

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Cemiplimab (D-706)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 6. Dezember 2021  
von 11:00 Uhr bis 11:33 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Hahn

Herr Dr. Kienitz

Herr Prof. Dr. Nindl

Frau Zietze

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

Frau Dr. Lange

Herr Dr. Müller

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

Herr Prof. Dr. Gutzmer

Herr Prof. Dr. Weichenthal

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Für einige wieder herzlich willkommen, für die anderen erstmals herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA: Anhörungstag Montag, nunmehr zum zweiten Mal Cemiplimab, jetzt im neuen Anwendungsgebiet lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Basalzellkarzinom. Basis der heutigen Anhörung ist auch wieder eine Dossierbewertung des IQWiG, erneut vom 28. Oktober 2021. Stellung genommen haben Sanofi-Aventis Deutschland GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, außerdem Sun Pharmaceuticals Germany GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Der guten Ordnung halber, weil wir Wortprotokoll führen, komme ich auch hier wieder zur Überprüfung der Anwesenheit. Ich vermute, der pharmazeutische Unternehmer Sanofi ist wieder per call-in zugeschaltet, weil es eben nicht funktioniert hat. Für ihn sind Frau Zietze, Herr Hahn, Herr Professor Dr. Nindl und Herr Dr. Kienitz zugeschaltet. Für die Arbeitsgemeinschaft Dermatologische Onkologie ist Herr Professor Dr. Weichenthal zugeschaltet. Herr Professor Dr. Gutzmer ist noch nicht zugeschaltet. Weiter sind für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, Frau Dr. Lange und Herr Dr. Müller von Sun sowie Herr Dr. Rasch vom vfa zugeschaltet.

Jetzt gebe ich dem pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG hier zu adressieren, und dann gehen wir wie eben wieder in die Frage- und-Antwort-Runde. Frau Zietze, machen Sie das wieder? – Bitte schön, dann haben Sie das Wort.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für Ihre einleitenden Worte. – Sehr geehrte Damen und Herren! Im Rahmen der jetzigen Anhörung möchten wir noch offene Fragen für die Nutzenbewertung von Cemiplimab im Anwendungsgebiet fortgeschrittenes Basalzellkarzinom nach einer vorangegangenen Hedgehog-Signalweg-Inhibitor-Therapie klären.

Zu Beginn möchte ich Ihnen noch einmal kurz das Team für Sanofi vorstellen: Herr Dr. Kienitz hat das Dossier verantwortet, Herr Hahn kommt aus dem Bereich Biostatistik, Herr Professor Dr. Nindl verantwortet den Bereich Medizin, und ich bin Henny Zietze und leite den Bereich Evidenzbasierte Medizin bei Sanofi.

Ich möchte nochmals darlegen, warum wir von der hohen Relevanz von Cemiplimab und dem positiven Effekt auf die betroffenen Patienten überzeugt sind, und werde dabei Folgendes aufzeigen: Erstens den dringenden therapeutischen Bedarf für diese vergleichsweise kleine Zielpopulation, zweitens die Ergebnisse zu Cemiplimab bei Patienten, die mit Hedgehog-Inhibitoren, kurz HHI, vorbehandelt sind, und drittens die Vergleichbarkeit der Situation hinsichtlich der im Dossier und in der Stellungnahme präsentierten Daten für die Studie EMPOWER-BCC zu dem Verfahren der HHI.

Erstens. Obgleich das Basalzellkarzinom, kurz BCC, insbesondere im frühen Stadium gut behandelbar ist und auf kurative Therapieoptionen, nämlich chirurgische Resektion oder Strahlentherapie, gut anspricht, ist das fortgeschrittene BCC eine aggressive onkologische Erkrankung mit einer sehr ungünstigen Prognose. HHI sind dabei rasch zum Standard in der Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen BCC geworden.

Jedoch zeigen die HHI nicht bei allen Patienten ein gutes Ansprechen bzw. eine gute Verträglichkeit. Für diese Patienten gab es bisher keine zugelassenen Therapieoptionen. Dieser dringende Therapiebedarf kann durch Cemiplimab nun erstmals gedeckt werden. Die Behandlung mit Cemiplimab führt dabei in vielen Fällen zu einem signifikanten klinischen Ansprechen: Es konnte eine schnelle, tiefe und nachhaltige Tumorreduktion der Zielläsionen durch die

Behandlung festgestellt werden. Dieser hohen Wirksamkeit bei bereits vorbehandelten Patienten steht ein gut tolerierbares Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil gegenüber.

Zweitens. Die gerade beschriebenen patientenrelevanten positiven Ergebnisse wurden bereits im Rahmen des Dossiers dargestellt und in der Stellungnahme mit zusätzlichen Informationen unterfüttert. Der primäre Endpunkt der EMPOWER-BCC ist das Komposit-Ansprechen, welches sich aus radiologischem Ansprechen und klinischem Ansprechen zusammensetzt und aus Sicht von Sanofi alle relevanten Aspekte des Ansprechens in sich vereint. Anhand des Komposit-Ansprechens konnte gezeigt werden, dass 26,8 Prozent der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten BCC ein relevantes Ansprechen erreichen konnten, das heißt, entweder eine völlige oder zumindest eine teilweise Tumorregression.

Die im Rahmen der Stellungnahme nachgereichten, rein auf dem klinischen Ansprechen beruhenden Auswertungen zeigen ein absolut konsistentes Bild und stützen die Aussagen, die im Dossier auf Basis des Komposit-Ansprechens getroffen wurden. So zeigten 28,6 Prozent der Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen BCC ein klinisches Ansprechen. Das heißt, die äußerlich sichtbaren und oftmals stark entstellenden Läsionen haben sich entweder teilweise oder in über 10 Prozent der Fälle sogar vollständig zurückgebildet. Dieses Ansprechen wurde für die Hälfte der Patienten mindestens sechs Monate beobachtet, bei einem Viertel sogar über ein Jahr. Das klinische Ansprechen, dargestellt durch die Tiefe des Tumoransprechens, wurde dabei bereits im Dossier ausführlich diskutiert, und es wurden Ergebnisse auch auf patientenindividueller Ebene in Spider und Waterfall Plots präsentiert.

Unter den mit der Stellungnahme nachgereichten Analysen ist der Schwimmer Plot hervorzuheben, welcher es ermöglicht, den individuellen Studienverlauf für Patienten mit einem klinischen Ansprechen nachzuvollziehen. Diese Ergebnisse belegen eindrücklich die hohe Wirksamkeit von Cemiplimab im Anwendungsgebiet und den daraus resultierenden patientenrelevanten Zusatznutzen.

Die Herausforderung in diesem Verfahren ist jedoch, dass es für die zweckmäßige Vergleichstherapie, die aufgrund fehlender Evidenz und zugelassener Therapieoptionen als Best Supportive Care, kurz BSC, festgesetzt wurde, keine Daten für einen diesbezüglichen Vergleich mit Cemiplimab im Anwendungsgebiet gibt. Dies liegt zum einen darin begründet, dass eine Studie gegen BSC ethisch schwierig zu rechtfertigen wäre, weil dies keine kausale Therapie darstellt. Im Therapiealltag kamen deshalb unter anderem auch nicht zugelassene Therapieoptionen wie der Off-Label-Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren zur Anwendung. Zum anderen sind für das fortgeschrittene BCC nach dem Einsatz von HHIs kaum Daten verfügbar, da Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem BCC aufgrund der geringen Patientenzahl in Krebsregistern nur unzureichend erfasst werden.

Kommen wir zum dritten und letzten Punkt. Die Ableitung eines Zusatznutzens für Cemiplimab lässt sich im Anwendungsgebiet trotz der gerade beschriebenen Limitationen klar begründen. Unter der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care kann es kein Ansprechen geben, egal ob radiologisches oder klinisches, da dies kein kausaler Therapieansatz ist. Unter BSC werden im Wesentlichen Maßnahmen zur Linderung der Schmerzen und zur Verbesserung der Lebensqualität gesehen. Daher gibt es auch keine Evidenz für Spontanremissionen unter BSC, weder aus wissenschaftlichen Publikationen noch aus Berichten aus dem klinischen Alltag. Somit ist das unter Cemiplimab gezeigte Ansprechen jedem unter BSC erreichbaren Ergebnis überlegen. Dies wurde bereits bei den vorangegangenen Nutzenbewertungen der HHIs anerkannt und trifft auch für die weiter fortgeschrittene Patientenpopulation nach HHI-Vortherapie zu.

Zusammenfassend zeigt sich deshalb für Cemiplimab ein geringer 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 Zietze, für diese Einführung. Ich knüpfe an, wo Sie aufgehört haben. Sie haben gesagt, es gibt weder aus der klinischen Praxis noch aus der Literatur in dieser doch etwas fortgeschrittenen Therapielinie Evidenz für Spontanremissionen. Das war ja ein Punkt, den wir bei Vismodegib in der Erstlinie sehr intensiv diskutiert hatten. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Sind Ihnen Spontanremissionen unter Best Supportive Care in der jetzt hier zur Diskussion stehenden Zweitlinientherapie bekannt? Sind solche zu erwarten, wenn ja, in welchem Ausmaß, oder ist es so, wie Frau Zietze sagte, dass wir zwar in der Erstlinie an der einen oder anderen Stelle darüber diskutieren können, das aber in der Zweitlinie nicht mehr Platz greift? Das wäre eine ganz wichtige Frage, über die wir sprechen müssen. – Herr Professor Weichenthal, Sie haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Das kann man kurz und bündig so bejahen. Speziell über die Situation, über die wir sprechen – fortgeschrittene, nicht operable Situation nach Versagen von Hedgehog-Inhibitoren – gibt es das definitiv nicht. Das sind Patienten, die tatsächlich in einer außerordentlich misslichen Situation sind, und da ist spontanes Abheilen oder spontane Rückbildung nicht zu erwarten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Gutzmer hat sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** Ich konnte mich nicht früher melden, weil ich keinen Link hatte. Ihn habe ich erst angefordert und vor einer Minute bekommen; deswegen melde ich mich verspätet zur Stelle.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar, alles klar. Herzlichen Dank. – Herr Wörmann, sehen Sie das auch so?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, das ist wirklich eine schwierige Situation, genau wie wir es vorher diskutiert haben. Natürlich möchten wir randomisierte Studien haben. Das ist ein schwieriges Thema, weil es auch bezüglich der Endpunkte natürlich hilfreich wäre, weil wir jetzt hier immerhin doch 100 Patienten für die randomisierten Studien hätten.

Das Problem ist vor allem das Stigma dieser Patienten. Aufgrund des Basalzellkarzinoms und der Sichtbarkeit dieses Tumors gibt es eine hohe soziale Stigmatisierung, aber auch Leidensdruck durch die soziale Stigmatisierung. Da ist es schwierig, die Patienten zu randomisieren. Das ist hier wirklich eine sehr missliche Situation; das hat sich aber auch nicht geändert gegenüber dem, was wir zuletzt diskutiert haben. Das ist eine Besonderheit dieses Tumors.

Es kommt etwas hinzu, was man vielleicht erwähnen sollte: Wir haben inzwischen sowohl für das Merkelzellkarzinom als auch für andere Plattenepithelkarzinome im Kopf-Hals-Bereich für Immuncheckpoint-Inhibitoren bereits signifikante Vorteile gesehen. Das heißt, das gesamte Konzept hinsichtlich dieser durch Kanzerogene wie UV-Licht bedingten ähnlichen Tumore spricht dafür, dass es ein plausibles Ergebnis ist, was es uns, glaube ich, noch leichter macht, die Studie zu unterschreiben, wie man es jetzt gemacht hat. Das ist alles kein Beweis. Aber deswegen ist die Situation hier ungewöhnlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Weichenthal, Sie haben noch mal gewinkt.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Wahrscheinlich kommt das alles noch zur Sprache, aber da Herr Wörmann jetzt diesen Punkt gerade angestoßen hat: Erstens macht es natürlich schon einen großen Unterschied, ob wir für eine Randomisierung tatsächlich einen akzeptablen Komparator zur Verfügung haben. Best Supportive Care klingt natürlich zunächst einmal euphemistisch ganz gut; aber das heißt natürlich nur, dass wir nichts haben. Ich glaube, aus ärztlich-ethischer Sicht macht man nicht wirklich mit, Patienten dann in eine vielversprechende oder in eine nicht wirksame Situation zu randomisieren.

Das Zweite, was ich sagen wollte, ist natürlich – so, wie Herr Wörmann das sagt –, dass bei diesen Patienten durch die Biologie ihrer Tumoren und die Tatsache, dass eben diese UV-induzierten Tumoren mit der hohen Mutationslast ideale Kandidaten für eine Immuncheckpoint-Inhibitoren-Therapie sind, dies natürlich umso misslicher ist, als diejenigen, um die es hier geht, obwohl wir beim Basalzellkarzinom natürlich von einer extrem häufigen Erkrankung sprechen, zahlenmäßig eher in der Gruppe Orphan Disease zu finden sind. Wir haben damals bei den Hedgehog-Inhibitoren auch ausführlich diskutiert, dass es sich natürlich tatsächlich auch hinsichtlich der Zahlen manchmal schwierig gestaltet, dort größere randomisierte Studien aufzulegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Weichenthal. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Ich werde gern an das anknüpfen, was eben sowohl vom pU als auch von Ihnen, Herr Professor Weichenthal, und ebenfalls von Ihnen, Herr Professor Wörmann, angesprochen wurde, dass man mit einem BSC-Vergleich, was wir als zVT in dieser Second Line festgelegt haben, unethisch wäre. Vom pharmazeutischen Unternehmer und ebenso von der ADO in ihrer Stellungnahme wurde der Off-Label-Use von anderen Checkpoint-Inhibitoren in dieser Indikation angesprochen. Deshalb würde ich gerne wissen: Welche Rolle spielt der Off-Label-Use von Pembrolizumab und Nivolumab in der Praxis in dieser Second Line beim fortgeschrittenen oder metastasierten Basalzellkarzinom?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Gutzmer, Sie haben sich als Erster bewegt.

**Herr Prof. Dr. Gutzmer (ADO):** In der Tat gibt es mittlerweile eine Reihe von Kasuistiken und Fallserien, die über den erfolgreichen Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren, von Pembrolizumab und Nivolumab, berichten. Insofern ist es in der Tat im klinischen Alltag so: Vor der Zulassung von Cemiplimab haben wir, wenn wir solch einen Patienten hatten – sie sind insgesamt selten, das haben wir eben schon gehört –, es dann tatsächlich auf der Basis der vorliegenden Evidenz beantragt und es – die Wahrscheinlichkeit, dass man das durchgekriegt hat, war so fifty-fifty – dann genehmigt bekommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Gutzmer. – Herr Weichenthal.

**Herr Prof. Dr. Weichenthal (ADO):** Wenn Sie nach der Rolle in der klinischen Praxis fragen, dann ist das natürlich auch so, dass wir hier nicht mit riesigen Zahlen arbeiten, um zu sagen, wie viel Prozent das ausmacht oder in wie viel Prozent das erfolgreich ist. Es sind wirklich immer nur eine Handvoll Situationen.

Aber ganz klar, wie Herr Gutzmer es auch gesagt hat: Bei Patienten, bei denen die Hedgehog-Inhibitoren versagen, haben wir es, insbesondere nachdem eine ganze Reihe von Fallberichten und zu Pembrolizumab eben auch eine kleine Fallserie publiziert war, regelhaft beantragt. Weil in diesem Fall bis dato, vor Cemiplimab, die Daten für Pembrolizumab noch am besten beschrieben waren, haben wir es oft für Pembrolizumab beantragt und es so ähnlich wie bei Herrn Professor Gutzmer eben auch in der guten Hälfte der Fälle durchbekommen. Die Erfahrungen damit zeigen, dass diese Checkpoint-Inhibitoren eben doch für eine Reihe von Patienten nützlich sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Weichenthal. – Frau Müller, Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Die Information war sehr wichtig für uns, da so besonders betont wurde, dass BSC eigentlich unethisch wäre. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wieseler, IQWiG.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich habe noch ein paar Fragen zu den nachgereichten Daten aus Ihrer Stellungnahme. Sie haben jetzt mit der Stellungnahme den Anteil der Patienten mit klinischem Ansprechen im lokal fortgeschrittenen BCC eingereicht. Es war in Ihrem Protokoll

präspezifiziert, wie das klinische Ansprechen zu definieren war, und zwar haben Sie da zwei Komponenten: entweder ein vollständiges Verschwinden des sichtbaren Anteils oder aber eine Verringerung der sichtbaren Tumormasse um 50 Prozent im Durchschnitt. Das klinische Ansprechen gemäß Ihrer Protokolldefinition berücksichtigt zunächst einmal nicht die Ulzeration der Läsionen.

Sie haben dann zusätzlich zu der Auswertung gemäß Ihrem Studienprotokoll die Veränderung der Läsionen in Anlehnung an das Verfahren zu Vismodegib weiter charakterisiert und legen dazu zwei weitere Auswertungen vor; das sind die Tabellen 5 und 6 in Ihrer Stellungnahme. Da ist mir nicht ganz klar, was Sie da gemacht haben. Dazu habe ich ein, zwei Fragen.

In Tabelle 5 beschreiben Sie, dass Sie hier die Änderung der Läsionen noch einmal charakterisiert haben, so wie dies im Vismodegib-Verfahren durchgeführt wurde. Im Vismodegib-Verfahren wurde zusätzlich zur Verkleinerung der Läsionen auch die Ulzeration bewertet. Deshalb meine Frage hierzu: Haben Sie bei den Daten, die Sie in Tabelle 5 zeigen, zusätzlich zu den laut Ihrem Protokoll geplanten Bewertungen auch die Ulzerationen bewertet?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. Wer macht das? – Herr Kienitz, bitte.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Ja, Frau Wieseler, das ist richtig: Soweit man es in unserem Verfahren bewerten kann, werden die Ulzerationen, wie wir auch in den Protokollen sehen, \*nur dahin gehend bewertet, dass man bei der klinischen Bewertung festgestellt hat, ob die Ulzeration komplett verschwunden ist oder nicht. Insofern geht die Ulzeration da mit ein.

Ansonsten gibt es tatsächlich keine zusätzliche Quantifizierung. Das ist auch das, was praktisch mit in der Tabelle 5 steckt. Auch wenn man in den Patient Listings hineinguckt, wird die Ulzeration darüber hinaus nicht einzeln erfasst oder beschrieben, sondern sie ist quasi Bestandteil dieser Bewertung und ergibt sich aus der Auswertung der Fotodokumentation. Ansonsten beruht aber tatsächlich diese Klassifizierung, wie wir sie auch in der Tabelle 5 sehen, hauptsächlich auf der Veränderung der Größe der Tumorkläsionen. Da ist auch diese Kategorisierung zu sehen: die Kategorie I mit Patienten, bei denen mindestens eine Läsion einen Durchmesser über 50 mm haben musste, und die Kategorie II, so wie es damals auch gemacht worden ist, wo die größte Läsion unter 50 mm bleibt. So ist das zu verstehen.

**Frau Dr. Wieseler:** Okay. Aber dann verstehe ich jetzt, dass Sie in die weitergehende Charakterisierung – Stufe I, II, III – gemäß den Kriterien in dem Vismodegib-Beschluss zusätzlich die Ulzeration mit hineingenommen haben.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Genau, soweit es möglich war. Ich habe ja gesagt, ein vollständiges Verschwinden wurde mit erfasst, aber darüber hinaus fand keine weitere Quantifizierung statt.

**Frau Dr. Wieseler:** Gut. Aber die Kriterien aus dem Vismodegib-Verfahren beziehen sich auch jeweils nur auf das vollständige Verschwinden der Ulzeration. Insofern wäre das da mit abgedeckt?

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Korrekt.

**Frau Dr. Wieseler:** Ja, vielen Dank. – In Tabelle 6 beschreiben Sie dann, dass Sie die weitere Charakterisierung gemäß Ihren protokolldefinierten Kriterien vornehmen. Da greifen eigentlich nur zwei Kriterien: 100 Prozent Verschwinden der Läsion oder mehr als 50 Prozent Verkleinerung der Läsion.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Korrekt, ja.

**Frau Dr. Wieseler:** Richtig. Das heißt, diese Stufe III, die Sie da mit n=0 bezeichnen, gibt es in der Bewertung überhaupt nicht?

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Genau; deswegen ist sie auch mit III aufgeführt. Das hätte man vielleicht gleich weglassen können; da gebe ich Ihnen recht. Aber das ist der Grund, warum die mit null angegeben ist. Wenn Sie es zusammenzählen, sehen Sie auch: Was vorher Stufe II und III war, ergibt zusammen das, was hier jetzt in Tabelle 6 Stufe III oder Stufe II ist. So nehme ich das auf.

**Frau Dr. Wieseler:** Okay. Das wollte ich nur für mich klären. – Und eine letzte Frage. Sie geben dann eine mittlere Reduktion der Läsion an. Das beziehen Sie aber nicht nur auf die Zielläsion, die Sie kategorisiert haben, sondern auf alle Läsionen; denn sonst könnte das ja nicht unter 50 Prozent sein.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Genau. – Herr Hahn möchte noch etwas dazu sagen; dann gebe ich einmal an ihn weiter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt muss doch Herr Hahn ran.

**Herr Hahn (Sanofi-Aventis):** Doch, es bezieht sich nur auf die Patienten, die ein Ansprechen zeigen. Die Reduktion in Prozent, die angegeben ist, bezieht sich analog zum Vismodegib-Verfahren eben auf den Durchmesser. Das heißt, der Durchmesser kann sich um 40 Prozent verringern, und dann verringert sich die Fläche dementsprechend um 50 Prozent wie bei uns in der Studie. Wir hatten auf die Fläche Bezug genommen, und im Vismodegib-Verfahren wurde auf die maximalen Läsionsdurchmesser Bezug genommen. Wir haben eben nur für die Response in der Tabelle 6 unser Kriterium angewendet und alles Weitere beibehalten wie zuvor in Tabelle 5, also auf den Durchmesser bezogen.

**Frau Dr. Wieseler:** Okay. Vielen Dank für die Klärung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann weitere Fragen? – Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Die EMA hat zur Charakterisierung der Wirksamkeit und Sicherheit den Studienbericht zur primären Analyse zum Datenschnitt 20. Mai 2021 gefordert. Der aktualisierte Studienbericht sollte laut den Aussagen im EPAR im September 2021 vorliegen. Ist dieser Studienbericht schon verfügbar, wissen Sie das?

**Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Dieser Bericht liegt uns noch nicht vor. Die aktuelle Information, die wir dazu haben, besagt, dass der CSR Ende Quartal I oder Anfang Quartal II in 2022 vorliegen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herzlichen Dank. – Dann habe ich Herrn Marx, GKV-SV.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den pU. Wir haben aufgrund der Rückfrage von Frau Wieseler jetzt schon intensiv Ihre im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Ausführungen anhand der Kriterien zum Dossier von Vismodegib diskutiert. Nun habe ich eine Frage an den pU: Warum haben sie das erst im Stellungnahmeverfahren nachgereicht und nicht direkt mit Ihrem Dossier? Das Verfahren zu Vismodegib wurde 2016 abgeschlossen und sollte hinlänglich bekannt sein. Deshalb wollte ich noch mal wissen: Warum haben Sie diese Auswertungen nicht schon initial eingereicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Dr. Kienitz.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Aus unserer Sicht haben wir in dem Dossier über die eingereichten Daten der Veränderung der Tumorgröße Rechnung getragen. Wir haben die entsprechenden Waterfall Plots und Spider Plots und auch eine recht ausführliche Tabelle im Dossier, die die Größe der Veränderung oder die Reduktion der Tumorkläsionen zeigt. Das ist vielleicht ein bisschen unter dem Endpunkt Depth of Tumor Response versteckt, also der Tiefe des Tumorsprechens. Insofern hat man das vielleicht nicht gleich so direkt dem klinischen Ansprechen zugeordnet. Es war ja durchaus der Punkt vom IQWiG, dass das klinische Ansprechen nochmals stärker herausgestellt werden sollte, was wir jetzt gemacht haben. Aber, wie gesagt, für das Dossier waren wir der Meinung, dass wir dadurch, dass wir zeigen, wie sehr sich die Tumorgrößen, die Läsionen ändern, praktisch dieser Angabe der klinischen Reduktion auch

schon Rechnung getragen hatten; das hatten wir so empfunden. Dementsprechend haben wir eben nicht gleich diese Daten so in der Form nachgereicht, wie wir es jetzt getan haben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Passend zum Tage übernimmt Herr Marx heute die Rolle des Knecht Ruprecht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, genau. – Ich wollte eben schon sagen, als Herr Marx die Frage gestellt hatte: ganz, ganz dünnes Eis. – Okay, Herr Marx, Sie haben gehört, was Sie hören wollten? – Danke schön. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe in dem Zusammenhang auch noch eine Frage; es ging ja auch um aggregierte Daten versus individuelle Patientendaten. Das war auch ein Punkt, den das IQWiG angesprochen und kritisiert hatte. Sie hatten – das geht jetzt an den pharmazeutischen Unternehmer – damit argumentiert, dass Sie bei Vorlage individueller Patientendaten zur Veränderung der Tumorkläsionen datenschutzrechtliche Bedenken hatten. Also, in anderen Verfahren und Anwendungsgebieten werden individuelle Patientendaten bei den Hedgehog-Inhibitoren vorgelegt. Könnten Sie dazu noch ausführen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Kienitz.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Die konzerninterne Policy ist seit einiger Zeit, tatsächlich keine patientenindividuellen Daten aus den genannten Gründen herauszugeben. In der Regel kann man auch anhand der aggregierten Daten die Dinge, die man sehen muss oder will, durchaus sehen.

In diesem Fall ist es so: Sie werden, wenn Sie in unsere Dossiers gucken, sehen: Wir reichen tatsächlich keine Patient Listings mehr mit ein, worin die Patientennummer, Geschlecht, Alter etc. pp., also alles dezidiert aufgelistet ist. Bei dem Vismodegib-Verfahren ist es ja auch schon ein Weilchen her. Es liegt natürlich immer auch ein bisschen in der Verantwortung des jeweiligen pharmazeutischen Unternehmers, wie er letztendlich damit umgeht. Aber wie gesagt, seit einiger Zeit ist das bei uns die Policy. Deswegen haben wir das nicht mit eingereicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, das müssen wir zur Kenntnis nehmen, nicht? – Okay. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte dazu ergänzen, dass uns gar nicht primär an individuellen Patientendaten liegt, weil wir schon den Hersteller und nicht uns in der Verantwortung sehen, die Daten auszuwerten. Das fehlte halt für das klinische Ansprechen.

Das war auch deshalb besonders ärgerlich, weil es eigentlich zum Standard gehört, dass wir dann, wenn wir ein Composite Endpoint haben – das war hier der Fall –, die Einzelkomponenten darstellen. Aus Ihrem Protokoll geht auch hervor, dass diese Einzelkomponente ganz klar erhoben wurde. Sie mussten, um in Ihrem Algorithmus zu dem Gesamtansprechen zu kommen, selbstverständlich als Erstes das klinische Ansprechen bewerten. Das Ganze wäre sehr einfach dadurch gelöst gewesen, dass Sie einfach dem Standard entsprochen und bei einem kombinierten Endpunkt einfach die Einzelkomponenten vorgelegt hätten. Dann geht es gar nicht primär darum, individuelle Patientendaten vorzulegen.

Vielleicht noch mein Tipp dazu: Wenn das einmal notwendig ist, dann ist es auch nicht notwendig, dass Sie den gesamten Datensatz vom Patienten mit Alter, Geschlecht und allem einreichen, was sonst noch dazugehört, sondern dann geht es ausschließlich um die Daten, die da betrachtet werden sollen. Das wäre in diesem Fall dann einfach nur das klinische Ansprechen gewesen, was sicherlich aus Datenschutzgründen noch einmal ein anderes Herangehen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Fragen, Anmerkungen, Kommentare? – Es gibt keine mehr; okay. – Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer

die Möglichkeit, noch einmal aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zu extrahieren. Das war jetzt ja relativ kurz. Wer macht das? – Frau Zietze, bitte schön.

**Frau Zietze (Sanofi-Aventis):** Vielen Dank für die Diskussion. Wir haben eingangs gehört und diskutiert, dass eine Studie versus Best Supportive Care schwer durchführbar, aber aus unserer Sicht in diesem Fall auch nicht erforderlich ist, weil eben unter BSC kein klinisches Ansprechen zu erwarten ist. Aus unserer Sicht ist daher nach wie vor jedes unter Cemiplimab gezeigte Ansprechen relevant und auch geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Die entsprechenden Daten auch auf patientenindividueller Ebene haben wir vorgelegt. Insofern vielen Dank für die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an alle, die sich an dieser Diskussion, an dieser Anhörung beteiligt haben. Wir können diese Anhörung damit beenden und werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Beurteilung einbeziehen.

Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag. Bis zur nächsten Anhörung um 12 Uhr unterbreche ich die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 11:33 Uhr