

# Mündliche Anhörung



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

## **Hier: Wirkstoff Cemiplimab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 10. Dezember 2019  
von 10:00 Uhr bis 10:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Merck Serono GmbH**:

Frau Dr. Osowski

Frau Dr. Steinbach-Büchert

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Garbe

Herr Dr. Kienitz

Herr Prof. Dr. Nindl

Herr Schinzel

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

Herr PD Dr. Paulides

Herr Dr. Spehn

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie (ADO)**:

Frau Prof. Dr. Berking

Herr Prof. Dr. Gutzmer

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Hein

Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlich willkommen, meine Damen und Herren, im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir sind im Stellungnahmeverfahren für Cemiplimab, Anwendungsgebiet metastasiertes oder lokal fortgeschrittenes kutanes Plattenepithelkarzinom. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Oktober 2019, die Ihnen bekannt ist und zu der Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH abgegeben worden sind, zum anderen von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der DGHO, von der DGHNO und der DGMKG, der Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie, von Merck-Serono GmbH, vom BPI und vom vfa.

Ich muss zunächst, weil wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen und weise auch sofort darauf hin, dass Sie nachher, wenn Sie das Wort ergreifen, bitte Mikrofon benutzen und Ihren Namen sowie entsendendes Unternehmen oder Institution nennen. Für Sanofi müsste zum einen Frau Dr. Garbe da sein, zum anderen Herr Dr. Kienitz, Herr Professor Dr. Nindl und Herr Schinzel – jawohl. Für die AkdÄ ist statt Herrn Professor Mühlbauer Herr Dr. Paulides da, außerdem Herr Dr. Spehn – jawohl. Weiter sind Frau Dr. Osowski und Frau Dr. Steinbach-Büchert für Merck anwesend, dann Frau Hein und Herr Dr. Wilken für den BPI – jawohl –, Herr Professor Wörmann für die DGHO – ja –, dann Frau Professor Berking und Herr Professor Gutzmer für die ADO – jawohl – und schließlich Herr Rasch und Herr Werner für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Nun gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zu den aus seiner Sicht wichtigen Punkten, bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG und das Anwendungsgebiet, insgesamt Stellung zu nehmen. – Wer macht das? – Frau Dr. Garbe, bitte.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte und insbesondere für die Gelegenheit, in diesem Rahmen die noch offenen Fragen für die Nutzenbewertung von Cemiplimab klären zu können. Zu Beginn möchte ich Ihnen gern unsere Delegation vorstellen. Herr Professor Dr. Nindl ist verantwortlich für die Medizin, Herr Dr. Kienitz war federführend verantwortlich für die Dossiererstellung, und Herr Schinzel hat in diesem Rahmen maßgeblich die biostatistischen Analysen begleitet. Ich selbst leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin der Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.

In meinem Eingangsstatement möchte ich nochmals darlegen, warum wir fest von der klinischen Relevanz und einem patientenrelevanten Zusatznutzen von Cemiplimab überzeugt sind. Dabei sollen erstens die Notwendigkeit aufgrund des therapeutischen Bedarfs in der vergleichsweise kleinen Zielpopulation, zweitens der Einsatz von Cemiplimab bei systemisch vorbehandelten Patienten und drittens die nachgereichten Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich sowie aus der Zulassungsstudie aufgezeigt werden.

Zu Punkt eins. Das fortgeschrittene kutane Plattenepithelkarzinom – ich werde es im Folgenden mit cSCC abkürzen – ist ein sichtbarer und für den Patienten daher auch sehr belastender Tumor der Haut. Die betroffenen Körperregionen sind überwiegend das Gesicht, der Kopf-Hals-Bereich und die Handoberflächen. Bislang ist die Prognose des fortgeschrittenen cSCC sehr ungünstig, sodass Cemiplimab eine wertvolle Option zur Therapie darstellt. Gemäß der aktuellen deutschen S3-Leitlinie, die am 30. Juni 2019 und somit vor der Verfügbarkeit von Cemiplimab veröffentlicht wurde, gab es für diese Patienten bisher weder ein etabliertes Standardregime noch zufriedenstellende Behandlungsmöglich-

keiten. Für die betroffenen Patienten bestand daher dringender Therapiebedarf, der nun durch die Zulassung von Cemiplimab erstmals mit einem zugelassenen Präparat gedeckt wird. Die Behandlung mit Cemiplimab führt zu einem deutlich erkennbaren, klinisch relevanten Ansprechen bei Patienten mit fortgeschrittenem cSCC, wobei eine schnelle, tiefe und insbesondere langanhaltende Tumorreduktion der Zielläsion durch die Behandlung festgestellt werden kann. Das Verschwinden dieser sichtbaren massiven Tumore im Gesicht und Kopf-Hals-Bereich stellt für den Patienten eine nachvollziehbare Verbesserung seiner Lebensqualität dar. Zudem zeigt Cemiplimab ein sehr günstiges Sicherheitsprofil, das sich insbesondere in der sehr geringen Anzahl an Therapieabbrüchen unter diesem Wirkstoff widerspiegelt.

Zu Punkt zwei: Aus Sicht von Sanofi kommen bei einem nicht unbeträchtlichen Teil der systemisch vorbehandelten Patienten und abhängig vom Allgemeinzustand der in der Regel älteren Patienten auch weitere systemische antineoplastische Therapieoptionen infrage. Die vom G-BA für diese Patientenpopulation bestimmte zweckmäßige Vergleichstherapie Best Supportive Care sollte nach aktuellen Leitlinien und den Erfahrungen aus dem klinischen Alltag nur für einen Teil der Patienten als zVT angesehen werden. Sowohl die Daten der Zulassungsstudie als auch zahlreiche und zum Teil bereits publizierte Auswertungen realer Behandlungsverläufe von Patienten mit fortgeschrittenem cSCC machen deutlich, dass in der klinischen Praxis nach Versagen einer ersten Therapielinie eine zweite und im Einzelfall sogar noch weitere Behandlungslinien folgen, die damit über den als zVT für diese Gruppe festgelegten reinen BSC-Ansatz weit hinausgehen. Dies führt insgesamt aus unserer Sicht zu einer Teilung der systemisch medikamentös vorbehandelten Patientengruppe in solche Patienten, die für eine weitere antineoplastische Therapie mit zumindest lebensverlängerndem oder sogar kurativem Ansatz in Betracht kommen, und jene Patienten, die tatsächlich nur noch mit Best Supportive Care behandelt werden können.

Zu Punkt drei: Neben dem bereits im Dossier dargestellten deutlich positiven Trend für Cemiplimab hinsichtlich Gesamtüberleben, objektiver Ansprechrates und Dauer des Ansprechens wurden im Rahmen der Stellungnahme ergänzende Ergebnisse aus einem Vergleich mit einer retrospektiven beobachtenden Kohortenstudie an deutschen Zentren präsentiert. Dieser nun vorliegende Vergleich verdeutlicht einmal mehr die positiven Effekte von Cemiplimab für Patienten mit fortgeschrittenem cSCC. Darüber hinaus zeigen nachgereichte Analysen der Lebensqualitätsdaten der Zulassungsstudie eine patientenrelevante Reduktion der Werte in der Schmerzdomäne des EORTC-QLQ-C30 um mehr als zehn Punkte, und dies vielfach bereits zu Beginn des zweiten Behandlungszyklus. Dabei ist das Ansprechen auf die Therapie, das im Median nach 1,8 Monaten eintritt, ein wesentlicher Faktor, der statistisch signifikant mit einer Reduktion des vom Patienten wahrgenommenen und in der Schmerzdomäne des EORTC-QLQ-C30 dokumentierten Schmerzes assoziiert ist.

Zusammenfassend zeigt Cemiplimab auf Basis der verfügbaren und im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie der in der Stellungnahme dargestellten ergänzenden Analysen aus Sicht von Sanofi weiterhin einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. – Ich bedanke mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir stehen jetzt gerne für Ihre Fragen und zur Diskussion zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Garbe, für diese Einführung. – Die erste Frage von mir an die Fachgesellschaften, insbesondere AkdÄ und DGHO – vielleicht kann die ADO auch etwas dazu sagen –: Sie äußerten gerade, Sie sähen BSC, also die von uns festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie, als real existierende zVT nur für einen Teil des Patientenkollektivs; für weitere oder für bestimmte Patientengruppen sähen Sie andere Optionen. Die AkdÄ, die DGHO und die DGHNO hatten in ihren Stellungnahmen unterstrichen, dass die von uns festgelegte zVT dem Stand des Wissens und dem praktischen Vorgehen in der Betreuung dieser Patienten entspreche. Dazu hätte

ich gerne eine Auskunft von AkdÄ und DGHO, vielleicht eben auch von der ADO, die sich zur zVT meines Wissens nicht geäußert hatten.

Meine zweite Frage, die sich daran anschließt, lautet: Welchen Stellenwert sehen Sie, bezogen auf den hier zu bewertenden Wirkstoff, aktuell in der klinischen Praxis? Wir haben ja gehört, dass es hier nicht unendlich viele Therapieoptionen gibt. Wie beurteilen Sie das? – Wer möchte beginnen? – Fangen wir mit der AkdÄ an. – Bitte schön, Herr Dr. Spehn.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Um mit der ersten Frage zu beginnen: Hinsichtlich der Vergleichstherapie war bei uns Konsens, dass bei einem Teil der Patienten eine antineoplastische Therapie, in der Regel eine Chemotherapie – es kommt aber auch noch eine andere Therapie infrage –, der Vergleich sein sollte, hingegen bei denjenigen Patienten, die älter sind, die komorbide sind, die sich für eine spezifische systemische Therapie nicht mehr eignen, eben Best Supportive Care. Das ist Konsens.

Jetzt zur Frage: Was ist bei Patienten, die geeignet sind, eine adäquate systemische Therapie? Nach den sehr kargen Unterlagen – es ist eine sehr seltene Erkrankung, und Gott sei Dank kommen auch nur wenige Patienten in die Situation, dass sie eine Fernmetastasierung entwickeln – ist das bei diesen Patienten, das Eingebürgerte, eine platinbasierte Chemotherapie, sofern keine Kontraindikationen bestehen, meist in Kombination mit 5-FU. Es gibt aber auch Monotherapien. In der Praxis wird bei Patienten, die für Platin nicht geeignet sind, zum Teil auch Cetuximab gegeben, ein Antikörper oder ein anderer TKI, der auf den EGFR-Rezeptor auf den Zellen wirkt, also eine sogenannte Targeted Therapy.

Prospektive Studien gibt es zu keiner dieser Behandlungen, keine dieser anderen Therapien ist für das fortgeschrittene kutane Plattenepithelkarzinom arzneimittelrechtlich zugelassen, auch Platin nicht, auch FU nicht. Es sind alte Substanzen, und daher hat es offenbar keine Firma auf sich genommen, eine Zulassung durchzuziehen. Dasselbe gilt für Cetuximab. Die Ergebnisse, die für diese Therapien berichtet werden, variieren sehr stark. In älteren Publikationen findet man zum Teil Remissionsraten über 60 Prozent und in einer Arbeit eine abenteuerliche Vollremissionsrate; sie war, glaube ich, 25 Prozent. Das sind aber ältere Daten.

Die von der Firma Sanofi oder von dem Sponsor dazu herangezogene Studie von Hillen, die eine retrospektive Analyse der Ergebnisse der Behandlung in der deutschen und österreichischen Versorgungsrealität enthält, hat keine sehr große Patientenzahl, weil darin nur insgesamt 40 Patienten systemisch behandelt wurden. Wenn man sich die Remissionsrate unter Therapien, die Platin enthielten, also platinbasiert waren, aus den Tabellen zusammenklaubt, so gibt es da fünf von zwölf Remissionen, davon eine Vollremission, das heißt, eine Remissionsrate von 42 Prozent. Hillen gibt in diesem Kollektiv eine Remissionsdauer von neun Monaten an. Das heißt, diese Medikamente sind wirksam, aber die Wirkung ist befristet. Für Cetuximab ist die Remissionsrate geringer, und auch die Remissionsdauer ist geringer.

Die Daten, die wir zu Cemiplimab gesehen haben, sind so, dass die Remissionsrate in der gleichen Größenordnung liegt – 44 Prozent waren es wohl – und die Remissionsdauer bei etwas über zehn Monaten, sie also einen kleinen Tick länger ist. Das Cemiplimab ist also eine wirksame Substanz und hat zudem den Vorteil, dass es als bis jetzt Einziges eine Zulassung für diese Indikation hat.

Was wir aus den Daten nicht entnehmen können, ist ein Zusatznutzen gegenüber einer Vergleichstherapie. Wir verstehen auch nicht ganz, warum jetzt diese unübersichtlichen Kohorten verglichen oder herangezogen worden sind und warum da nicht doch bei den dafür geeigneten Patienten eine randomisierte Studie gegen beispielsweise Cis- oder Carboplatin zusammen mit 5-FU erfolgt ist. Dann hätte man diese Probleme in der Bewertung weniger.

Aber noch einmal: Es ist sicherlich eine wirksame Substanz. Nur können wir den Abgleich mit der herangezogenen Vergleichsstudie mit diesen Daten nicht machen, zumal – dazu werden wir vielleicht später noch etwas sagen – die Studien aus harten Gründen nicht vergleichbar sind: Die Patientenkollektive variieren sehr stark.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich denke, Ihre Frage bezog sich auf die Unterteilung einer zusätzlichen und zweckmäßigen Vergleichstherapie nach weiterer Subgruppenbildung. Diese Subgruppenbildung sehen wir nicht. Es gibt keinen Standard für Patienten nach medikamentöser Therapie. Das heißt, wir müssen offen sein. Es gibt weder eine Zulassung noch einen definierten Standard, auch nicht in der S3-Leitlinie. Wenn man sich darauf bezieht, dann muss man sagen: Best Supportive Care ist die beste Therapie.

Hinzu kommt, dass es ein Kollektiv von älteren Patienten ist. Das ist dann ein vorbehandeltes und nach unserer Erfahrung ein häufig komorbides Patientenkollektiv. Ganz aktuell: Unser letzter Patient hat gleichzeitig eine chronisch lymphatische Leukämie, was dabei gar nicht so selten ist. Das führt zu einer komplexen Begleitsituation, und deswegen ist Best Supportive Care unser Vorschlag. Wir würden das unterstützen, was Sie festgelegt haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Gutzmer, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** In der Tat haben wir relativ viele dieser Patienten; sie sammeln sich ja dann in den Hauttumorzentren. Es ist wie bei jeder Erkrankung: Nach jeder Therapielinie führt man mit dem Patienten ein Gespräch und guckt: Wie ist die Gesamtsituation? Welche Therapieoptionen haben wir noch? Ein Teil der Patienten geht dann in Best Supportive Care, ein anderer Teil der Patienten macht die zweite oder auch die dritte Therapielinie. Das sind, wie eben schon skizziert wurde, eben verschiedene Chemotherapeutika, auch wiederum abgestimmt mit den Komorbiditäten.

Cisplatin oder Platine sind häufig wegen einer Niereninsuffizienz bei diesen Patienten eher nicht so günstig. Da kann man zum Beispiel auch Taxol nehmen. Aber dann guckt man halt: Welche Optionen hat man schon verwendet, und was ist noch möglich? Cetuximab gehört dazu, ebenso verschiedene Chemotherapien. Ein Teil der Patienten geht natürlich auch auf Best Supportive Care. Aber man kann nicht sagen, dass kein Patient mehr eine Secondline-Therapie erhält, im Gegenteil. Ich denke, dass es eher 60 bis 70 Prozent der Patienten sind, die durchaus noch eine zweite Therapielinie bekommen, wenn die erste Therapielinie versagt, und das ist bei der Chemotherapie in der Regel nach wenigen Monaten der Fall. Also, man sieht ein Ansprechen, ja, und es hält in der Regel ungefähr sechs bis acht Monate an; dann ist man wieder im Progress und muss sehen, was man im nächsten Schritt macht. Da würde ich den Vorteil von Cemiplimab und auch von anderen PD1-Blockern, die durchaus im Rahmen von Studien zumindest beim cSCC eingesetzt werden, darin sehen, dass wir eine Remissionsrate haben, die etwa an diejenige bei Chemotherapie heranreicht, wobei aber die Remissionsdauer deutlich länger ist. Wie gesagt, das ist ein Vorteil dieses Therapieprinzips, den wir auch bei anderen PD1-Blockern sehen, nicht nur bei Cemiplimab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Professor Berking.

**Frau Prof. Dr. Berking (ADO):** Ich möchte auch noch einmal betonen, dass nach nicht erfolgreicher Chemotherapie durchaus und häufig auf eine zweite Chemotherapie plus/minus Cetuximab oder auf Monotherapie Cetuximab umgestellt wird, gerade bei niereninsuffizienten Patienten, die wir bei den

Älteren häufig sehen, oder aber auch erwogen wird, wenn der Tumor im Kopf-Hals-Bereich ist, was ja häufig der Fall ist, auf ein Immuntherapeutikum im Rahmen der Zulassung für Kopf-Hals-Tumoren überzugehen, nämlich entweder Pembrolizumab oder Nivolumab. Das ist derzeit schon häufige, gängige Praxis. Ich sehe es nicht so, dass nach der ersten frustranen medikamentösen Therapie der Weg von Best Supportive Care eingeschlagen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt schaue ich in die Runde. Weitere Fragen! – Wer möchte? – Niemand? Dann sind wir aber flott fertig. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe eine Frage an den Hersteller zu dem nachgereichten neuen historischen Vergleich. Uns ist nicht klar, ob er auch auf individuellen Patientendaten beruht und, falls ja, warum Sie den auch nichtadjustiert gemacht haben, ähnlich wie die Analyse, die Sie bereits im Dossier vorgelegt haben, und warum Sie keine Unterscheidung nach Vortherapie gemacht haben. Nach unserer Ansicht ist es entweder größer/gleich eine Vortherapie oder größer/gleich zwei Vortherapien; es ist aber keine Trennung vorgenommen worden. Ist das richtig?

Zudem scheinen die Patientenzahlen irgendwie nicht ganz mit dem übereinzustimmen, was im Dossier steht. Sie haben eine Analyse gemacht, indem Sie die Gruppe 1 und die Gruppe 2 aus Ihrer Studie 1540 genommen haben. Da stimmen die Zahlen nicht ganz überein: Ursprünglich sind es 137 Patienten; in Ihrer Analyse finden sich aber nur 128. Vielleicht können Sie das noch einmal erläutern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Kienitz.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Vielleicht sollte Folgendes vorausgeschickt werden: Die jetzt von uns nachgereichten Daten sind deswegen andere Daten, weil es eine andere Erhebung als diejenige ist, die wir im Dossier durchgeführt haben. Das ist im Prinzip eine Erhebung, die auch eine retrospektive Chartanalyse darstellt, die aber einen anderen Zeitraum umfasst, was sozusagen von unserem Unternehmen durchgeführt worden ist, unter anderem in Deutschland, aber nicht nur in Deutschland. Hier haben wir natürlich nur die deutschen Daten vorgestellt. Dementsprechend gibt es da eine Diskrepanz auch bei den Patientenzahlen.

Insgesamt sind in dieser Analyse 107 Patienten angeschaut worden. Man hat dann entsprechend der Studie noch einmal sozusagen in die ECOG-0- und -1-Kohorten unterteilt, womit dann diese von uns herangezogene Kohorte auf 71 Patienten sinkt. Die Daten, die wir dargestellt haben, sind durchaus nach Erst- und Zweitlinie unterteilt. Es wurden eben diejenigen Patienten ausgewertet, die zum ersten Mal eine antineoplastische Therapie bekommen haben. In der Secondline-Auswertung wurden alle Patienten ausgewertet, die nach der Erstlinie noch eine Zweitlinientherapie bekommen haben. So ist es in dieser Studie gemacht worden. Da sind auch die Daten, die wir in der Stellungnahme nachgereicht haben. – Habe ich jetzt alle Fragen von Ihnen erfasst?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben alles beantwortet, aber ich habe es nicht verstanden. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ganz genau verstanden habe ich es auch nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann haben Sie es immerhin etwas mehr verstanden als ich.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Wie Sie auf die unterschiedlichen Patientenzahlen gekommen sind, habe ich jetzt tatsächlich nicht verstanden; vielleicht können Sie das genauer erläutern. Die andere Frage, die Sie

tatsächlich nicht beantwortet haben, bezog sich darauf, warum Sie es nicht adjustiert haben, wenn Sie doch patientenindividuelle Daten haben.

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

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Wie gesagt, das ist eine andere Erhebung. Ich hatte Ihre Frage so verstanden, dass Sie die Patientenzahlen mit denen, die im Dossier genannt worden sind, in der DeCOG-Studie, nicht zusammenbringen konnten. Das liegt tatsächlich daran, dass es zwei verschiedene Erhebungen sind. Die DeCOG umfasst andere Zeiträume und auch andere Zentren, und das ist jetzt quasi eine zusätzliche Analyse, die vorgenommen wurde, also nicht auf denselben Daten basierend, sondern auf anderen Daten.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das ist mir klar. Mir geht es auch um die Studie 1540, also Ihre eigene Studie. Auch da gehen andere Patientenzahlen ein. Das kann ja dann keine andere Art der Erhebung sein, oder?

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Das ist richtig. Das sollten auch dieselben Patientendaten sein. Allerdings bezieht sich das, was wir in jetzigen Stellungnahme dargestellt haben, auf die Gesamtkohorte, also das Gesamtkollektiv der Studie 1540. Was wir im Dossier darstellten, bezog sich nur auf die Gruppe derjenigen Patienten, die die Fixdosierung erhalten hatten, also auf die Kohorte 3. Wir haben uns in der neuen Auswertung zum einen auf die Gesamtkohorte bezogen und zum anderen noch eine zusätzliche Auswertung zur Kohorte 3 gemacht. Da ist mir allerdings noch nicht aufgefallen, dass da unterschiedliche Patientenzahlen zugrunde gelegt worden sein sollen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Es sind auch keine großartigen Unterschiede, aber tatsächlich fällt es auf. Im Dossier in Modul 4 sind die zu Gruppe I und II zusammengenommenen Patienten genannt, nämlich 137, aber in Ihrer jetzigen Auswertung nur 128. Das sind unterschiedliche Patientenzahlen. Da wollte ich wissen, woher das kommt, wie das sein kann.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Da muss ich jetzt in der Tat passen. Das ist mir zugegebenermaßen noch nicht aufgegangen. Diese Erklärung könnten wir aber sicherlich nachliefern und ansonsten bei den globalen Kollegen noch einmal nachfragen, wie die es gemeint haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe jetzt Wortmeldungen von Herrn Professor Nindl und Herrn Schinzel.

**Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi-Aventis):** Ich will noch einmal auf Folgendes hinweisen: Es wurde eben dargelegt, dass in dieser Indikation all die Jahre sehr wenig Daten vorhanden waren; das stimmt. Sie haben die Hillen-Publikation angesprochen. Sie greift die Landschaft 2010 und 2011 ab; das war auch richtig dargestellt. Ich weise darauf hin, dass es mittlerweile eine weitere Studie gibt. Sie kommt aus Tübingen, von Teresa Amaral, und ist im Oktober dieses Jahres im JEADV (*J Eur Acad Dermatol Venerol*) publiziert. Dort wurden 195 Patienten ausgewertet, von 2011 und 2018 bis Juni. Darunter waren 57 Patienten mit einer systemischen Therapie, davon 20 mit einer Immuntherapie, sprich PD1, Pembrolizumab, Cemiplimab und Cetuximab. Das waren 20 Patienten. Insgesamt konnte in dieser Studie ein signifikanter Vorteil der Immuntherapien versus den anderen systemischen Therapien im sogenannten Gesamtüberleben nach einem Jahr bzw. nach zwei Jahren gezeigt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Schinzel und dann Herrn Spehn.



**Herr Schinzel (Sanofi-Aventis):** Ich möchte noch einmal auf die Frage von Herrn Vervölgyi zu dem Thema Adjustierung eingehen. Diese neuen Daten, die wir präsentiert haben, das ist Work in Progress. Die Sammlung dieser Daten ist auch noch nicht abgeschlossen. Für Deutschland ist sie abgeschlossen, und die deutschen Daten sind auch gecleant. Deshalb haben wir sie präsentiert. Das ist jetzt eine Auswertung nur auf der Grundlage der Ergebnisse dieser deutschen Zentren, aus denen Daten gesammelt worden sind.

Zwischenzeitlich liegen uns neben dieser nichtadjustierten Analyse des Gesamtüberlebens auch Analysen vor, innerhalb derer einerseits Variablen, die prädiktives Potenzial für das Gesamtüberleben in dieser Indikation haben, in dem Modell in Cox-Regression berücksichtigt sind. Andererseits liegt uns eine zweite Analyse vor, bei der im Grunde genommen ein Propensity Score Adjustment verwendet wurde, um auch die Unterschiede zwischen den Studien und die Faktoren zu verdeutlichen, die dazu geführt haben, dass die Patienten die eine oder die andere Behandlung bekommen haben, und in der diese berücksichtigt sind. Wir könnten Ihnen diese adjustierten Analysen gerne nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Dazu habe ich zwei Nachfragen. Sie haben gesagt, das wäre Work in Progress und dass bis jetzt nur für die deutschen Zentren Daten vorlägen. Wenn Sie das aber präspezifiziert haben oder sich zumindest überlegt haben, wie Sie da vorgehen wollen, dann müsste eigentlich jetzt schon klar sein, welche Faktoren Sie in die Analyse hineinnehmen wollen. Oder wollen Sie das hinterher machen, wenn die Daten alle da sind? Das ist die eine Frage.

Die andere Frage: Es handelt sich ja trotzdem um einen nichtadjustierten Vergleich, also quasi einen Vergleich einzelner Arme ohne einen Brückenkomparator. Da geht es nicht nur um prädiktive Faktoren, sondern genauso gut sind dabei natürlich auch prognostische Faktoren von Relevanz. Selbstverständlich müssten sie genauso berücksichtigt werden, unabhängig davon, dass bei diesen ganzen Analysen, die Sie bisher geliefert haben, auch nichts signifikant ist. Also, es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen Cemiplimab für die zugelassene Dosierung und für die Vergleichstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zunächst Herr Schinzel, dann Herr Spehn dazu.

**Herr Schinzel (Sanofi-Aventis):** Ja, es ist Work in Progress. Es gibt einen Analyseplan, den wir auch zur Verfügung stellen können. Darin ist präspezifiziert, welche Kovariablen berücksichtigt werden. Ihn können wir Ihnen gerne senden.

Zum zweiten Punkt. Ja, Sie haben völlig recht. Die Vergleiche sowohl gegen diese DeCOG-Studie als auch gegen die Chart-Review-Daten, die wir jetzt mit der schriftlichen Stellungnahme präsentiert haben, sind nichtadjustierte indirekte Vergleiche. Aber das ist natürlich auch nicht vermeidbar, weil wir keine randomisierte klinische Prüfung im Entwicklungsprogramm haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Spehn ergänzend.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Wir haben noch eine Anmerkung zu diesem indirekten Vergleich. Eigentlich ist er das einzig Handfeste, was wir hier auf dem Tisch liegen haben, um mit der Standardtherapie zu vergleichen. Die Angaben des pU besagen, die Kollektive seien vergleichbar. Sieht man die Ergebnisse, so ist die Gesamtemissionsrate nicht signifikant unterschiedlich und ist die Dauer der Remission nicht signifikant unterschiedlich. Das sind auch die im Modul 4 angegebenen Ergebnisse. Es sind kleine Gruppen; da ist es mit der Signifikanz schwierig. Aber soweit gibt es keinen Unterschied.

Für das Überleben haben Sie einen Überlebensvorteil für Cemiplimab zu einigen Zeitpunkten. Ich glaube, das ist so zu drei von insgesamt sechs oder acht erhobenen Zeitpunkten beschrieben. Dazu müssen wir aber eines sagen: Sie schrieben, diese Gruppen seien vergleichbar. Das Alter in der 1540er-Studie ist, wenn man beide Gruppen nimmt, knapp 70 Jahre – 69,7 haben wir errechnet –, das Alter in der DeCOG-Studie für die Patienten in einem guten Allgemeinzustand ist 74,9 Jahre, für diejenigen mit gutem oder unbekanntem Allgemeinzustand 76,7 Jahre. Das heißt, dass die Patienten in der DeCOG-Studie etwa fünf bis sieben Jahre älter sind als diejenigen in der 1540er-Studie. Das macht eine Vergleichbarkeit sehr schwierig, wenn nicht unmöglich.

Ein Zweites kommt hinzu. Sie haben gesagt, gleiche Ausschluss- und Einschlusskriterien. Das stimmt objektiv nicht. Aus der 1540er-Studie waren Patienten nach Organtransplantation, die eine besonders schlechte Prognose haben, ausgeschlossen. Es waren Patienten mit anderer Immunsuppression ausgeschlossen. Es waren Patienten mit einer malignen Erkrankung, in der Vorgeschichte oder aktuell, ausgeschlossen. In der von Ihnen zum Vergleich herangezogenen DeCOG-Studie gab es 6 Prozent Patienten nach Organtransplantation, 6 Prozent Patienten mit anderer Immunsuppression, 8 Prozent mit einer extrakutanen, also einer anderen Neoplasie, darunter auch hämatologische, sprich CLL. Das heißt, 20 Prozent der Patienten in der DeCOG-Studie wiesen Ausschlusskriterien auf, die sie nicht für die 1540er-Studie qualifiziert hätten.

Von daher glauben wir, dass diese Studie wirklich ungeeignet ist, um aus einem Vergleich, insbesondere hinsichtlich der Überlebenszeit, irgendwelche Schlüsse zu ziehen. Dass die Angehörigen eines Kollektivs, das fünf bis sieben Jahre älter ist – 69 versus 75 Jahre –, eine kürzere Lebenserwartung haben, ist aus unserer Sicht vorhersehbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Spehn. – Ergänzend Herr Schinzel und Herr Kienitz. – Sie müssen sich einigen, wer beginnt. Mir ist es egal, es sollte nur einer beginnen. – Herr Kienitz hat gewonnen.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Herr Spehn, ich habe jetzt hier gerade noch einmal die Daten vor mir liegen. Beim Alter ist ein Unterschied vorhanden, und gegen die anderen Punkte, was die Immunsuppression angeht, können wir nichts sagen; da haben Sie recht. Was das Alter angeht, also beispielsweise bei den Patienten mit Vortherapie in der 1540er-Studie und in der DeCOG-Studie, wenn wir uns jetzt nur auf diejenigen Patienten beschränken, die einen Performance-Status von 0 bis 1 aufwiesen, was wir ja auch bei der Auswertung oder bei der Ableitung gemacht haben, wären es 69,5 gegen 73,4 Jahre und 72 gegen 75,2 Jahre, was für uns damals – jetzt nur als Begründung –, jedenfalls vom Standpunkt des Alters her gesehen, ausreichend ähnlich gewesen wäre.

Auch bei der Geschlechtsverteilung sehen wir 83,3 Prozent ohne Vortherapie zu 84,6 Prozent ohne Vortherapie bei DeCOG und 90 versus 100 Prozent. Das liegt daran, dass in der DeCOG-Studie die Patientenzahl in der Gruppe mit Vortherapie extrem klein war, nur zwei Patienten. Aber, wie gesagt, war es in der anderen Gruppe durchaus vergleichbar. Von daher sehen wir bei diesen Punkten diese große Diskrepanz nicht.

Es ist natürlich richtig, dass manche Dinge bei einer solchen retrospektiven Kohorte durchaus unterschiedlich zu einer klinischen Vergleichsstudie sind; das ist klar. Insofern ist möglicherweise die Alternativstudie, die wir jetzt nachgereicht haben, noch einmal von Interesse, weil man bei den Einschlusskriterien in der nachgereichten Chartanalyse natürlich gezielt darauf geachtet hat, dass sich eine möglichst große Kongruenz zwischen den Patientenkollektiven ergibt, was in der Natur der Sache liegt, wenn man sozusagen eine retrospektive Analyse konkret plant, im Gegensatz zu der DeCOG-Studie,

bei der wir uns auf existierende Daten beziehen mussten, die eben zu einem ganz anderen Zweck erhoben wurden. Das wollte ich dazu nur noch ergänzend erwähnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Niemand mehr? – Herr Schinzel, bitte. Ich dachte, das hätte sich erledigt. – Dann Herr Wörmann nochmals.

**Herr Schinzel (Sanofi-Aventis):** Da kommen wir zu einem für uns ausgesprochen schmerzvollen Punkt. Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung beschrieben, dass sie die Differenzen von Überlebenswahrscheinlichkeiten, die, wie sie ausgeführt haben, zum Teil in unserer Darstellung als signifikant dargestellt worden sind, nicht reproduzieren können. Wir haben uns das natürlich sofort genauer angeguckt. Das Analyseprogramm ist zwölf Seiten lang, und in diesem zwölf Seiten langen Programm war ein einziges Zeichen, ein Index, falsch gesetzt, der dann zu einer fehlerhaften Berechnung geführt hat, leider nicht zu einem Abbruch des Programms. Die Punktschätzer waren auch korrekt, aber Konfidenzintervalle waren eben nicht korrekt.

Wir bedauern dies und können uns dafür nur entschuldigen. Wir haben die korrigierten Ergebnisse mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht. Die von Ihnen angesprochenen signifikanten Unterschiede zu einzelnen Zeitpunkten sind nach dieser Korrektur nicht mehr feststellbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ein Kommentar dazu, Herr Vervölgyi?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, in der Tat haben wir uns das angeschaut, und mittlerweile sind sie tatsächlich reproduzierbar. Wir kommen auf die gleichen Ergebnisse.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht darf ich das noch einmal ordnen, damit klar wird, warum eine Diskrepanz zwischen dem besteht, was einerseits die Kliniker berichten und was andererseits in den Daten enthalten ist.

Die Situation ist unglücklich, weil es hierzu keine Phase-III-Studie gibt. Das ist der dritte PD-1-Inhibitor, den wir sehen, nach Nivolumab und Pembrolizumab. Es wurde eben schon gesagt: Wir wissen, dass Pembrolizumab wirkt, es gibt auch Daten dazu, Beobachtungen, keine richtig kontrollierte Studie. Es gibt Einzelbeobachtungen für Nivolumab. Insofern ist das Ergebnis für Cemiplimab überhaupt nicht erstaunlich.

Wir haben gedacht, dass kutane Plattenepithelkarzinome gut ansprechen. Wir wissen, dass Plattenepithelkarzinome grundsätzlich gut ansprechen; wir wissen, dass diese Tumore eine hohe Tumormass haben. Insofern passt das alles gut so ungefähr in das Muster dessen hinein, was wir gedacht haben. Jetzt ist es eine schwierige Situation für uns: Man hätte sich eine randomisierte Studie gewünscht. Ich denke, von den Zahlen her wäre das möglich. Wir reden nachher über die PNH, die weit aus seltener ist. Da sind zwei randomisierte Studien gemacht worden, und hier gibt es null. Das ist nicht befriedigend, aber das ist jetzt auch nicht mehr korrigierbar.

Sie haben schon berichtet: Wir setzen inzwischen diese Antikörper ein, die Kassen machen das als Off-Label, weil es genug Pembro-Daten gibt, sodass man das bei Patienten machen kann, die in dieser verzweifelten Situation sind. Wir haben also jetzt folgende Situation: Ja, wir hätten gerne eine Phase-III-Studie gehabt. Sie bekommen wir nicht, werden wir auch nicht mehr machen können; meines Erachtens werden wir nach dem jetzigen Stand nicht mehr randomisieren dürfen, weil wir wissen, dass die Patienten auf diese Therapie gut ansprechen. Wir können jetzt versuchen, es mit historischen oder

anderen Vergleichen hinzubekommen. Dies wird nie die Qualität einer randomisierten Studie haben. Das ist auch nicht lösbar; insofern kann ich alles nachvollziehen, was vorher berichtet worden ist.

Derzeit ist unsere Situation, dass die Nebenwirkungen mit 35 bis 40 Prozent auch da liegen, wo wir das bei PD-L-Inhibitoren erwarten. Der Fakt ist derselbe, was wir für Nivolumab haben, exakt derselbe wie für Pembrolizumab. Das heißt, es ist ungefähr gleich wirksam wie zum Beispiel Pembrolizumab oder Nivolumab, und auch die Immune-related Events sind genau dieselben. Das ist für uns in der Erfahrung deutlich niedriger als das, was wir mit Chemotherapie sehen.

Dazu kommt – auch das wird berichtet –, dass viele der Patienten in dieser Situation für Chemotherapie nur noch sehr begrenzt geeignet sind, gerade in der Zweitlinientherapie. Wir sehen, dass die Patienten gut ansprechen. Wirklich spannend ist hier der Eindruck, dass die Remissionsdauer deutlich besser ist. Die Remissionsraten sind nicht so spektakulär, aber die Dauern scheinen sehr nachhaltig zu sein. Ich weiß nicht, ob Sie noch extra berichten wollen. Also, der Eindruck ist, dass diese Patienten, wenn sie einmal in Remission kommen, eine hohe Chance haben, langfristig in Remission zu sein. Das ist wiederum ein Problem des Dossiers, das bei zwölf bis 14 Monaten aufhört. So ist es auch im *New England Journal* publiziert worden. Ich weiß nicht, ob Ihnen in der Stellungnahme jetzt noch Daten zu einem längeren Zeitraum zur Verfügung gestellt wurden. Zumindest publiziert sind sie bisher nicht.

Spannend wäre, zu sehen, ob es wirklich diese Gruppe von Patienten gibt, die langfristig in Remission bleibt. Klinisch haben wir den Eindruck, dass es diese Gruppe von Patienten gibt. Es würde auch zu der eben erwähnten Studie passen, nachträglich noch, in deren Rahmen man verglichen hat, wie die Patienten im Overall Survival sind, dass vielleicht herauskommt, dass die Immuntherapie besser läuft. Das bedeutete aber, dass man eine längere Nachbeobachtungszeit haben müsste.

Ich kann es Ihnen jetzt nicht einfacher machen, als ich es gerade dargestellt habe. Ich glaube wirklich: Phase III geht jetzt nicht mehr. Das heißt, wir müssen die Daten jetzt nehmen, wie sie sind. Wir haben dafür eine Zulassung, die Daten sind so plausibel, und das ist nun unglücklicherweise die Ausgangsposition, auf deren Grundlage Sie entscheiden müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich will an dieser Stelle nur Folgendes sagen, und ich weiß nicht, Herr Vervölgyi, ob Sie es besser wissen: Meines Wissens sind keine Daten zur Remissionsdauer nachgeliefert worden. Das heißt, wir haben das, was Herr Spehn angesprochen hat, dass wir eben einen Monat oder Gott weiß was mehr sehen, und das ist der Status quo, der sich in der bisher hier vorliegenden Datenlage abbildet. Vielleicht habe ich das übersehen. Aber da wären wir dann wieder auf der Ebene der Hoffnung, der Spekulation oder von Gott weiß was. – Herr Wörmann, Herr Nindl und dann Frau Berking.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurze Korrektur, vielleicht ergänzend zu dem, was Herr Spehn gesagt hat: Es geht hier nicht so sehr um die mittleren Remissionsdauern. Es geht darum, ob es eine Gruppe von langfristig in Remission befindlichen Patienten gibt. Das ist so wie bei der gesamten Immuntherapie: Es ist wunderbar, sich die mittleren Dauern anzugucken, mittleres PFS; das ist aber eigentlich nicht der Parameter für Immuntherapie. Dieser Parameter ist, ob wir hier eine Gruppe von Plateau-Patienten herausfinden, und es sieht so aus, als wenn es so wäre; aber das kann man nach zwölf bis 14 Monaten eben nicht wirklich solide zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Nindl, dann Frau Berking, anschließend Frau Grell.

**Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi-Aventis):** Es ist vollkommen richtig, was Herr Wörmann sagt. Ich wollte noch etwas ergänzen; das haben wir nicht beigelegt. Es gibt Daten zum Median Progression-free Survival, die dieses Jahr im Juni auf dem ASCO-Kongress in Chicago vorgestellt worden sind. Da handelt es sich um die Gruppe I. Sie hatten also nicht die Fixdosis bekommen, weswegen man sie im Dossier hier nicht dargestellt hat. Das sind 59 Patienten, und da ist ein progressionsfreies Überleben von 18,4 Monaten gezeigt worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Spehn ergänzend, dann Frau Berking.

**Herr Dr. Spehn (AkdÄ):** Nur indirekt eine Frage dazu: Das waren Therapienaive in Gruppe 1. Ist das richtig?

**Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi-Aventis):** Da ist diese Unterscheidung nicht gemacht worden. Das ist im Prinzip die Gesamtkohorte 1, die in der Studie dargestellt worden ist. Die Gruppe 1 der Phase-II-Studie sind metastasierte Patienten, ohne diese Unterscheidung in vortherapiert und nicht vortherapiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Jetzt Frau Berking und dann Frau Grell als Fragestellerin.

**Frau Prof. Dr. Berking (ADO):** Zum Ersten will ich den Kommentar von Herrn Wörmann unterstützen. Zum Zweiten merke ich an, dass die Ansprechraten im Vergleich zu anderen Tumoren, die mit PD-1-Inhibitoren behandelt werden, mit fast 50 Prozent Ansprechen durchaus recht spektakulär sind. Zum Dritten ist unser klinischer Eindruck zum einen von den Studienpatienten, die wir auch behandelt haben oder die wir zum anderen im Off-Label-Use mit PD-1-Inhibitoren behandelt haben, durchaus, dass es eine lange Remissionsdauer ist, entsprechend auch dem Therapieprinzip des immunologischen Ansatzes.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Entschuldigung, eine Nachfrage. Wo kommen die fast 50 Prozent her? Ich habe da bei mir ein bisschen mehr als 30 Prozent abgespeichert. Vielleicht können Sie mich da kurz aufklären.

**Frau Prof. Dr. Berking (ADO):** Ja. In der Phase-I-Studie waren es 46 Prozent Ansprechen, und jetzt müssten es so etwa 40 Prozent sein. Das sind durchaus erwartete, aber nicht geringe Ansprechraten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Herr Kienitz und dann Frau Grell.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Nur ergänzend: Die Objective Response Rate sozusagen für die Gesamtstudie lag bei 49,2 Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe eine Frage zur Sicherheit. Wir sehen sehr viele Patienten unter Immunsuppressiva – das ist ja auch unter Immunsuppression einer der häufigeren Hauttumoren – und finden wenig Daten zu Cemiplimab. Gibt es Daten dazu?

Die zweite Frage geht vielleicht mehr an Herrn Wörmann und Frau Berking oder Herrn Spehn: Wie sieht es mit den anderen PDL-1-Inhibitoren aus?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Gutzmer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** In der Tat sind die Daten dazu, bei Patienten mit Immunsuppression solche PD-1- oder PD-L1-Inhibitoren einzusetzen, sehr begrenzt. Das gilt nicht nur für das Cemiplimab, das gilt auch für andere Entitäten. Denken wir an die Organtransplantierten: Da ist bekannt, dass es dann in etwa 50 Prozent der Fälle zu einer Organabstoßung kommt. Da gibt es eben retrospektive Fallsammlungen, auch dies wieder von Einzelfällen.

Bei CLL-Patienten hätte ich diese Bedenken nicht. Da setzen wir es eigentlich ein, und da wird es ja auch zum Teil in Studien therapeutisch untersucht. Aber bei anderen medikamentösen Immunsuppressionssituationen muss man dann immer im Einzelfall gucken: Welche Art von Vorerkrankung hat der Patient? Welche Art Immunsuppression bekommt er? Wie groß ist die Gefahr einer Exazerbation, wenn wir zum Beispiel an rheumatologische Erkrankungen oder so etwas denken? Dazu gibt es mittlerweile eine ganze Reihe von Fallsammlungen, die das zum Pembrolizumab und zum Nivolumab untersucht haben, aber noch nicht zu Cemiplimab. Dazu muss man sagen: Das sind einfach sehr individuelle Situationen; das kann man nicht allgemein beantworten.

Insgesamt würde ich aber vom klinischen Eindruck her sagen: Je intensiver die Immunsuppression ist, desto geringer sind eben auch die Ansprechraten bei diesen Patienten. Wenn jemand mehrere Immunsuppressiva nimmt oder hochgradig immunsupprimiert ist, dann hat er halt nicht mehr 40 bis 50 Prozent Ansprechen, sondern vielleicht nur noch 20 Prozent. Aber im Einzelfall funktioniert es trotzdem; das sehen wir bei den Melanom-Patienten. Meines Erachtens ist das vom Therapieprinzip her in Bezug auf Cemiplimab und das Plattenepithelkarzinom einigermaßen übertragbar. Also, wir setzen das im Einzelfall ein, wägen aber sehr intensiv zusammen mit dem Patienten ab: Ist das vertretbar oder nicht, oder welche Alternativen haben wir?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Ergänzung Herr Wörmann, dann Frau Berking, dann AkdÄ, wenn sie noch ergänzen möchte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Beim ASCO gab es Daten, die sich auf Untersuchungen HIV-positiver Patienten bezogen. Da kam heraus, dass diejenigen mit niedriger Viruslast, die gut eingestellten, exakt dieselbe Prognose, dasselbe Ansprechen und auch dieselben Nebenwirkungen hatten. Wir wissen, dass Patienten mit Autoimmunerkrankungen, die anamnestisch die Erkrankung haben, offensichtlich nicht schlechter laufen. Schwierig sind nur diejenigen, die unter intensiver immunsuppressiver Therapie sind. Es ist so, wie Herr Gutzmer sagte: Wir machen dies zurzeit sehr individualisiert.

Die Morbidität bei diesen Patienten hier ist ziemlich hoch. Unser CLL-Patient hat den Tumor auf der Stirn; er blutet die ganze Zeit. Jetzt haben wir uns eben getraut, mit einem PD-1-Inhibitor zu behandeln; darauf scheint er anzusprechen. Aber es ist völlig individuell. Der Patient war nicht in der Studie drin. Andererseits, wenn Sie einen solchen Patienten mit 150 000 Leukozyten haben, so macht ihn die CLL nicht krank, aber das blutende Stirnwandkarzinom macht ihn eben krank. Insofern ist das sehr individualisiert. Insofern ist es gut, eine Option zu haben; aber eine Statistik kann ich Ihnen dazu nicht liefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Frau Grell, dann Frau Berking.

**Frau Dr. Grell:** Waren es auf dem ASCO Daten zu Pembrolizumab oder auch zu diesen Produkten?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** In dieser Studie war Cemiplimab nicht inkludiert. Darin waren Nivolumab und Pembrolizumab zusammengefasst, aber alles PD-1-Inhibitoren, sodass wir im Moment noch vom Substanzklasseneffekt ausgehen. Es kann sein, dass das unterschiedlich ist; aber wenn man sich die Nebenwirkungen anschaut, hat man das Gefühl, dass die Substanzklasse ähnliche Substanzen

enthält. Ich sehe im Moment keine so deutlichen Unterschiede, vielleicht zwischen PD-L1- und PD-1-Inhibitoren, aber ich glaube, nicht so sehr in der Gruppe der PD-1-Inhibitoren. Das ist mein Eindruck.

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

**Frau Prof. Dr. Berking (ADO):** Ergänzend dazu: Immunsuppression pauschal ist kein Ausschlusskriterium. Das kam meines Erachtens bei meinen Vorrednern auch noch einmal heraus. Beispielsweise ist rheumatoide Arthritis, eingestellt mit 10 mg Prednisolon oder weniger, gar keine Kontraindikation. Auch CLL-Patienten, obwohl ausgeschlossen bei den Studien, haben keine Kontraindikation. Also, in der Real World wird Immunsuppression viel weicher definiert, und wir sehen trotzdem Erfolge.

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

**Frau Dr. Grell:** Dann müssen wir es noch einmal ganz hart sagen: Es geht hier um transplantierte Patienten.

**Frau Prof. Dr. Berking (ADO):** Ja.

**Frau Dr. Grell:** Da ist ja nun nicht ein bisschen Kortison. Da erleben wir einen veritablen Streit auch zwischen den Transplanteuren und den Onkologen und finden einfach keine Safety Data. Wir wären ja sehr zufrieden, wenn die Daten, die auf dem ASCO vorgestellt wurden, jetzt endlich mal in die Welt kämen und publiziert würden. Aber dann muss man immer noch sagen: Wir haben eine unterschiedliche Datenlage zu den unterschiedlichen Wirkstoffen.

**Frau Prof. Dr. Berking (ADO):** Da stimme ich völlig zu. Die Subgruppe Organtransplantierte ist diejenige, die die größten Sorgenfalten auf unserer Stirn verursacht, ganz klar, weil wir hier klar aufklären müssen, dass sie ein großes Risiko haben, ihr Organ zu verlieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Herr Nindl, anschließend Herr Wörmann; dann habe ich Herrn Jantschak als Fragesteller.

**Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi-Aventis):** Ganz kurz ergänzend: Wir haben jetzt eine Studie finanziell unterstützt, eine sogenannte Investigator Sponsored Study mit nierentransplantierten Patienten. Die Studie läuft gerade. Das heißt, wir sind natürlich auch bereit, Daten zu generieren. Ganz kurz zum Studiendesign, was wir aktuell machen: Da wird Immunsuppressiva nur in geringem Umfang eingesetzt. Aber diese Studie läuft zurzeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz, Frau Grell, noch eine Ergänzung. Für den veritablen Streit gibt es Tumorkonferenzen. Wenn ein solcher Patient vorgestellt wird, dann ist der Transplantierte in der Tumorkonferenz dabei, und dann wird diskutiert: Wie hoch ist das Risiko einer Organabstoßung, und wie hoch ist die Morbidität durch den Tumor? Da muss das entschieden werden. Das muss nicht auf Ihrem Rücken entschieden werden, sondern dafür haben wir die Tumorboards.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da freut sich Frau Grell, und wir wissen endlich, was in Tumorkonferenzen passiert, Herr Wörmann. – Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an den pU. Der Wirkstoff ist mit einer bedingten Zulassung auf den Markt gekommen, und Sie müssen auch noch Daten für die EMA generieren. Diese Studie an

den nierentransplantierten Patienten ist aber nicht im Rahmen des Conditional Approvals designt worden? Da werden noch andere Daten generiert?

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

**Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi-Aventis):** Noch einmal ergänzend dazu: Sie haben vollkommen recht. Das ist keine von uns gesponserte eigene Studie, sondern eine Studie, die ein KOL letztendlich initiiert hat, die wir unterstützen, von der ich eben gesprochen habe. Mit den Nierentransplantierten in der Auflagestudie werden wir die Fixdosis im Follow-up über 108 Wochen und insgesamt 167 Patienten einschließen. Wir werden der EMA Interimsanalysen von 50 Prozent der Patienten im März 2023 liefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Dann würde ich Ihnen, Frau Garbe, wenn Sie es wünschen, die Möglichkeit geben, die letzten 55 Minuten zusammenzufassen, damit wir das Wortprotokoll nicht zu schreiben brauchen. Bitte schön.

**Frau Dr. Garbe (Sanofi-Aventis):** Ich werde es versuchen. – Zunächst einmal vielen Dank für die Diskussion. Ich möchte zum Abschluss noch einmal unsere wichtigsten Punkte, die wir heute auch diskutiert haben, zusammenfassen.

Meines Erachtens ist zum einen klar geworden, dass es hier um wenige Patienten geht, die wirklich einen therapeutischen Bedarf haben, und dass aus Sicht von Sanofi bei einem nicht unbeträchtlichen Teil der systemisch vorbehandelten Patienten weitere systemische antineoplastische Therapieoptionen infrage kommen. Die Diskussion dazu war nicht ganz einheitlich. Ich glaube aber dennoch, dass einerseits unsere Position durchaus klar geworden ist und dass sie zum anderen auch von einigen hier anwesenden Behandlern mitgetragen wird.

Mithilfe der im Dossier und im Rahmen der Stellungnahme eingereichten Daten konnte für Cemiplimab ein positiver Trend hinsichtlich Gesamtüberleben, objektiver Ansprechrate und insbesondere Dauer des Ansprechens sowie eine patientenrelevante Verbesserung des Schmerzes gezeigt werden. Das haben wir heute nicht diskutiert, aber die Daten dazu wurden ebenfalls nachgereicht. Sanofi ist deshalb weiterhin von einem Zusatznutzen von Cemiplimab für die betroffenen Patienten überzeugt, wohl wissend, dass der nichtadjustierte indirekte Vergleich Limitationen aufweist. Deshalb trägt Sanofi dem Vorschlag für die Zusatznutzenbewertung auch mit dem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen Rechnung.

Damit möchte ich schließen. Ich hoffe, wir konnten alle Ihre Fragen zufriedenstellend beantworten. Vielen Dank nochmals dafür.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die Diskussion und für das Bereitstehen zur Beantwortung der Fragen. Wir werden das natürlich in unsere Bewertungen einzubeziehen haben. Dann können wir an der Stelle diese Anhörung beenden. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 10:55 Uhr