

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Cemiplimab (D-705)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 6. Dezember 2021
von 10:00 Uhr bis 10:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Hahn

Herr Dr. Kienitz

Herr Dr. Rikeit

Frau Zietze

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

Herr Dr. Vetter

Frau Dr. Tränkl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Schneider

Herr Peters

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

Herr Dr. Abel

Herr Dr. Bluhmki

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Vogel

Herr Jakovac

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Griesinger

Angemeldete Teilnehmende der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP):**

Herr Prof. Dr. Huber

Angemeldete Teilnehmende des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie ganz herzlich; wir haben heute wieder unseren Anhörsungstag. Wir beginnen mit Cemiplimab, erste Anhörung, Erstlinienbehandlung des NSCLC. Wir haben als Basis für die Bewertung des neuen Anwendungsgebietes die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Oktober 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, Bristol-Myers Squibb GmbH, Eisai, MSD Sharp & Dohme und Novartis Pharma GmbH, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Arbeitsgemeinschaft Thorakale Onkologie in der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst müssen wir die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH müssten zugeschaltet sein zum einen Herr Hahn, Herr Dr. Kienitz, Herr Dr. Rikeit und Frau Zietze, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Herr Professor Griesinger, Herr Privatdozent Dr. Eberhardt.

(Zuruf: Er hat sich gemeldet, er kommt nicht rein und lässt sich entschuldigen!)

– Okay. – Dann Herr Professor Huber für die DGP, Herr Dr. Vetter und Frau Dr. Tränkl für MSD, Frau Dr. Schneider und Herr Peters für Eisai, Herr Dr. Abel und Herr Bluhmki für BMS, Frau Vogel und Herr Jakovac für Novartis sowie unser treuer Begleiter Herr Dr. Rasch vom vfa. – Ist noch jemand da, den ich nicht aufgerufen habe? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, und danach gehen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für Sanofi? – Bitte schön, Frau Zietze. – Frau Zietze, wir hören Sie nicht. – Tja, Frau Zietze, wir hören Sie nicht. –

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Hören Sie mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt, ja.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Hören Sie mich wieder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber mit Hall. Kaum ist Karl Lauterbach als Gesundheitsminister verkündet, schon hallt es im Internet.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Wir ziehen leider in ein anderes Gebäude um, deshalb ist die Technik hier offensichtlich nicht mehr ganz so stabil. Aber ich hoffe, es hält.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es geht, ja, okay.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Dann erst einmal vielen Dank für die einleitenden Worte. Wir sind heute hier, um im Rahmen dieser Anhörung noch offene Fragen für die Nutzenbewertung von Cemiplimab im Anwendungsgebiet Erstlinienbehandlung des nicht-kleinzelligen Lungenkarzinoms, kurz NSCLC, zu klären. Ich möchte – –

(Tonstörung)

Hören Sie mich wieder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es wieder, Frau Zietze; es ist übel.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Herr Dr. Rikeit?

Herr Dr. Rikeit (Sanofi-Aventis): Ich kann gerne versuchen, zu übernehmen, bis der Ton stabiler ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay.

Herr Dr. Rikeit (Sanofi-Aventis): Geben Sie mir bitte eine Rückmeldung, ob man mich gut hört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bislang hört man Sie gut; ja, bitte.

Herr Dr. Rikeit (Sanofi-Aventis): Dann würde ich kurz das Sanofi-Team vorstellen. Anwesend sind Herr Dr. Kienitz, der maßgeblich unser Dossier verantwortet hat, weiterhin haben wir Herrn Hahn aus dem Bereich Biostatistik mit im Raum, ich, Paul Rikeit, bin im Bereich Medizin tätig, und Frau Zietze versucht wahrscheinlich, die Verbindung etwas stabiler hinzubekommen. Sie leitet bei uns den Bereich evidenzbasierte Medizin.

Ich würde gern darlegen, dass wir vom Nachweis des positiven Effekts von Cemiplimab im Anwendungsgebiet Erstlinienbehandlung des NSCLC überzeugt sind und für den daraus resultierenden Zusatznutzen plädieren. Dabei sollen erstens die Herausforderungen im Anwendungsgebiet adressiert und zweitens die Ergebnisse von Cemiplimab im vorliegenden Anwendungsgebiet zusammengefasst werden. Drittens soll erläutert werden, warum wir deren vorgelegten adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher für geeignet halten, einen patientenrelevanten Zusatznutzen zu unterstützen.

Zum ersten Punkt: In den letzten Jahren haben sich die Behandlungsmöglichkeiten für Patienten im fortgeschrittenen Stadium des NSCLC durch die Einführung zielgerichteter und immunonkologischer Therapieansätze wesentlich verbessert. Es gibt kaum eine onkologische Erkrankung, für die so viele neue hochwirksame Therapieoptionen entwickelt und zugelassen werden. Trotzdem ist das NSCLC nach wie vor eine der häufigsten Krebstodesursachen in Deutschland. Die rasche Abfolge, mit der neue Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen das Behandlungsspektrum erweitern, macht es allerdings zunehmend schwerer, die Therapie auf dem aktuellen Stand zu halten und einen geeigneten international repräsentativen Komparator für Studien zu bestimmen.

Das bringt mich zu Punkt 2. Mit der EMPOWER-Lung 1 liegt für Cemiplimab im Anwendungsgebiet eine hochwertige RCT der Phase III mit Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem NSCLC vor. Als Vergleichsarm der Studie dient eine vor der Randomisierung patientenindividuell getroffene Auswahl platinhaltiger Kombinationschemotherapien der dritten Generation. Diese Auswahl deckt den langjährigen und zum Zeitpunkt der Planung und Durchführung der Studie in vielen beteiligten Studienländern immer noch zutreffenden Standard der Versorgung ab. Die Ergebnisse für Cemiplimab gegenüber den platinhaltigen Kombinationschemotherapien der dritten Generation belegen eindeutig die Überlegenheit von Cemiplimab. In der Studie wurde der Median für das Gesamtüberleben unter Cemiplimab noch nicht erreicht, während dieser unter der Standardchemotherapie bei ... (akustisch unverständlich) Monaten liegt. Unter Cemiplimab war nach 30 Monaten immer noch die Hälfte der Patienten am Leben.

Des Weiteren liegen aus der Studie EMPOWER-Lung 1 umfangreiche Daten zur patientenberichteten Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität, unter anderem gemessen über EORTC-QLQ-C30, vor. Die ausführliche Darstellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität im Dossier zeigt eindrücklich, dass Cemiplimab von den Patienten gut vertragen wird und einen positiven Einfluss auf die patientenberichtete Morbidität und die gesundheitsbezogene Lebensqualität hat.

Zu Punkt 3: Da keine direkt vergleichenden Studien zwischen Cemiplimab und Pembrolizumab vorliegen, wurden adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher mit EMPOWER-Lung 1 für Cemiplimab und KEYNOTE 024 und KEYNOTE 042 für Pembrolizumab durchgeführt. Grundsätzlich sind die drei Studien hinsichtlich Studiendesign und Patientenpopulation untereinander gut vergleichbar. Alle drei Studien haben platinhaltige Kombinationschemotherapien der dritten Generation im Vergleichsarm verwendet. Die geringen Unterschiede der Komparatorarme führen zu keiner Verzerrung, da die Vergleichbarkeit der platinhaltigen Kombinationschemotherapie untereinander bereits hinreichend in Metaanalysen nachgewiesen wurde. Ebenso wurde bereits in einem Cochrane-Review gezeigt, dass für Pembrolizumab die

histologischen Subtypen keine Effektmodifikation darstellen. Somit sind die Studien für die Durchführung eines indirekten Vergleichs geeignet. Da für die KEYNOTE 024 und die KEYNOTE 042 die benötigten Daten entweder nur getrennt nach Histologie oder nur zusammengefasst vorlagen, wurde in diesem Fall auf eine metaanalytische Zusammenfassung verzichtet. Die dazu notwendigen Anpassungen hätten das Verzerrungspotenzial erhöht bzw. zu einem Powerverlust geführt. Daher waren aus Sicht von Sanofi die präsentierten adjustierten indirekten Vergleiche versus Pembrolizumab die beste verfügbare Evidenzbasis für einen Zusatznutzen von Cemiplimab im Anwendungsgebiet.

Zusammenfassend zeigt Cemiplimab trotz der mit einem adjustierten indirekten Vergleich verbundenen Limitation einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen. Dieser ergibt sich aus den Vorteilen von Cemiplimab in den Nutzenbewertungskategorien Morbidität, also PFS, und Verträglichkeit, SUE, in der Teilpopulation mit nicht plattenepithelialer Histologie, gezeigt in den adjustierten indirekten Vergleichen zwischen den Studien EMPOWER-Lung 1 und KEYNOTE 042. Dass Cemiplimab ansonsten endpunktübergreifend grundsätzlich ein sehr vergleichbares Bild wie Pembrolizumab zeigt, wird zudem aus dem adjustierten indirekten Vergleich der Gesamtpopulation auf der Basis der EMPOWER-Lung 1 und KEYNOTE 042 deutlich. Diese ... (akustisch unverständlich) im Rahmen der Studie EMPOWER-Lung 1 nachgewiesene Wirksamkeit von Cemiplimab gegenüber dem Studienkomparator, einer platinhaltigen Kombinationschemotherapie der dritten Generation. – Ich bedanke mich für die Aufmerksamkeit, und jetzt stehen wir gerne für Fragen und Diskussion zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Rikeit, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben in Ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass im Vergleich zu den anderen Immuncheckpointinhibitoren Hinweise auf eine ähnlich hohe Wirksamkeit von Cemiplimab vorliegen. Zudem haben Sie darauf hingewiesen, dass durch Cemiplimab das Therapiespektrum auf Patienten im Stadium IIIB oder C erweitert werde, bei denen eine definitive Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden könne. Vielleicht können Sie uns diesbezüglich Hinweise zum Stellenwert von Cemiplimab in der heutigen Versorgungsrealität geben, damit wird das entsprechend einordnen können. – Herr Professor Wörmann, Sie haben sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hoffe, dass das jetzt gut funktioniert. – Ich glaube, wir haben zum einen die gute Situation, dass die Ergebnisse von Cemiplimab das bestätigen, was wir vorher für die Immuncheckpoint-Inhibitoren mit anderen Arzneimitteln gesehen haben. Es handelt sich bezüglich der Wirksamkeit offensichtlich um einen Substanzklasseneffekt, und das ist für uns von hoher Bedeutung, damit wir nachträglich nicht sehen, dass es eine Selektion von Patienten gibt, sondern diese Arzneimittel schaffen diesen Effekt.

Ein kurzer Punkt noch zur Nutzenbewertung: Wir haben schon mehrmals darauf hingewiesen, dass wir bei Patienten mit sehr hoher Expression von PD-L1 durchaus eine Gruppe von Patienten sehen, die zusätzlich Chemotherapie braucht. Es wird immer wieder bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie diskutiert, aber bei Patienten mit so aggressiven Verläufen haben wir die Sorge, dass die Immuncheckpoint-Inhibitoren etwas zu langsam wirken. Deshalb gehört für uns unbedingt zum klinischen Standard, dass der Kliniker je nach Verlauf entscheidet, ob er einen der zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren allein oder die Kombinationstherapie gibt.

Zu den Punkten, die Sie genannt haben: Es gibt in diesem Verfahren kleine Besonderheiten. Eine Besonderheit ist die sehr hohe Wirksamkeit von Cemiplimab, auch bezüglich der Überlebenszeit, obwohl es ein hohes Crossover gab. Das liegt sicher ein wenig an den Ländern, in denen das durchgeführt wurde, in denen andere Präparate zu dem Zeitpunkt der Studie vielleicht noch nicht zur Verfügung standen, aber es ist bemerkenswert, dass in der Erstlinientherapie eingesetztes Cemiplimab offensichtlich diese hohe Wirksamkeit hat, auch in der Randomisierung, obwohl es später im Kontrollarm auch noch eingesetzt werden konnte. Das heißt,

man holt den Effekt der Erstlinientherapie nicht auf, indem man es später nach drei, sechs oder acht Monaten einsetzt, wenn die Standardchemotherapie nicht mehr gewirkt hat. Das ist für uns eine sehr wichtige Bestätigung, zu sagen: Ja, ihr müsst es, wenn ihr es einsetzt, in der Erstlinientherapie einsetzen. Das ist nicht komplett wieder aufzuholen. Das ist ein indirekter Schluss aus dieser Studie, aber ich glaube, das ist sehr wichtig und zeigt, dass es wirklich eine Erstlinientherapie ist.

Zu dem Punkt, den Sie gerade genannt haben: Ja, es gibt eine kleine Gruppe von Patienten, die zusätzlich eingeschlossen wurde, nämlich nicht nur metastasiert, sondern lokal fortgeschritten, die für eine Chemotherapie geeignet waren. Da ist Cemiplimab als Therapie jetzt mit eingeschlossen. Das erweitert das Spektrum um ein relevantes Spektrum. Ganz wichtig für uns ist, dass solche Entscheidungen in interdisziplinären Tumorboards gefällt werden müssen. Es darf nicht der Eindruck entstehen, dass jetzt eine optimale Lokaltherapie out wäre, sondern das ist weiterhin die beste kurative Chance. Aber für die, die da nicht mehr hineinfallen – das müssen Tumorboards entscheiden –, gibt es jetzt eine Option für Cemiplimab und Radiochemotherapie, um auch dieser Gruppe eine bessere Prognose zu geben. Das wäre vielleicht ein guter Zeitpunkt, auf die schon nickenden Kollegen zu verweisen, die in den Tumorboards genau diese Entscheidung mittragen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich habe die nickenden Kollegen auch gesehen. – Herr Griesinger und Herr Huber, bitte schön, zur Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich kann nur bestätigen, was Herr Wörmann gesagt hat. Es gibt die IIIB- und -C-Patienten, die nicht bestrahlbar sind. Das ist eine interdisziplinäre Entscheidung im Tumorboard. Das sind insbesondere Patienten, bei denen das Strahlenfeld so groß ist, dass es mit der Lungenfunktion nicht funktioniert. Das sind T4-Patienten mit multiplen Tumoren in verschiedenen Lappen. Da ist es, glaube ich, sehr gut nachvollziehbar. Es gibt aber auch lungenfunktionelle Einschränkungen. Wir wissen nicht genau, wie viele Patienten im Stadium III nicht definitiv radiochemotherapiefähig sind, aber es sind sicherlich mindestens zwischen 10 und 20 Prozent dieser Patienten, die dann einer palliativen Therapie zugeführt werden müssen. Insofern ist das ein signifikantes, wie wir immer so gern sagen, unmet medical need. Insofern ist es durch die Zulassung von Cemiplimab eine therapeutische Erweiterung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Griesinger. – Herr Professor Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich sehe es auch so. Wir haben keine direkten Vergleiche zwischen den drei Substanzen, aber es ist, denke ich, klar, dass Cemiplimab trotz der hohen Crossover-Rate einen sehr deutlichen Effekt hat. – Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt ist, dass wir das Spektrum der Patienten erweitern, die, wenn keine optimale Lokaltherapie möglich ist, eine Monoimmuntherapie bekommen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Jetzt habe ich als erste Fragestellerin Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Hecken. – Sie haben sich eben über die Vorteile ausgelassen, die Cemiplimab gegenüber der platinbasierten Kombinationschemotherapie beim OS usw. hat, was auch die Studie dargestellt hat. Der pharmazeutische Unternehmer hat, weil die Vergleichstherapie nicht mehr die platinbasierte Kombinationschemotherapie ist, drei verschiedene indirekte Vergleiche vorgelegt. Weil das ein Hauptkritikpunkt des IQWiG war, wollte ich bezüglich der Verteilung der Cis- und Carboplatinkomponente nachfragen bzw. dass in der Studie KEYNOTE 042 ohnehin nur Carboplatin im Komparatorarm eingesetzt wurde. Wie schätzen Sie aus Ihrer klinischen Erfahrung die Nebenwirkungen von Cis- und Carboplatin im Vergleich ein? Das ist meine Frage. Ich weiß, es gibt dazu ein Cochrane Review, in dem aber nur gesagt wird: ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil. Welche Rolle spielen diese Nebenwirkungen bei der Entscheidung der Patienten für eine der beiden Platinoptionen? Die

dritte Frage wäre: Wie schätzen Sie die Anteile von Cis- und Carboplatin in der Versorgung ein, weil auch diese Anteile ein Thema bei den indirekten Vergleichen waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer von den Klinikern möchte antworten? – Herr Professor Griesinger, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Dieser Cisplatin- und Carboplatinstreit ist, glaube ich, ein wenig historisch zu sehen, als wir noch keine Kombinationstherapien, auch mit Immuncheckpointinhibitor, hatten. Es gibt eine Metaanalyse, die zeigt bei den Adenokarzinomen und den sogenannten Drittgenerationschemotherapeutika, nicht TKIs, sondern Chemotherapeutika – das ist jetzt 20 Jahre her – einen kleinen Vorteil. Wenn wir ins CRISP-Register schauen, dann bekommen 75 Prozent der Patienten in der klinischen Versorgung Carboplatin. Es gibt eigentlich keinen wirklich substantiierten Effekt in der Verbesserung von Cisplatin gegenüber Carboplatin in Kombination mit den Immuncheckpointinhibitoren. Da gibt es manchmal Hazard Ratios, die ein wenig zugunsten von Cisplatin sind, die aber mit großer Wahrscheinlichkeit der Tatsache geschuldet sind, dass die besseren Patienten oder die besseren ECOG tatsächlich Cisplatin bekommen.

Betreffs der Nebenwirkungen ist es ganz klar so, dass das Cisplatin sicherlich die deutlich höheren Nebenwirkungen hat, was Übelkeit, Erbrechen und die Polyneuropathie sowie die Niereninsuffizienz angeht. Also, um die Frage noch einmal zu beantworten: In der Versorgung ist das Carboplatin sicherlich ein ganz wesentliches Medikament. Das ist, glaube ich, bei den verschiedenen G-BA-Anhörungen immer wieder deutlich geworden. Ich glaube nicht, dass es einen erheblichen Vorteil von Cisplatin gegenüber dem Carboplatin gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Griesinger. – Jetzt ergänzend oder weiterführend Professor Huber.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Die Diskussion Cisplatin/Carboplatin stammt definitiv aus einer Zeit, als wir keine zielgerichtete Therapie und keine Immuntherapie eingesetzt haben. Es ist in den neuen Kombinationen nicht mehr weiter untersucht worden. Aus den alten Daten ist es so, dass es bei Cisplatin bei den Patienten, die cisplatinfähig sind, vermutlich etwas bessere Effekte gibt, aber man muss ganz klar sagen: Wir haben immer Patienten nach Bedarf, nach Verträglichkeit, nach Alter ausgesucht. Das heißt, wir können das nicht einfach auf die Immuntherapiesituation übertragen. Im Alltag dürfte die Effektivität in etwa gleich sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Frau Müller, Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Im Wesentlichen ist es beantwortet. Ich wollte nur noch mal nachfragen, weil Sie zwischendurch auf die möglicherweise etwas höhere Wirksamkeit von Cisplatin hingewiesen haben, dieses Cochrane-Review von de Castria, aufgrund dessen wir auch unsere Offlabel-Use-Richtlinien entsprechend überarbeitet haben. Das weist beim Gesamtüberleben auf eine Hazard Ratio von 1,0 hin. Ich wollte fragen, ob Sie vielleicht dazu noch etwas sagen könnten. Im Wesentlichen habe ich mitgenommen, dass es gleichwertig ist, aber mit einer gewissen Bevorzugung von Patienten für Cisplatin, die einen sehr guten ECOG haben, sehr gesund sind. Ist das auch vor dem Hintergrund noch so, oder spielt das in der Praxis jetzt keine Rolle mehr?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Wörmann hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir gehen zurzeit von gleicher Wirksamkeit aus, so haben wir die Leitlinien formuliert. Man muss dazu sagen, es gibt Leute, die sich seit sehr vielen Jahren mit dem Lungenkarzinom auskennen, die Cisplatin gut managen können. Herr Griesinger hat darauf hingewiesen, welche unterschiedlichen Nebenwirkungen es gibt. Je länger die Patienten heute leben, umso kritischer wird eine Cisplatin-induzierte Polyneuropathie. Wenn man nur kurz lebt, ist das nicht so kritisch gewesen. Das ist nicht defätistisch und negativ

gemeint, aber es ist glücklicherweise so. Wir haben ein Plateau bei diesen Langzeitüberlebenden, und natürlich ist dann eine Polyneuropathie kritisch. Ein kleiner wichtiger Punkt ist noch, dass relativ viele Patienten kardial vorerkrankt sind. Wir brauchen bei Cisplatin deutlich mehr Flüssigkeit. Das heißt, wir haben obendrein ein Problem mit Flüssigkeitsüberbelastung, was die Möglichkeiten einschränkt. Die Zahlen aus dem CRISP-Register sind die Abstimmung mit den Füßen. Wenn 75 Prozent der Verordner jetzt Carboplatin einsetzen, dann ist das ein hoch versorgungsrelevantes Thema, und die Leitlinien unterstützen, dass dieser Austausch legitim und evidenzbasiert ist, wie Sie es gerade zitiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich habe gesehen, Herr Griesinger hat genickt, Herr Huber auch, okay. – Dann Frau Müller: Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, recht herzlichen Dank. Das war es noch mal ganz kurz zusammengefasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich Frau Wieseler vom IQWiG, danach Herrn Hastedt vom GKV-SV. Bitte schön, Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich würde gern auf den zweiten kritischen Punkt in dem Dossier zurückkommen, den Sie schon angesprochen haben, Herr Rikeit. Dabei geht es um die Durchführung des indirekten Vergleichs. Sie haben richtig beschrieben, dass Sie auf der einen Seite des indirekten Vergleichs die Cemiplimab-Studie haben, auf der anderen Seite zwei Studien mit Pembrolizumab im Vergleich zur cisplatinbasierten Therapie. Eine Studie davon, die KEYNOTE 024, schließen Sie in der Gesamtpopulation ein, die KEYNOTE 042 schließen Sie wegen der Datenverfügbarkeit in zwei Teilpopulationen ein, nämlich die plattenepitheliale und die nicht-plattenepitheliale Histologie.

Nun haben Sie an verschiedenen Stellen argumentiert – und das ist aus den Daten nachvollziehbar –, dass die Histologie kein wesentlicher Effektmodifikator ist. In einer solchen Situation, wenn Sie also auf dem Vergleichsarm eigentlich drei Populationen haben, ist es ein absoluter Standard, dass Sie die zunächst einmal metaanalytisch zusammenfassen und mit diesem gemeinsamen Schätzer, so er denn homogen ist, in den indirekten Vergleich gehen. Das haben Sie nicht gemacht; das ist für uns nach wie vor nicht nachvollziehbar. In dieser Metaanalyse hätten Sie gegebenenfalls auftretende Heterogenitäten beschreiben können; darüber wissen wir jetzt nichts. Dass Sie drei einzelne indirekte Vergleiche vorlegen, anstatt eine Metaanalyse und dann einen indirekten Vergleich zu machen, entspricht aus unserer Sicht nicht dem Standard. Vielleicht könnten Sie das noch mal begründen, um das für uns besser nachvollziehbar zu machen. Im Anschluss hätte ich noch eine Frage zu der Ergebnisinterpretation, die Sie aus Ihren Analysen vornehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Wir sind auf Telefon umgestiegen; ich hoffe, es ist gut zu hören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das geht sehr gut.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Das übernimmt von unserer Seite Herr Hahn.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Guten Tag! Wir haben in der Tat einen Ansatz gewählt, der nicht dem im Allgemeinen vom IQWiG bevorzugten Vorgehen entspricht. Anstelle die Daten zu Pembrolizumab zuerst metaanalytisch zusammenzufassen und dann einen indirekten Vergleich durchzuführen, haben wir drei einzelne indirekte Vergleiche durchgeführt und später in einer Gesamtschau betrachtet. Im Folgenden möchte ich kurz darlegen, warum es sich dennoch um ein valides Vorgehen handelt, das in diesem Fall zu keiner geringeren Evidenz führt.

Unser Ziel war es, die Power der Analysen der drei Studien nicht zu reduzieren und das Verzerrungspotenzial der Analysen gering zu halten. Dabei haben wir mit den best verfügbaren Daten der KEYNOTE-Studien gearbeitet. Diese sind für die KEYNOTE 042 nur nach Histologie unterteilt und für die KEYNOTE 024 für die Gesamtpopulation aus dem ehemaligen Nutzenbewertungsverfahren vorliegend. Wir haben nun versucht, eine unnötige Anpassung der

Studienpopulation und so Verzerrungspotenzial zu vermeiden, indem wir nicht rückwirkend die beiden extra getrennten Teile der KEYNOTE 042 wieder zusammengefügt haben, um so eine – ich sage einmal – zweifach verzerrte Analyse zu verhindern, weil unserer Ansicht nach diese rückwirkende Zusammenführung der Daten die Analyse wieder einem Verzerrungspotenzial unterworfen hätte; dass es also die Unsicherheit erhöht, die Aussagekraft verringert hätte, was möglicherweise den Powergewinn, den man durch eine Metaanalyse hat, wieder aufheben würde. Insofern haben wir uns gegen eine solche Metaanalyse entschieden und die indirekten Vergleiche einzeln durchgeführt und somit eine Analyse vorgelegt, die unserer Meinung nach als methodisch adäquat anzusehen ist und in diesem Fall bei der Datenlage zu keinem Evidenzverlust führt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hahn. – Jetzt sehe ich, Frau Müller hat eine Nachfrage dazu; dann würde ich wieder an Frau Wieseler zurückgeben. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich kann immer noch nicht so ganz verstehen, warum Sie einen Verlust der Power durch eine Metaanalyse – das macht eine Metaanalyse üblicherweise gerade nicht, sondern sie erhöht die Power – und ein erhöhtes Verzerrungspotenzial sehen. Ich habe das aus Ihrer Stellungnahme nicht nachvollziehen können und ehrlich gesagt immer noch nicht ganz verstanden. Dass es dann notwendig ist, in gewisser Weise zuzuschneiden, ist klar, aber warum das das Verzerrungspotenzial erhöht, habe ich nicht verstanden. Was ich auch auffällig fand: Sie haben einen Vorteil in den drei getrennten Analysen nur bei der Safety, bei den SUEs und nur bei der nicht-plattenepithelialen Histologie aus der 042-Studie, wo Sie die getrennte Auswertung vorgelegt haben, weil die Daten so vorlagen, in den Dossiers gezeigt. Das wäre doch gerade etwas, was dann auch – – Das wirft Fragen auf. Einerseits wird argumentiert, es gibt keine Unterschiede nach der Histologie, und jetzt sagen Sie, Sie würden einen Powerverlust haben. Aber wie erklären Sie sich dann, dass dieser einzige Vorteil nur in der Subgruppe der nicht-plattenepithelialen Histologie aufgetreten ist, was das Carboplatin betrifft, und nicht in der 024er-Studie und nicht in der plattenepithelialen Subgruppe bei dem Vergleich mit der 042er-Studie? Ich kann das logisch nicht so ganz nachvollziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte dazu von Sanofi Stellung nehmen? – Herr Hahn wieder?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Herr Hahn versucht es noch mal.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Ja, gerne. – Was den Vorteil angeht, der nur bei der Teilpopulation zu sehen ist: Es ist durchaus so, dass wir auch die positive Tendenz in den anderen indirekten Vergleichen gesehen haben. Insofern ist es schwierig, das auf die Gesamtaussage zu übertragen, wenn wir diese Vergleiche gemeinsam betrachten. Weil es schwierig ist, zu quantifizieren, wo wir einen erheblichen Vorteil in einer Teilpopulation haben, haben wir das als einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zusammengefasst.

Was die andere Frage bezüglich des Verzerrungspotentials betrifft: Wir haben die Gefahr gesehen – – Die verzerrten Daten der 042, die zugeschnitten und getrennt vorliegen, rückwirkend zusammenzufügen, hat unserer Meinung nicht einen Evidenzgewinn zur Folge, sondern birgt die Gefahr, dass das noch mal verzerrt wird, und dann würden wir stark verzerrte Daten der einen Studie mit unverzerrten Daten der anderen Studien zusammenfügen. Wir haben dort nicht gesehen, wie das zu einem Evidenzgewinn in der Gesamtanalyse beitragen würde, haben also befürchtet, dass dies die Powergewinne, die die Metaanalyse bringen könnte, wieder aufhebt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hahn. – Zurück an Frau Wieseler; die sicher auch noch mal nachfragen wird.

Frau Dr. Wieseler: Ja, vielen Dank. – Ich glaube, Herr Hahn hat jetzt verschiedene Versuche gemacht, das zu erklären. Ich kann Frau Müller nur zustimmen, dass diese Argumente für uns in keiner Art und Weise nachvollziehbar sind. Wenn zwei Teilpopulationen einer Studie, die

aus damals berechtigten Gründen getrennt worden sind, jetzt wieder metaanalytisch zusammengeführt werden, sehen wir keine Erhöhung des Verzerrungspotentials. Auch die Zusammenführung mit der Gesamtpopulation aus der 024 führt aus unserer Sicht in keiner Art und Weise zur Erhöhung der Verzerrung. Was wir gewinnen, ist Power, und das ist der Sinn dieser Metaanalyse. Deshalb halten wir das für notwendig. Ich meine, wenn wir direkte Vergleiche haben und uns da drei Studien vorliegen, dann schauen die auch nicht die drei Studien getrennt an – und schon gar nicht, wenn wir nur in einer Studie ein positives Ergebnis finden, leiten wir insgesamt einen Zusatznutzen ab. Also, dieser methodische Ansatz der getrennten indirekten Vergleiche für diese drei Patientengruppen ist für uns methodisch überhaupt nicht nachvollziehbar.

Ich würde zu meiner zweiten Frage kommen. Dabei geht es um die Interpretation der Ergebnisse. Sie haben also drei getrennte Auswertungen mit drei getrennten Ergebnissen und finden Ihren positiven Effekt nur in einer dieser drei Analysen, leiten aber nichtsdestotrotz – und zwar nur in der Subgruppe der nicht-plattenepithelialen Histologie – einen Zusatznutzen für die Gesamtheit der Population ab. Auch das ist für uns methodisch überhaupt nicht nachvollziehbar und eine selektive Interpretation dieser Daten, die wir für nicht adäquat halten. Vielleicht können Sie noch einmal begründen, warum Sie das für angemessen halten und warum Sie nicht stattdessen zum Beispiel das Ergebnis des indirekten Vergleichs aus der 024, in der die Gesamtpopulation ist und wo es keine Unterschiede gibt, für die Bewertung des Zusatznutzens heranziehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wieseler. – Ich würde zunächst dem pU die Möglichkeit geben, zu antworten. Dann hatte sich in dieser Diskussion auch Herr Professor Huber gemeldet. Ihm würde ich das Wort geben, bevor wir zu Herrn Hastedt weitergehen. Also, zunächst der pU. Wer macht das? – Herr Hahn, bitte.

Herr Hahn (Sanofi-Aventis): Wir haben es jetzt schon dreimal wiederholt: Es wird so gesehen, dass diese Unterteilung mit plattenepithelialen Teilgruppen, wie in der Publikation gezeigt, nicht als relevant angesehen wird. Deshalb haben wir diese als Gesamtanalyse wieder zusammengefasst und diese Trennung bei der Zusammenführung der Ergebnisse nicht noch einmal einzeln betrachtet und hervorgehoben und, wie eben gesagt, in einem Vergleich einen erheblichen Vorteil gesehen und in dem anderen die positive Tendenz und somit eine Gesamtsicht zu einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zusammengefasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Huber, bitte. Dann würde ich zu Ihnen zurückkommen, Frau Wieseler, ob Sie noch einen vierten Versuch machen wollen. – Herr Huber, bitte.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich will jetzt nicht methodisch Stellung nehmen, aber darauf hinweisen, dass es Unterschiede zwischen den Histologien geben kann. Wir haben zum Beispiel in der Rezidivtherapie sehr wohl die Unterschiede zwischen Nivolumab/Pembrolizumab usw., und wir haben auch in der Erstlinie Hinweise darauf, dass die Histologie eine Rolle spielen kann. Insofern würde ich darum bitten, das in der Gesamtdiskussion zu berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Huber. – Dann gehe ich zurück zu Frau Wieseler. Frau Wieseler?

Frau Dr. Wieseler: Wie gesagt, das Ganze kann man methodisch adäquat adressieren, indem man die Studien in einer Metaanalyse zusammenfasst und dann die Heterogenität untersucht. Das würde sichtbar, wenn man das metaanalytisch macht. Damit müsste man adäquat umgehen. Frau Müller hat zum Beispiel auf die sehr abweichenden Ergebnisse in dieser einen Teilpopulation im Vergleich zu den anderen beiden Vergleichen hingewiesen. Das müsste man sich im Detail anschauen. Was man aus unserer Sicht nach wie vor nicht machen kann, ist, das überhaupt nicht metaanalytisch zu betrachten, aber trotzdem aus dieser einen Teilpopulation insgesamt abzuleiten, dass es in der Gesamtgruppe einen Zusatznutzen gebe. Das ist aus unserer Sicht nach wie vor methodisch nicht adäquat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Müller zur Histologie, und dann kommt endlich Herr Hastedt.

Frau Dr. Müller: Tut mir leid; nur eine kurze Nachfrage an Herrn Professor Huber, vielen Dank. – Ich habe das jetzt so verstanden, dass Sie sich mit den möglichen Unterschieden in der Wirksamkeit eher auf die Checkpointinhibitoren bezogen haben. Oder haben Sie das bei der Histologie nach Plattenepithel tatsächlich auf die Platindrittgenerationschemotherapiekombination bezogen?

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

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ich habe mich primär auf die Immuncheckpoint-Inhibition bezogen, aber wenn Sie nachfragen: Die Unterschiede zum Beispiel Cisplatin/Carboplatin in der Chemotherapie sind vermutlich auch histologieabhängig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Huber. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. – Also, ich nehme es jetzt mal mit „vermutlich“ mit, aber gut. Wir haben es schon diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Guten Morgen! Die zentralen Punkte wurden, glaube ich, schon alle angesprochen und diskutiert. Deshalb von uns nur noch eine kurze Frage an die Kliniker zu einem anderen Aspekt, unabhängig von der Frage des indirekten Vergleichs. Cemiplimab wurde in der Studie bei circa 16 Prozent der Patientinnen und Patienten auch nach Krankheitsprogression weitergegeben, dann in Kombination mit Platin für vier Zyklen und anschließend für bis zu weitere 108 Wochen. Es ist so, dass derzeit keine Leitlinie so eine Checkpointinhibitor-Retherapie oder eine Therapie über den Progress hinaus empfiehlt. In der Fachinfo ist dieses Vorgehen auch nicht vorgesehen. Vielleicht könnten Sie eine kurze Einschätzung dazu geben, wie Sie dieses Vorgehen in der Studie bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hastedt. – Herr Professor Griesinger hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Das ist einer der Punkte, weshalb ich persönlich – ich glaube, der eine oder andere Kliniker auch, der es einsetzt – besonders stark und mit großem Interesse auf diese Studie schaue; denn die Firma hat die Studie so aufgelegt, dass das, was wir teilweise in der Klinik machen, nämlich Treatment beyond progression – Wir wissen, dass die Immuncheckpoint-Inhibitoren in der Erstlinie wirken, sie wirken auch in der Zweitlinie. Es gibt jetzt auch Daten, dass bei einer akquirierten Resistenz die Hinzunahme einer Chemotherapie bei Fortsetzung des Immuncheckpoint-Inhibitors auch einen Effekt bringt, dass das ein probates Mittel ist. Wir machen das sehr häufig, zum Beispiel bei isolierter Progression. Wir lassen den Checkpointinhibitor einfach drin und setzen zum Beispiel Strahlentherapie dazu und sehen dann teilweise doch erstaunliche Effekte, wie lange die Patienten vom Immuncheckpoint-Inhibitor profitieren. Ich persönlich – und ich denke, alle anderen auch – nehme mit Bedauern wahr, dass die Daten betreffs der Treatment beyond progression und Hinzunahme der Chemotherapie bisher nicht publiziert worden sind. Die sind vermutlich noch nicht reif genug, aber das ist sicherlich ein ganz interessanter Punkt in dieser Studie. Die Applikation des Cemiplimab ist besonders interessant für uns Kliniker. Es ist bedauerndswert, dass das im Label leider nicht drin, aber vermutlich der Tatsache geschuldet ist, dass es hierzu noch keine Daten gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Griesinger. – Gibt es Ergänzungen aus Ihrer Sicht, Herr Huber oder Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht von meiner Seite aus ganz kurz: Ich weiß, dass das ein sensibler Punkt für die Krankenkassen ist. Der Punkt ist: Treatment beyond progression heißt nicht, dass der Patient wieder auf dem Niveau der Erstmanifestation ist, sondern es sind

Patienten, die oft dramatisch gut angesprochen und dann noch 10 Prozent Tumorlast haben. Wenn die wieder auf 20 Prozent hochgehen, ist es immer noch viel besser, als sie vorher waren, fast asymptomatisch; aber die Bilder zeigen eben einen leichten Progress. Das sind die Patienten, bei denen man nicht einfach die ganze Therapie wegwerfen möchte. Das heißt, es ist besonders beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom die klinische Realität, dass Patienten oft, wenn sie eine sehr gute Remission und einen leichten Progress haben, immer noch viel besser dabei sind als vorher. Das sind die Patienten, die sich für eine Fortsetzung der Therapie qualifizieren. Ich wollte nur dafür werben, warum wir uns so verhalten, obwohl es den Kassen schwerfällt, das formal so nachzuvollziehen. Das ist nicht als Vorwurf gemeint, Herr Hastedt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Huber Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Huber (DGP): Ja, die Tatsache, dass es nicht in den Leitlinien steht, liegt daran, dass wir die Daten in den bisherigen Zulassungsstudien nicht haben. Es gibt jetzt die Chance, mit Cemiplimab diese Daten zu bekommen, sodass wir dazu dann auch besser Stellung nehmen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Huber. – Herr Hastedt, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Danke. Ich hätte keine weiteren Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. Gibt es sonst noch Fragen? – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. – Doch, Herr Köhler. Ihn sehe ich bei mir im Chat nicht, aber Herr Köhler, Patientenvertretung.

Herr Dr. Köhler: Ich habe eine Frage zur Nebenwirkung Hepatitis und Nebenniereninsuffizienz. Wie werden die hier erklärt, und wie häufig waren sie? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Köhler. Wer möchte darauf antworten? – Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Wir schauen kurz in die Daten. Herr Hahn sucht schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann hat sich gemeldet. Dann nehme ich Herrn Wörmann vor, und danach kommen Sie wieder dran. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe nur einen allgemeinen Kommentar. Endokrine Insuffizienz aufgrund von Autoimmunmechanismen ist ein üblicher Mechanismus bei Immuncheckpoint-Inhibitoren. Das war damals die initiale Diskussion mit Ipilimumab mit der Hypophyseninsuffizienz, was auf einem solchen Mechanismus beruht. Das kann auch die Nebenniere betreffen. Das ist dann zwar selten, aber hier offensichtlich etwas häufiger aufgefallen. Autoimmunhepatitis ist auch eine Nebenwirkung von Immuncheckpoint-Inhibitoren, die wir sorgfältig beobachten, oft sehen, dass Transaminasen dabei ansteigen, wir aber trotzdem meistens weiter therapieren können. Für uns ist es kein Cemiplimab-spezifischer Nebenwirkungsmechanismus, sondern es ist ein substanzklassenspezifischer Mechanismus, den wir sonst auch in seltenen Zahlen sehen, der auch in unseren Leitlinien für das Nebenwirkungsmanagement auftaucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Noch eine Nachfrage, Herr Köhler, dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, die haben dann wahrscheinlich die Zahlen.

Herr Dr. Köhler: Bei dem Mechanismus ist es klar. Nur: Wie ist es bei dieser Substanz im Vergleich zu den anderen? Das wäre meine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): pU? haben Sie die Zahlen gefunden?

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Herr Rikeit hat die Zahlen gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann möge er sie uns kundtun.

Herr Dr. Rikeit (Sanofi-Aventis): Ich habe bei meiner schnellen Recherche in der Liste die Zahlen für die Hepatitis gefunden. Bei den immunvermittelten unerwünschten Ereignissen liegen

wir bei 0,3 Prozent bei allen Daten. – Das kann ich jetzt ad hoc mit den anderen Produkten, den anderen Studien und mit anderen Wirkstoffen nicht vergleichen. Vielleicht können die Kliniker einspringen, wie das im Vergleich zu den sonstigen Erwartungen abschneidet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): In der Diskussion der Daten und im klinischen Alltag sehen wir keine Differenzierung der Nebenwirkung zwischen den PD-1-Inhibitoren. Die einzigen, die vielleicht etwas weniger pulmonale Toxizität haben könnten, das ist aber auch noch nicht belegt, sind die PD-L1-Inhibitoren. Aber betreffs der endokrinen und der hepatischen Toxizität sehen wir zumindest auf klinischer Seite keine Differenzierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Köhler.

Herr Dr. Köhler: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Professor Griesinger.

Herr Prof. Dr. Griesinger (DGHO): Ich möchte vielleicht noch kurz einen Kommentar machen, was ich in der Studie ganz interessant fand. Ich weiß nicht genau, ob es beim ASCO oder ESMO vorgestellt wurde. Das war das Ansprechen der zerebralen Metastasen. Das ist auch bei den wildtypischen Patienten ein erheblicher Punkt. Nur der war im Vergleich zur Chemotherapie deutlich besser. – Das nur als kleiner Hinweis. Wir haben hier auch systematische Daten für das zerebrale Ansprechen durch die Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diesen Kommentar, Herr Professor Griesinger. Gibt es dazu Kommentare oder weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, bevor wir uns in zehn Minuten wieder treffen, um das nächste Anwendungsgebiet zu diskutieren. Wer macht das? – Bitte schön, Frau Zietze.

Frau Zietze (Sanofi-Aventis): Sehr gerne. – Vielen Dank für die Gelegenheit dieser Erörterung. Wir haben diskutiert und gesagt, dass Cemiplimab in diesem Anwendungsgebiet eine sehr wichtige neue Substanz ist und eine sehr gute Wirksamkeit gezeigt hat und somit das Therapiespektrum erweitert, dass die vorliegende Studie sehr gute Ergebnisse gezeigt hat und – das haben wir auch ausführlich erörtert – dass das methodische Vorgehen aus unserer Sicht nach wie vor dazu geeignet ist, einen Zusatznutzen abzuleiten. Herr Hahn hat das noch mal sehr umfassend erklärt. Aus unserer Sicht sollten diese drei indirekten Vergleiche nach Bucher als adäquates Vorgehen bewertet und als Basis für die Ableitung eines Zusatznutzens anerkannt werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Zietze, für diese kurze Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt oder Fragen beantwortet haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Das, was diskutiert worden ist, wird selbstverständlich in unsere Bewertung einfließen. Wir unterbrechen die Sitzung und fahren in elf Minuten fort, dann mit dem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Basalzellkarzinom. Bis gleich. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:49 Uhr