweise auch versterben, ohne dass jemals Fernmetastasen aufgetreten sind. Das Problem ist häufig im Kopf-Hals-Bereich ein lokales.

Sie müssen sich vorstellen, dass wir bei der Definition dieser Risikopopulation – – In der C-POST-Studie haben wir Patienten, die nicht nur in vielen Fällen mehrfach voroperiert, sondern in diesem Fall auch vorbestrahlt sind. Das sind oft Lokalsituationen, die Sie durch die üblichen von Ihnen angedeuteten lokalen Maßnahmen, das heißt Chirurgie oder Bestrahlung, nicht mehr behandeln können. Das entspricht absolut der Realität. Für diese Patienten haben wir im Grunde „nur“ – in Führungszeichen – Systemtherapien zur Verfügung. Das entspricht der klinischen Realität.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Weichenthal. – Herr Sievers, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Sievers: Ja, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Bei mir haben sich zwei Fragen zu den vorherigen Themenkomplexen ergeben. Eine Frage hätte ich an Herrn Wörmann, und zwar zur möglichen Verschiebung des Hochrisikozeitraums durch die Therapiedauer mit der adjuvanten Therapie. Beim Melanom sind zur Adjuvanz sowohl die BRAF-MEK-Inhibitoren als auch die Checkpoint-Inhibitoren zugelassen. Rechnet man in den beiden Situationen jetzt mit unterschiedlichen Hochrisikozeiträumen bzw. hat man Hochrisikozeiträume beim Melanom nach Etablierung der Therapien angepasst? Das wäre meine erste Frage, danach hätte ich noch eine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Beginnen wir damit. Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin nicht sicher, ob ich Sie richtig verstanden habe. Ich glaube, der vielleicht allerwichtigste Punkt ist, dass wir über zwei völlig verschiedene Krankheiten reden. Wir reden hier über eine Krankheit, die sich vor allem lokal manifestiert und ergänzen uns zur vorherigen Diskussion. Wenn Sie sich die Daten aus dem Dossier anschauen, drei Viertel dieser Patienten sind in dieser Studie mit 60 bis 69 Gray vorbestrahlt gewesen. Das ist ein dominierend lokales Rezidivrisiko, passt übrigens auch zur Diskussion ergänzend eben. Das sind die Patienten, die nicht mehr bestrahlt werden können, Frau Leiter-Stöpke hat darauf hingewiesen, und eigentlich auch nicht mehr operiert werden können, weil sie massiv vorbestrahlt sind. Das heißt, sie haben auch Wundheilungsstörungen. Das ist ein völlig anderes Kollektiv, und das ist nicht Melanom. Melanom ist sehr schnell fernmetastasiert. Deshalb ist die systemische Therapie dort primär und nach frühester Zeit vor allem für die Fernmetastasen so effektiv gewesen. Ist das zu belehrend?

Herr Dr. Jantschak: Nein, keineswegs. Danke für die Aufklärung dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das sind zwei Welten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Professor Weichenthal möchte dazu auch etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ja, vielleicht noch zu dem Punkt, der von dem Fragesteller adressiert werden sollte. Das ist eine sehr gute Frage. Ohne dass wir hier jetzt irgendwas zeigen können, wir wollen auch keine Vorträge halten, aber das illustriert ganz hervorragend den Unterschied, den wir zwischen der Immuntherapie und der zielgerichteten Therapie sehen. Man macht beim Melanom keine unterschiedlichen Risikozeitpunkte. Das heißt, man

wählt den Ausgangszeitpunkt immer gleich. Aber was Sie dort sehen, ist, dass sich unter der Therapie, bei der Immuntherapie, sehr schnell herausstellt, welche Patienten nicht immunresponsiv sind. Das heißt, sie haben relativ frühe RFS-Ereignisse. Bei der zielgerichteten Therapie ist das Gegenteil der Fall. Sie sehen nur wenige Rezidive, solange die Patienten auf Therapie sind. Das ist das, was Herr Vervölgyi im Grunde insinuiert hat, dass man sagt, okay, und dann ist es vielleicht aufgeschoben, und dann kommen die Rezidive danach. Das sieht man beim Melanom ganz hervorragend, dass das bei der Immuntherapie eine andere Kinetik hat. Wir könnten uns das jetzt anschauen, aber das tun wir nicht. Ich wollte es nur bestätigen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Professor Leiter-Stöpke, Sie möchten dazu auch etwas sagen. Bitte schön.

Frau Prof. Leiter-Stöpke (ADO): Ja, ich wollte zum vorigen Punkt noch etwas ergänzen. Vielleicht können Sie sich das besser vorstellen, wenn man es einmal beschreibt. Stellen Sie sich vor, ein Patient hat ein kutanes Plattenepithelkarzinom an der Wange, wurde dort operiert und bestrahlt, und im Verlauf kommen multiple Lymphknoten-Metastasen zervikal dazu. Die zervikale Situation ist dann das Problem, wenn die Metastasen groß sind, an die Carotis heranragen, ein paar Carotis blow-out drohen, mit Nerven verflochten sind, dass Sie, wenn Sie dort in einem bestrahlten Gebiet, weil es im angrenzenden Areal mit bestrahlt wurde, ein hohes Risiko haben, dass Sie weitere Sekundärmorbidität setzen, indem Sie dort noch einmal operieren. Wie Herr Wörmann und Herr Weichenthal richtig gesagt haben, sind diese Patienten häufig in dem Bereich nicht mehr operabel. Häufig spricht auch Etliches gegen die weitere Operation, sodass wir dann ganz schnell am Ende unserer therapeutischen Optionen sind. Jetzt haben wir zum ersten Mal mit hervorragenden Daten wirklich die Möglichkeit, systemtherapeutisch so eine Situation zu verhindern. Ich möchte darauf hinweisen, dass es für uns als Kliniker enorm wichtig ist, dass wir die Möglichkeit haben, hier vorzugehen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Leiter-Stöpke. – Ich glaube, das ist insgesamt sehr deutlich geworden. Herr Jantschak, Sie haben eine zweite Frage. Bitte schön.

Herr Dr. Jantschak: Genau, und zwar direkt an den pharmazeutischen Unternehmer. Hier wurde klargestellt, dass es zwischen dem ersten und dem zweiten Datenschnitt, der dann bei der EMA vorgelegt wurde, insgesamt zu acht zusätzlichen DFS-Ereignissen kam, wie ich das hoffentlich korrekt verstanden habe. Mich interessiert, wie viele zusätzliche Nebenwirkungsereignisse es gab, insbesondere bei den SUE und bei den schweren UE. Das ist immer noch ein wichtiger Punkt für die Abwägungsentscheidung, insbesondere wenn man versucht, dann auch den dritten Datenschnitt zu extrapolieren. Das heißt also, treten die Nebenwirkungsereignisse eher früh oder eher verzögert auf?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. – Wer möchte das für Regeneron beantworten? Frau Briswalter, bitte.

Frau Briswalter (Regeneron): Das müssen wir nachschauen, das haben wir gerade nicht parat. Aber medizinisch könnten wir es qualitativ beantworten, versuchen zumindest. Meine Kollegin, Frau Frohnert, würde das übernehmen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Bitte.

Frau Dr. Frohnert (Regeneron): Generell wissen wir, dass die allermeisten Nebenwirkungen bei den Immuntherapeutika eher früh kommen. Es ist nicht ausgeschlossen, dass die eine oder andere Nebenwirkung bei einigen Patienten später eintritt. Aber prinzipiell sieht man das eigentlich in jeder Beobachtung, in jeder Indikation, dass wirklich die allermeisten in den ersten Wochen, Monaten kommen, soweit das jetzt weiterhilft. Ich weiß nicht die genaue Anzahl an weiteren Ereignissen. Meine Kollegin hat gesagt, das müssen wir genau nachschauen, um Ihnen eine definierte Anzahl sagen zu können. Aber prinzipiell sind die allermeisten früh.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wenn Sie das noch machen wollen, dann müsste das bis Donnerstag bei uns eingehen. Danke schön. Herr Jantschak, war das soweit beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Im Zweifelsfall würde es bei der Nachbewertung des zweiten Datenschnittes gewahr werden, wie viele Ergebnisse dazukommen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Herr Jantschak hat die Frage schon gestellt. Das hat mich auch interessiert. Für den dritten Datenschnitt – ich will mich nicht auf die Frage, ob es präspezifiziert war, festlegen – wäre das auch relevant, die ist ein Jahr nach dem zweiten Datenschnitt, ob da noch etwas Relevantes bei der Safety zu erwarten wäre.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Struck, bitte.

Frau Struck (Regeneron): Für den zweiten Datenschnitt liegen dem Dossier bereits sämtliche Analysen bei. Während wir jetzt die genauen Zahlen herausnehmen, kann ich schon sagen, dafür würden wir nichts explizit nachreichen. Der dritte Datenschnitt, auf den wir gerade angespielt haben, ist im Moment nur ein Snapshot. Das ist kein formaler Datenschnitt. Deshalb sind dafür noch nicht alle Daten gecleant. Wir können gerne versuchen, da noch mehr Endpunkte nachzureichen. Weil das nicht gecleant ist, können wir nichts versprechen. Aber wir geben unser Bestes, zumindest ein paar Endpunkte nachzureichen. Wir priorisieren auch gerne bei den globalen Statistikern, aber wie gesagt, das ist einfach nicht in einem Zustand, wo man in der Kürze der Zeit eine valide Auswertung für den kompletten Datenschnitt für alle Endpunkte machen könnte.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Sinnvoll wäre, wenn man da etwas machen würde, aber sicher nur, wenn alles nachgereicht würde und nicht, wenn das selektiv erfolgen würde. – Herr Sievers hat noch eine Frage.

Herr Sievers: In der Nutzenbewertung wurde thematisiert, dass Angaben Ihrerseits – das richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer – fehlen, wie viele Patienten eine R0-Resektion erhalten haben bzw. bei wie vielen Patienten ein komplettes radiologisches Ansprechen zu Baseline in der Studie vorlag. Die Frage hierzu: Können Sie vielleicht ausführen, wie sichergestellt wurde, dass die Patienten tumorfrei zu Baseline waren?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Frau Frohnert, bitte.

Frau Dr. Frohnert (Regeneron): Initial wurden die Patienten operiert. Das heißt, sie waren primär tumorfrei im Sinne von. Wir hatten R2-Patienten in der Studie ausgeschlossen. Von daher waren höchstens R1-Patienten drin. Nach der OP erfolgte eine Radiatio, von der man leitliniengerecht ausgeht, dass danach eine Tumorfreiheit besteht. Beantwortet das die Frage?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Sievers, ist die Frage beantwortet?

Herr Sievers: Vielleicht, wie die Einschätzung aus klinischer Sicht ist. Herr Weichenthal meldet sich schon. Kann man tatsächlich davon ausgehen, dass bei diesen Patienten kein Tumor mehr vorliegt?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht nur kurz, bevor es zu Verwirrungen kommt: Eine R1-Situation bedeutet histopathologisch nicht sicher im Gesunden operiert. Das heißt im Umkehrschluss nicht, dass wir dort einen messbaren Tumor haben. Im Gegenteil, das ist ein mikroskopischer Befund. Insofern gibt es das, was Herr Sievers nachgefragt hat, das komplette radiologische Ansprechen für diese Patienten nicht. Das gibt es für Patienten, die klinisch sichtbare, messbare, im Ultraschall, im CT darstellbare Resttumoren haben. Das wären aber R2-Patienten. Die sind nicht in die Studie eingeschlossen. Das heißt, in der Tat ist es so, dass wir für eine postoperative Strahlentherapie nach R1-Resektion von einem kurativen Ansatz ausgehen. Mithin sind die Patienten in einem formalen Stadium der Tumorfreiheit. Der R1-

Status, auch wenn nachbestrahlt wird, ist allerdings ein Risikofaktor. Vielleicht beugt es der Verwirrung vor, dass wir dort kein Ansprechen haben können; denn es gibt nichts, was man als Ansprechen beobachten könnte.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Wir sind in der Zeit sehr fortgeschritten. Dennoch die Frage: Gibt es weitere Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Eine Frage an die Fachgesellschaftler hätte ich noch. In der Stellungnahme der DGHO wurde eine stringente Definition des hohen Rezidivrisikos angemahnt, insbesondere, weil es scheinbar im Rahmen einer ähnlichen Studie mit Pembrolizumab im Anwendungsgebiet nicht zu diesen deutlichen vorteilhaften Ergebnissen im Rahmen der Studie kam. Meinen Sie hiermit die stringente Risikodefinition, wie sie in der Studie in den Einschlusskriterien definiert worden ist?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Vielleicht antwortet erst einmal Herr Wörmann, denn er hat die DGHO dazu vertreten. Aber ich wollte gern etwas zu sagen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann, Sie haben das erste Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es hat mehrere Studien, vor allem zwei inzwischen publizierte Studien gegeben, und die Einschlusskriterien sind nicht völlig identisch. Da gibt es eine große wissenschaftliche Diskussion. Der entscheidende Punkt hier ist, dass man sich bei der Indikation für den individuellen Patienten an den Zulassungsbedingungen orientiert. Das überschneidet sich sehr weit mit der anderen Studie, aber nicht komplett. Es ist eine große Diskussion, warum unterschiedliche Ergebnisse weniger signifikant sind. Entscheidend für uns ist, deshalb haben wir es so deutlich formuliert, das bezieht sich auf dieses wirklich gut definierte Hochrisikokollektiv. Das können Sie vor allem daran sehen, dass die Ergebnisse in der Kontrollgruppe relativ schlecht sind, was die Rezidivquoten angeht. Man hat sich wirklich die richtige Gruppe für so eine Intervention ausgesucht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Weichenthal, bitte.

Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO): Ich will das ergänzen. Ich will auch nicht viel Zeit verbrauchen, nur zwei kurze Statements dazu: Zum einen, das hat Herr Wörmann schon richtig gesagt, es ist hier nicht die volle Risikodefinition für rezidive Plattenepithelkarzinome der Haut. Das hat auch damit zu tun, dass diese Risikofaktoren beim Plattenepithelkarzinom äußerst heterogen und vielfältig sind. Das heißt, nicht einmal die TNM hat eine einheitliche und eindeutige Risikodefinition. Es gibt mindestens zwei weitere Klassifikationen, die solche seltenen Konstellationen abgreifen.

Das Zweite, auch hier will ich nicht ausufernd in die Diskussion jener anderen Studie mit Pembrolizumab eintreten, ich will nur eines sagen: Die Studie mit Pembrolizumab zeigt nicht denselben Effekt aus Gründen, die woanders liegen. Die liegen einerseits in der Selektion und andererseits darin, dass hier während der Covid-Pandemie interkurrente Todesfälle in die Ereignisse hineingespielt haben. Die Rezidivverhütung, wenn man nur die Lokalrezidive nennt, ist mit Pembrolizumab ziemlich konsistent. Ohne, dass wir das Problem hier stressen, das ist keineswegs eine Studie, die zeigt, dass die Rezidive durch eine Immuncheckpoint-Therapie nicht verhütet werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Herr Weichenthal. – Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, vielen Dank für die Klarstellung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Vervölgyi, bitte. Wer noch eine wichtige Frage hat, den bitte ich, sich zu melden. Sonst würden wir das abschließen. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Studie sowohl bei den patientenberichteten Endpunkten, beim EORTC QLQ-C30

und EQ-5D, Ereignisanalysen präspezifiziert, einmal bis zur ersten Verschlechterung und bis zur bestätigten Verschlechterung. Wir haben die erstmalige Verschlechterung in unserer Dossierbewertung dargestellt, weil wir nicht wussten, wie die Beobachtungszeiten für diese Endpunkte sind. Bei deutlich unterschiedlichen Beobachtungszeiten macht es aus methodischen Gründen keinen Sinn, sich die Bestätigte anzuschauen. Diese beiden Endpunkte sind bis zum Rezidiv beobachtet worden.

Jetzt haben wir Angaben zu den Beobachtungszeiten für den ersten Datenschnitt von 23,5 Monaten und 13,2 Monaten. Da bin ich nicht ganz sicher, wo die herkommen, weil die Patienten wahrscheinlich – – Ich könnte mir vorstellen, in der Situation, wenn man sich die komplette Beobachtungszeit anschaut, ist die in beiden Gruppen bei ungefähr 24 Monaten im Median. Aber bei den Rezidiven ist es deutlich unterschiedlich. Vielleicht können Sie aufklären, wo das herkommt, wie Sie die berechnet haben und wie tatsächlich die Beobachtungszeiten für die PRO sind.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Vervölgyi. – Wer möchte das für den pharmazeutischen Unternehmer beantworten? – Frau Struck, bitte.

Frau Struck (Regeneron): Wir haben die Beobachtungsdauern nur auf der Gesamtstudienebene vorliegen und nicht weiter endpunktspezifisch.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Das ist dann klar, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Das heißt, ich kann jetzt von jeweils 24 Monaten ausgehen, auch für diese Endpunkte? Oder was bedeutet Ihre Antwort?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Struck.

Frau Struck (Regeneron): Ja, davon können Sie ausgehen. Entschuldigung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Wir haben das intensiv erörtert. Ich darf dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, aus seiner Sicht die wichtigsten Aspekte der Anhörung, was für Sie bedeutsam ist, kurz zusammenzufassen und herauszustellen, quasi ein Schlusswort zu sprechen. Machen Sie das wieder, Frau Briswalter?

Frau Briswalter (Regeneron): Bevor ich damit beginne, lassen Sie mich noch kurz schauen. Wir haben die eine Frage zu den UE in der Zwischenzeit nachschauen können, und zwar sind es sieben weitere UE und vier schwere UE, die von dem ersten zum zweiten Datenschnitt aufgetreten sind. Was man in dem Zusammenhang auch erwähnen kann, ist, dass man gesehen hat, dass die Lebensqualität stabil geblieben ist. Das heißt, dass man keinen negativen Einfluss der Therapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten dort zeichnen konnte.

Lassen Sie mich zum Ende kommen. Erst einmal vielen Dank von unserer Seite für den regen Austausch, die gute Diskussion. Ich würde gerne zusammenfassen, was für uns wichtig ist. Cemiplimab adressiert einen ganz klaren ungedeckten medizinischen Bedarf. Das haben wir aus meiner Sicht gut von den Klinikern gehört. Für Patienten mit Plattenepithelkarzinom und hohem Rezidivrisiko nach Operation und Bestrahlung stand bislang lediglich beobachtendes Abwarten zur Verfügung. Mit Cemiplimab ist die erste und einzige zugelassene adjuvante Therapie in diesem Setting verfügbar.

Wir haben auch gehört, dass ein Rezidiv bedeutet, dass der kurative Therapieansatz gescheitert ist, diese Patienten sich dann erneut in einem potenziell lebensbedrohlichen Stadium befinden und das Auftreten von Rezidiven mit einer äußerst schlechten Prognose und einem medianen Überleben von weniger als zwei Jahren verbunden ist. Wenn man sich hier die Hazard Ratios betrachtet, denke ich, können wir von ganz fantastischen Ergebnissen berichten. Das Risiko, ein Rezidiv zu erleiden oder daran zu versterben, war im Vergleich zu beobachtendem Abwarten statistisch signifikant um 64 Prozent reduziert. Wir haben es anfangs gesagt, lokoregionäre Rezidive konnten um 77 Prozent reduziert werden, das Risiko

für Fernrezidive um 62 Prozent – das alles basierend auf dem zweiten Datenschnitt, für den wir für alle Endpunkte die Daten nachgereicht haben und – ich bin nicht Statistikerin – für den dritten Datenschnitt eine Art Snapshot Preview, Outlook, wie auch immer, für das DFS nachgereicht haben.

Wir haben auch gehört, dass Overall-Survival-Daten gerade in Bezug auf dieses Patientenkollektiv, die doch sehr alt sind und vielleicht oder in den meisten Fällen wahrscheinlich nicht an ihrem CSCC, sondern aufgrund ihres Alters versterben, schwierig zu sammeln sind. Der zweite Datenschnitt bestätigt die Robustheit der Daten des ersten Datenschnitts und deckt mit einem medianen Nachbeobachtungszeitraum von 30 Monaten den Hochrisikozeitraum aus unserer Sicht ausreichend ab, um hier ganz belastbare Aussagen treffen zu können.

Zusammenfassend möchte ich betonen, dass diese statistisch signifikante und aus unserer Sicht klinisch bedeutsame Reduktion des Rezidivrisikos um fast zwei Drittel gezeigt hat, dass hier ein klinisch bedeutsamer Fortschritt und diese signifikanten Ergebnisse erzielt werden konnten. Auf der Basis dessen sehen wir weiterhin einen Hinweis für einen erheblichen Zusatznutzen. – Herzlichen Dank für die gute Diskussion und Ihre Aufmerksamkeit an dieser Stelle.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ich danke Ihnen, Frau Briswalter. Danke auch den klinischen Experten für ihre umfangreiche Expertise in unserer heutigen Anhörung. Danke an alle Beteiligten für ihre Beiträge. Wir werden uns das, was wir heute gehört haben, in den weiteren Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel noch einmal anschauen und daraus die entsprechenden Ergebnisse schließen. Vielen Dank noch einmal, Herr Professor Weichenthal, Frau Professor Leiter-Stöpke, meine Damen und Herren. All denen, die heute nicht mehr an den weiteren Anhörungen beteiligt sind, wünsche ich einen weiteren guten Tag und eine schöne verkürzte Woche. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:47 Uhr