

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Cemiplimab (D-931)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 11. September 2023  
von 11:00 Uhr bis 11:51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH (Sanofi)**:

Herr Dr. Kienitz

Herr Prof. Dr. Nindl

Herr Dr. dos Santos Capelo

Herr Eheberg

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Seagen Germany GmbH (Seagen)**:

Frau Dr. Rancea

Herr Dr. Rosé

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Frau Dr. Matheiwetz

Frau Pilz

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)**:

Herr Dr. Grabowski

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Lüftner

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

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich sehe Frau Lüftner; auf sie haben wir gewartet. Somit sind auch die Kliniker anwesend. Ich denke, wir sollten beginnen und bekommen dann schon mit, wenn sich der Rest zuschaltet.

Ein herzliches Willkommen zu dieser Anhörung heute! Wir sind bei der zweiten Anhörung zu Cemiplimab, diesmal in der Indikation rezidiviertes oder metastasiertes Zervixkarzinom. Herr Hecken lässt sich heute durch mich vertreten, und ich hole jetzt meine Vorstellung nach, die ich in der ersten Anhörung versäumt hatte: Mein Name ist Antje Behring. Ich leite die Abteilung Arzneimittel hier in der Geschäftsstelle des G-BA.

Bevor man anfängt, muss man immer die Formalitäten erledigen. Zu diesem Anwendungsgebiet haben Sanofi Aventis und MSD Sharp & Dohme Stellung genommen, ebenso Seagen Germany. Die Fachgesellschaften, nämlich die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie haben eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben. Außerdem hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller eine Stellungnahme abgegeben.

Alle diese Verbände und Institutionen haben heute auch Vertreter entsandt. Ich bitte Sie, sich akustisch zu melden, wenn ich Sie aufrufe; das ist auch gleich der Mikrofontest.

Für Sanofi sind Herr Dr. Kienitz, Herr Professor Dr. Nindl, Herr Dr. dos Santos Capelo und Herr Eheberg zugeschaltet und gut zu hören. Für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie ist Herr Dr. Grabowski zugeschaltet. Herrn Professor Wörmann höre ich nicht; ich sehe ihn auch noch nicht. Er meldet sich vielleicht ein bisschen später. Aber Frau Lüftner für die DGHO ist zugeschaltet.

(Frau Prof. Dr. Lüftner [DGHO]: Ich schreibe ihm mal eine WhatsApp!)

– Wunderbar. Sie sind sehr gut zu hören, Frau Professor Lüftner. – Außerdem sind Frau Rancea und Herr Dr. Rosé für Seagen Germany zugeschaltet, ferner Frau Dr. Matheiwetz und Frau Pilz für MSD. Schließlich ist Herr Dr. Rasch für den vfa zugeschaltet. – Herr Dr. Kienitz, beginnen Sie wieder für Sanofi mit der Einführung in das Verfahren?

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi):** Ja, gerne. – Sehr geehrte Frau Dr. Behring, sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, ein kurzes Eingangsstatement zur Nutzenbewertung von Cemiplimab im Anwendungsgebiet rezidiviertes oder metastasiertes Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie abgeben zu dürfen.

Vor meinen Ausführungen möchte ich Ihnen kurz das heute anwesende Team von Sanofi vorstellen. Herr Dr. Ricardo dos Santos Capelo und Herr Dirk Eheberg waren wesentlich an der Erstellung des Nutzendossiers beteiligt. Der Bereich Medizin wird durch Herrn Professor Dr. Ingo Nindl vertreten. Mein Name ist Dr. Carsten Kienitz; ich leite bei Sanofi den Bereich Evidenzbasierte Medizin für die Indikationsgebiete seltene und onkologische Erkrankungen.

In meinem Eingangsstatement möchte ich kurz auf folgende Punkte eingehen, welche aus unserer Sicht von essenzieller Bedeutung für die vorliegende Nutzenbewertung sind. Diese sind a) die im Verfahrensverlauf erfolgte Änderung der zVT auf Basis des BSG-Urteils zu Regadenoson, b) der durch die Zulassungsstudie EMPOWER-Cervical 1 für Cemiplimab gegenüber einer aktiven Therapie nach Maßgabe des Arztes nachgewiesene Zusatznutzen im Anwendungsgebiet und c) die Ableitung der Größe der Zielpopulation.

Bezüglich des ersten Punktes der Änderung der zVT möchte ich erwähnen, dass initial im Rahmen eines Beratungsgesprächs im Oktober 2021 für Patientinnen, die für eine antineo-

plastische Therapie infrage kommen, also entsprechend dem Anwendungsgebiet von Cemiplimab, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe unter Berücksichtigung der Wirkstoffe, die in der S3-Leitlinie empfohlen werden, als zVT bestimmt wurde. Der zVT-Korb umfasste dementsprechend die Wirkstoffe Nab-Paclitaxel, Vinorelbin, Ifosfamid, Topotecan, Pemetrexed, Irinotecan und Pembrolizumab. Die Studie EMPOWER-Cervical 1 deckt mit Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan, Vinorelbin und Gemcitabin vier der sieben genannten zVT-Optionen ab. Da Gemcitabin wie ausgeführt jedoch nicht Teil der definierten zVT war, wurden die entsprechend behandelten Patientinnen für die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegenden Analysen aus der Studienpopulation entfernt. Insofern ist die EMPOWER-Cervical 1-Studie absolut geeignet, einen Zusatznutzen im Vergleich zur initial festgelegten zVT bzw. zur leitlinienkonformen Standardtherapie nachzuweisen.

Während des laufenden Verfahrens wurde nun die vorstehend beschriebene zVT von „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ auf „Best Supportive Care“ geändert. Hintergrund war eine Entscheidung des Bundessozialgerichtes, derzufolge Arzneimittel, die keine Zulassung für das zu bewertende Anwendungsgebiet haben und deren Verordnungsfähigkeit im Off-Label-Use auch nicht durch den G-BA in der Arzneimittelrichtlinie anerkannt worden ist, nicht als zVT im engeren Sinn in Betracht kommen. Die daraus resultierende Problematik hat der G-BA selber in seiner Stellungnahme zum Entwurf des ALBVVG der Bundesregierung thematisiert und dabei unter anderem explizit auf das vorliegende Verfahren zum Zervixkarzinom verwiesen. Den Einwendungen des G-BA wurde letztendlich Rechnung getragen, sodass in der am 27. Juli 2023 in Kraft getretenen Fassung des ALBVVG wieder die Möglichkeit zur Definition von Off-Label-Therapien als zVT seitens des G-BA eröffnet wurde.

Dementsprechend ist aus unserer Sicht eine Rückkehr zur ursprünglich bestimmten zVT aus folgenden Gründen sachgerecht: Zum Ersten empfiehlt die S3-Leitlinie generell für Patientinnen mit einem rezidierten oder metastasierten Zervixkarzinom und Krankheitsprogression während oder nach einer platinbasierten Chemotherapie eine weitere antineoplastische Therapie und nennt dafür die sieben eingangs bereits erwähnten Wirkstoffe als mögliche Therapieoptionen. Diese stellen, obwohl nicht explizit zugelassen, somit die Versorgungsrealität für Patientinnen in diesem Therapiegebiet dar.

Eine weitere antineoplastische Therapie würde nur dann nicht zum Einsatz kommen, wenn die Patientin diese explizit ablehnt oder ihr Allgemeinzustand eine solche nicht mehr zulässt. Beides sind aber auch Gründe, die gegen eine Therapie mit Cemiplimab sprechen, für das diese Patientinnen zum Zweiten nicht im zugelassenen Anwendungsgebiet von Cemiplimab liegen und somit nicht zur Patientenpopulation gehören.

Unterstützend für diese Sichtweisen sei auch kurz auf das Pembrolizumab-Verfahren im Zervixkarzinom vom Anfang dieses Jahres verwiesen, in dem für eine Subpopulation, die nach unserer Auffassung dem Anwendungsgebiet von Cemiplimab entspricht, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe und nicht BSC als zVT festgelegt wurde. Die Begründung des G-BA stützt sich im Wesentlichen darauf, dass für die Patientinnen im Anwendungsgebiet eine weitere antineoplastische Therapie regelhaft infrage kommt und somit BSC nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht gezogen wird. Aus diesen Ausführungen folgt nach Ansicht von Sanofi unmittelbar, dass BSC auch im Sinne der Verfahrenskonsistenz im Anwendungsgebiet von Cemiplimab generell nicht Bestandteil der zVT sein kann.

Damit möchte ich zum zweiten Punkt kommen. Mit den Ergebnissen der Studie EMPOWER-Cervical 1 liegen statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in allen vier patientenrelevanten Endpunktkategorien vor, die einen erheblichen Zusatznutzen von Cemiplimab gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ nachweisen. Die Auswertung der Studiendaten für Cemiplimab erfolgte unter Berücksichtigung der Wirkstoffe Pemetrexed, Topotecan, Irinotecan und Vinorelbin.

Zur Bewertung des Zusatznutzens von Cemiplimab wurden zwei Datenschnitte herangezogen. Datenschnitt II, der auch im CSR dargestellt wurde, lieferte die Basis für die Bewertung

der fragebogenbasierten Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, während mit Datenschnitt III reifere Daten für Mortalität sowie für Sicherheit und Verträglichkeit vorhanden waren und dieser daher für die diesbezüglichen Bewertungen herangezogen wurde. Beide Datenschnitte waren für die EMA im Rahmen des Zulassungsprozesses relevant und wurden entsprechend berücksichtigt.

Über beide Datenschnitte hinweg wurden in allen vier Zusatznutzenkategorien statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile für Cemiplimab gegenüber der zVT „Therapie nach ärztlicher Maßgabe“ gezeigt. Insbesondere im Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigt sich ein signifikanter Vorteil zugunsten von Cemiplimab. Dies war bereits im zweiten und noch ausgeprägter im dritten Datenschnitt der Fall. Mit einer Hazard Ratio von 0,63 und einem Konfidenzintervall von 0,5 bis 0,79 im dritten Datenschnitt entspricht dieser Vorteil einem erheblichen Zusatznutzen.

Auch im Langzeitüberleben zeigten sich deutliche Vorteile. Drei Jahre nach Therapiebeginn waren im Cemiplimab-Arm immer noch 22 Prozent der Patientinnen am Leben, während dies nur auf 5 Prozent der Patientinnen im Kontrollarm zutraf. Aber auch in den anderen patientenrelevanten Endpunktkategorien Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit liegen durchweg positive und vielfach statistisch signifikante Ergebnisse von zum Teil erheblichem Ausmaß zugunsten von Cemiplimab vor.

Als letzten wichtigen Punkt will ich noch die Ableitung der Größe der Zielpopulation erwähnen. Sanofi ist nach wie vor der Ansicht, dass dafür aufgrund des relativ langen Überlebens nach Erstdiagnose die Verwendung der Prävalenz der geeignete Ansatz ist. Die Verwendung der Inzidenz würde dem nicht Rechnung tragen, zumal von dieser per definitionem keine rezidivierenden Zervixkarzinome erfasst werden, was zu einer deutlichen Unterschätzung der Population führt.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, dass aus unserer Sicht die Behandlung des Zervixkarzinoms mit Cemiplimab zu einer erheblichen, bisher nicht erreichten Verbesserung der Erkrankung führt. Dies konnte durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse der Zulassungsstudie belegt werden. Die patienten- und damit nutzenbewertungsrelevanten positiven Effekte von Cemiplimab erstrecken sich über alle Zusatznutzenkategorien. Damit schließt Cemiplimab eine Lücke in der Versorgung von Patientinnen mit Zervixkarzinom, und daher halten wir nach wie vor einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen für gerechtfertigt.

Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe jetzt mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Dr. Kienitz. – Dann beginnen wir auch gleich mit einer Fragerunde. Ich beginne mit der ersten Frage.

Der G-BA legt Best Supportive Care die Definition zugrunde, dass dies Maßnahmen sein sollen, die der Linderung von Symptomen und der Verbesserung der Lebensqualität dienen, und in der Regel sind es nichtkausale Therapien. Die im Vergleichsarm der EMPOWER-Cervical 1-Studie angewendeten Therapien sind allesamt nicht zugelassen; das hatten Sie selbst schon gesagt. Für uns ist jetzt die Frage: Wie wirken diese Therapien, wie sind sie unter Best Supportive Care zu verorten? Das heißt, auf welche Symptomlinderung zum Beispiel gehen diese ein, und welchen Stellenwert haben diese Chemotherapeutika auch im Verhältnis zu reiner Best Supportive Care, also wenn diese Sachen gar nicht angewendet werden?

Vielleicht mag das jemand beantworten. – Ich sehe, Herr Wörmann hat sich gemeldet. Vielleicht können Sie dazu etwas sagen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich darf nur anfangen. Wir haben ja zwei weitere hochkompetente Expertinnen dabei. Ich würde mit dem Grundsatz anfangen.

Das Problem ist hierbei in der Tat: Wie definieren wir die Vergleichstherapie? Der kritische Punkt für uns hier ist: Ja, so wie es in den Leitlinien steht, wird bei dieser Gruppe von Patientinnen regelhaft sehr häufig Chemotherapie eingesetzt. – Zum Hintergrund: Das ist eine ungewöhnliche Gruppe; wir kommen ja gerade aus der Anhörung zum Lungenkrebs. Wir reden hier über eine Gruppe mit einem medianen Alter von 50 Jahren, auch in der Studie; das Erkrankungsalter liegt noch davor. Ich habe noch einmal nachgeguckt. Meines Erachtens war die jüngste Patientin in dieser Studie 22 Jahre alt.

Das heißt, wir haben hier natürlich den Eckpunkt „Overall Survival“, aber wir haben hier auch eine extrem hohe Morbidität aufgrund der Erkrankung. Das hat dazu geführt, dass die Chemotherapie Einzug gehalten hat. Die Studien, die hier durchgeführt worden sind, sind bis zu 20 Jahre alt. Es sind zum Teil bzw. durchgehend fast keine randomisierten Studien, und sie hatten als Endpunkt regelhaft „Remissionsrate“, auch noch nicht mit den sophisticated Tools für PROs, die wir heute einsetzen, sondern Remissionsraten. Wir landeten dann zwischen 15 und 40 Prozent.

Das wird von den Klinikern als positiv angesehen, von den Patientinnen auch, weil es die Krankheitslast für eine gewisse Zeit reduziert und das progressionsfreie Überleben verbessert. Man müsste allerdings natürlich formal auch in Ihrer Diktion, in der HTA-Technologie, wie Sie es durchführen, sagen: Diese Therapie hat keinen Einfluss auf das Overall Survival, leider. Die Chemotherapie ist für uns eine unterstützende Therapie dahin gehend, dass sie Symptome lindert, also den Patientinnen eine Zeitlang noch ein bisschen mehr symptomfreie oder weniger symptombelastete Zeit gibt. Aber diese Therapeutika haben keinen Einfluss auf das Overall Survival, leider. Deswegen glaube ich, dass hier folgende Aussage sehr gerechtfertigt wäre: Das ist im weitesten Sinne eine supportive Therapie, die den primären Eckpunkt der Studie, nämlich das Gesamtüberleben, nicht beeinflusst.

Das wäre mein Einführungsstatement, und so haben wir es hoffentlich auch deutlich formuliert. Das ist sicherlich ein etwas ungewöhnliches Verfahren. Ich habe eben die juristischen Termini gehört. Man muss sich wahrscheinlich Juristen als glückliche Menschen vorstellen. Aber für uns auf der klinischen Seite sieht es so aus, wie ich es gerade vorsichtig darzustellen versucht habe.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich glaube, Juristen sind auch oft vorsichtig. - Frau Professor Lüftner, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Zu dem, was Herr Wörmann ergänzt hat, einfach Folgendes aus dem praktischen Alltag: Das sind junge Frauen. Sie haben vielfach Familien, teilweise noch kleine Kinder. Es wäre geradezu zynisch, anzunehmen, dass man dieser Patientin wirklich sagen kann, sie bekomme im klinischen Alltag in Deutschland keine Therapie, denn dann wird sie sich zum nächsten Doktor begeben, anschließend wieder zum übernächsten. Jede dieser Frauen ist üblicherweise therapiefähig und hat zudem einen extremen Therapiewunsch. Das heißt, sie wird ihren Arzt finden, der ihr eine Systemtherapie gibt. Es werden Chancen mit Remissionsraten von 15 bis 40 Prozent projiziert, und selbstverständlich werden die Patientinnen dann in Remission kommen. Damit hat sie auch eine Minderung ihrer Symptomlast. Aber wenn wir in Deutschland nicht wollen, dass die Frauen von Pontius zu Pilatus rennen, dann betreuen wir sie mit den genannten Substanzen, und das ist absolut richtig.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank für diese Ergänzung. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Die wichtigsten Punkte sind jetzt schon angesprochen worden. Vielen Dank noch einmal an die Kliniker für die ganz klaren Stellungnahmen. Sie sehen hier einen Sonderfall von BSC, in dem Monochemotherapien ganz klar zur Symptomlinderung im Sinne einer supportiven Therapie eingesetzt werden, aber nicht mit dem Ziel, das OS zu verbessern. Das habe ich jetzt klar mitgenommen. Ich habe auch klar mitgenommen, dass es kaum Patientinnen gibt, die für diese Monochemotherapien nicht infrage kommen, für diese BSC als

wirklich rein supportive Therapie, die eine Option wäre. Das ist mir noch einmal klarer geworden.

Ich habe jetzt noch eine Frage zur IQWiG-Kritik an dem Anteil von 55 Prozent Patientinnen, die keine in den Leitlinien klar empfohlene Bevacizumab-Vortherapie zusammen mit Platin bekommen haben. Der pU hat dazu ausgeführt – die Frage geht auch an den pU und an die Fachgesellschaften –, dass es trotzdem die Versorgungsrealität widerspiegele, da es sich um eine patientenindividuelle Entscheidung handele, ob man Bevacizumab gibt; es gibt da ja auch durchaus relevante Nebenwirkungen wie beispielsweise Fistelbildung, und bei Hypertonie ist es auch schwierig. Nun hatten in der Studie 37 Prozent aller randomisierten Patientinnen aus logistischen Gründen keinen Zugang zu Bevacizumab. Ich nehme an, das ist in Deutschland eher nicht der Fall.

Meine Frage ist: Spiegelt das die deutsche Versorgungsrealität wider? Das IQWiG hatte ja gefolgert, dass es das sozusagen nicht abbilde. Wie sehen Sie von den Fachgesellschaften das? Würden Sie durch diesen Anteil an Patientinnen, die einfach gar keinen Zugang zu Bevacizumab hatten, eine Verzerrung erwarten? Welchen Stellenwert hat Beva add on in der Therapie?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich sehe, Frau Lüftner, Sie melden sich. Aber die Frage ging auch ein bisschen an den pharmazeutischen Unternehmer, welche Kenntnisse zum Anteil von Bevacizumab-Vorbehandlung in Deutschland vorliegen. – Aber zuerst Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich würde nur ganz kurz etwas zitieren. Es gibt jetzt auch relativ gute Daten aus Erstlinientherapiestudien, bei denen man den Einsatz von Bevacizumab optional gestellt hat, und da war es grob die Hälfte der Patientinnen, die das bekommen haben oder bekommen konnten. Die Kontraindikationen sind ja relevant – das ist schon genannt worden; Fistelbildungen, Blutungsherde –, sodass ich es als kaum verzerrend ansehen würde, zumal aus den Studien, in denen es optional drin war, die Ergebnisse mit und ohne Bevacizumab gleich waren. Daher sehe ich darin kein großes Hindernis in Bezug auf die Outcome-Beurteilung.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Dr. Grabowski, Sie hatten sich auch dazu gemeldet.

**Herr Dr. Grabowski (DGGG/NOGGO):** Ich würde es ähnlich sehen. Zudem möchte ich mich bei Herrn Wörmann und Frau Lüftner für die vorherigen Aussagen bedanken. Ich sehe es auch als kein Hindernis. Wir haben einen Teil von Patientinnen, die das Bevacizumab aufgrund von Nebenwirkungen bzw. Nebenerkrankungen nicht bekommen können. Tatsächlich gibt es auch solche Patienten, die diese Substanz nicht bekommen haben.

Zu der vorherigen Frage wollte ich noch etwas erwähnen: Chemotherapie ist eine nebenwirkungsreiche Option, die auch als supportiv betrachtet werden muss, bei fehlenden Daten zum Gesamtüberlebensvorteil. Von daher muss man sehen: Bei diesen Patienten besteht eine Riesenlücke an therapeutischen Möglichkeiten, die sowohl effektiv als auch gut verträglich sind. Auch wenn wir schon über Bevacizumab gesprochen haben: Das ist eine Dreifachkombination, die tatsächlich sowohl nebenwirkungstechnisch als auch logistisch eine Herausforderung darstellt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank für die Ergänzung. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, das Meiste ist gesagt. Zu erwähnen ist vielleicht noch der kurze Hinweis, dass Bevacizumab auch in der Erstlinientherapie eingesetzt wird, zum Beispiel in Kombination mit Platin und Taxanen. Das heißt, es gibt einen Teil der Frauen, die vorbehandelt sind. Dann ist es nicht so ganz einfach, das Nichtwirksame nochmals als weitere Therapie zu vermitteln.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich glaube, es ging darum, dass nicht so viele zu Beginn Bevacizumab bekommen hatten, oder, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Es ging um die Vortherapie, Erstlinie mit Platin und Taxanen in der metastasierten bzw. in der rezidierten Situation, was hier sehr viel häufiger der Fall ist.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, dann ist es so beantwortet, wie es eben war.

**Frau Dr. Müller:** Genau, ja. – Vielen Dank; das hat auch schon mal sehr weitergeholfen.

Nach dem, was Sie hier gesagt haben, Frau Lüftner – Sie haben ja auf Firstline-Therapie-Studien abgestellt, bei denen Bevacizumab optional gestellt wurde, was auch nicht ganz den Empfehlungen aus den Leitlinien entspricht, und bei denen sich in den Ergebnissen mit Bevacizumab add-on tatsächlich keine Unterschiede gezeigt hätten, wenn ich Sie richtig verstanden habe –, stelle ich mir natürlich die Frage: Warum wird Bevacizumab, was ja durchaus relevante Nebenwirkungen hat – Sie haben es eben ausgeführt –, dann überhaupt noch empfohlen, und ist da eventuell in der Zukunft irgendetwas absehbar, dass die Empfehlung zumindest etwas abgeschwächt wird?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Zu dieser Frage hat sich jetzt gleich Herr Professor Nindl gemeldet. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi):** Noch eine ganz kurze Hinzufügung; auch in der Information ist es jetzt eigentlich schon sehr detailliert von den Fachgesellschaften dargelegt worden: Bevacizumab ist laut den Leitlinien eine Sollbestimmung. Aufgrund dessen, was hinsichtlich des Alltäglichen bekannt ist, gibt es bei den Vortherapien gerade bei diesen metastasierten und rezidierten Zervixkarzinomen in Bezug auf Radiochemotherapien teilweise Kontraindikationen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Zuerst Herr Eheberg und dann Herr Ermisch.

**Herr Eheberg (Sanofi):** Ich würde gerne ergänzen, dass wir auch keine Interaktions-p-Werte gesehen haben, die darauf schließen ließen, dass dadurch bei unserer Studie hier ein Unterschied entsteht. Spätestens bei den Regionen hätte das ja auch auftauchen können und müssen, und auch das tat es nicht. Insofern sehen wir ähnlich wie in der schon erwähnten Studie hier keinen wesentlichen Unterschied, sodass die Frage, ob mit Bevacizumab vorbehandelt worden ist, auf das Ergebnis eigentlich keinen großen Einfluss haben sollte, zumal schon ausgeführt wurde, dass es eine logistische Herausforderung ist und es eben auch in Ländern wie Deutschland zu einem logistischen Aufwand kommt, wenn vielleicht auch nicht in demselben Maße wie im internationalen Vergleich. Insofern sehen wir die Studienpopulation durchaus als sehr gut übertragbar und sehr repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Ermisch.

**Herr Dr. Ermisch:** Ich würde gerne noch einmal auf die Äußerung von Herrn Grabowski zurückkommen. – Sie haben gerade das Cemiplimab als in eine therapeutische Lücke passend eingeordnet – das ist auch nachvollziehbar –, weil die Chemotherapien nebenwirkungsreich sind. Das führt mich zu der Frage, ob es denn irgendwelche Daten gibt, die besagen, dass die Chemotherapien als nebenwirkungsreiche Option für die betroffenen Patientinnen dann tatsächlich in Bezug auf ihre Symptombekämpfung Vorteile bieten, die diese Nebenwirkungen aufwiegen, wenn man daneben sozusagen die klassische palliativmedizinische Behandlung sieht, die hinsichtlich Symptomlinderung bzw. Schmerzlinderung deutliche Möglichkeiten bietet, und dies eben bei geringerem Nebenwirkungspotenzial. Im Prinzip geht es also um die Frage: Wie rechtfertigt sich der Stellenwert der Chemotherapie bei ihrem ja unbestreitbaren Nebenwirkungspotenzial im Vergleich zu nicht chemotherapiehaltigen symptomatischen Optionen?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Grabowski, genau dazu.

**Herr Dr. Grabowski (DGGG/NOGGO):** Es gibt natürlich die bekannten Daten zu dem Einsatz von Chemotherapeutika bei den Patientinnen mit den bekannten Nebenwirkungen, die da vorkommen können. Sie müssen sich aber die Gruppe von jungen Patienten in unterschiedlichen klinischen Situationen vorstellen, die mit einer ernsten Erkrankung zu kämpfen haben. Immerhin sehen wir bei dem Einsatz von Chemotherapeutika eine Chance auf ein Ansprechen, was im natürlich individuellen klinischen Fall eventuelle Nebenwirkungen rechtfertigt, die vorkommen können, weil die Dynamik der Erkrankung ohne jegliche Therapie selbstverständlich schwer vorhersehbar ist und sie in ihrem Verlauf auf jeden Fall negativ zu sehen ist. Daher ist bei vielen Patientinnen der Einsatz von Chemotherapeutika, auch deren Nebenwirkungen in Rechnung stellend, auf jeden Fall als eine gute Option zu sehen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ergänzend dazu Frau Lüftner und Herr Wörmann.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich habe selber diesen bunten Blumenstrauß von sieben Substanzen zitiert. Da ist von Ifosfamid und Topotecan, die ordentliche Nebenwirkungen hervorrufen, bis zu Vinorelbin und Gemcitabin, die kaum welche machen, alles dabei. Das bedeutet: Man kann das, wenn man allein diese sieben Substanzen ansetzt, dem Zustand der Patientin sehr wohl anpassen und die Intensität der potenziell zu erwartenden Nebenwirkungen dem Zustand und dem ECOG-Status der Patientin sozusagen adjustieren. Wenn man so will, ist da für jeglichen Zustand etwas dabei, und das bleibt mit Sicherheit bei einem vernünftigen Onkologen ausgewogen, sodass man die Patientin nicht mit noch weiteren chemotherapieassoziierten Nebenwirkungen belastet. Das ist das einzig Schöne an diesem bunten Blumenstrauß an Optionen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Wörmann direkt dazu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Ermisch, bitte nehmen Sie es gar nicht persönlich – ich weiß, wie nachdenklich Sie sind –, aber es ist ein bisschen eine Schreibtischfrage, wenn ich das so formulieren darf.

Ich hatte es ganz am Anfang schon gesagt: Die meisten Studien sind gemacht worden, ohne sophisticated Tools zum Patient-reported-Outcome zu integrieren. Die hohe Wertung, die die Chemotherapie in den Leitlinien trotzdem bekommen hat, ist im Wesentlichen auf die klinische Erfahrung im Kontext solcher Remissionen zurückzuführen, was Symptomlinderung angeht, beispielsweise Besserung von Niereninsuffizienz, sodass die Patienten keine Schienen mehr brauchen, weil die Urethra verlegt war, oder solche Dinge. Das finden wir aber in den Studien nicht gut dokumentiert. Insofern ist die Erklärung, warum das in der Praxis so durchgeführt wird, natürlich nicht, dies geschehe, um Patientinnen zu quälen, sondern weil diese Erfolge oder diese Erleichterungen erlebt werden. Trotzdem glaube ich, dass gerade in solchen Konstellationen, bei denen es um sehr palliative Situationen geht, jede Kliniklerin oder jede Onkologin und jeder Onkologe sehr schnell dabei ist, die Therapie abzusetzen, wenn Nebenwirkungen auftauchen, die den Erfolg nicht mehr rechtfertigen. Aber das geht ja alles auch nicht ohne die Patientinnen, die in diesen Entscheidungen mittendrin sind.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich sehe Sie, Herr Kienitz; aber ich denke, Herr Ermisch reagiert gerade auf direkte Ansprache. – Bitte.

**Herr Dr. Ermisch:** Herr Professor Wörmann, ich nehme das nicht persönlich; das ist gar nicht der Punkt. Es ist nur so: Wenn wir mit Palliativmedizinern sprechen, dann erzählen sie uns sehr eindrücklich, welche Möglichkeiten die Palliativmedizin außerhalb der Onkologika bietet und warum sie für die Patientinnen gerade in solchen sehr kurzlebigen und sehr schwer belastenden onkologischen Situationen vorteilhaft sind. Das ist etwas, bei dem wir uns fragen: Gibt es denn tatsächlich hinreichende Hinweise auf einen Nutzen außer dem nachvollziehbaren Wunsch der Patientin gerade in dieser persönlichen Situation, man möge doch noch irgendetwas tun, wenn man gestehen muss – das ist ja auch die Aussage der Leitlinie –, so richtig nichts mehr tun zu können? Es ist fatal, es ist zeitlich begrenzt, und es ist in jedem

Fall, egal welchen Weg man geht, mit Leiden verbunden. – Das ist die Abwägungsfrage, die wir uns stellen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Genau, auf der Suche nach der Abgrenzung zwischen Chemotherapien unter Best Supportive Care einerseits und Best Supportive Care, die wir so normalerweise darunter verstehen, andererseits.

Einmal noch Herr Wörmann; dann nehme ich Frau Lüftner und anschließend Herrn Kienitz dran. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Dann haben wir das vielleicht nicht sehr gut dargestellt. Es ist explizit ein Add-on. Ich bin einer der ersten Mediziner in Deutschland, der im Facharzt die Zusatzbezeichnung „Palliativmediziner“ hatte. Es ist immer ein Add-on und nie ein Entweder-oder.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Das ist in diesem Fall so eine Art erweiterte Best Supportive Care. – Frau Dr. Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ja, ich darf mich auch gleich noch outen: Auch ich bin nicht nur Hämatonkologin, sondern auch Palliativmedizinerin.

Genau das, was Herr Wörmann gerade gesagt hat, ist ganz wichtig: Es gibt keine Abgrenzung zwischen Systemtherapie und Symptomlinderung einerseits und Best Supportive Care andererseits. Es gibt immer nur die Kombination von all dem. Wenn wir also von einer Zweitlinien-therapie bei der hochsymptomatischen Patientin sprechen, dann sprechen wir selbstverständlich damit alle supportiven Maßnahmen an, die im Portfolio zu finden sind, aber mit der Chance, dass die Patientin noch mal aus ihrem tiefen Tal der schweren Symptomlast herauskommt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich gebe zu diesem Themenkomplex noch einmal Herrn Kienitz das Wort; anschließend ist Herr Kranz dran.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi):** Ich wollte noch einmal in dem ganzen Kontext auch auf das Cemiplimab verweisen, denn wir haben uns in unserer Studie ja gerade mit denjenigen Therapien in dieser Situation verglichen, die wir gerade diskutiert haben. Wie Herr Wörmann ausgeführt hat, gibt es für diese Substanzen, die noch in der Leitlinie empfohlen sind, keinen Hinweis darauf, dass sie das Gesamtüberleben verlängern.

Aus unserer Sicht konnten wir jetzt für Cemiplimab gerade durch die vorliegende Studie zeigen, dass wir tatsächlich einen Gesamtüberlebensvorteil haben. Für den gesamten Bereich Morbidität und Lebensqualität haben wir im Vergleich zu den genannten Substanzen, die wir in der Studie drin hatten, ebenfalls vielfach signifikante Ergebnisse gesehen. Auch für die schweren Nebenwirkungen, Grad 3, gibt es zumindest in der summarischen Zusammenfassung einen Hinweis für einen geringen Zusatznutzen. Insofern will ich in dem Kontext nur noch einmal darauf hinweisen, dass wir glauben, mit Cemiplimab diese Limitationen überwinden, diese Lücke in der Zweitlinien-therapie, die wir gerade diskutiert haben, durchaus gut füllen und da für Verbesserung und Linderung für die Patienten sorgen zu können.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Jetzt nehme ich aber Herrn Kranz vom IQWiG dran. – Sie haben eine Frage.

**Herr Dr. Kranz:** Ich habe eine Frage an die Kliniker; das ist gerade schon angeklungen. Anfang dieses Jahres wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen für Pembrolizumab als Add-on zur Chemotherapie plus/minus Bevacizumab in der Erstlinie beim Zervixkarzinom bei den Patientinnen mit einer PD-L1-Expression größer 1 Prozent festgestellt. Deswegen frage ich, wie hoch der Anteil der Patientinnen im deutschen Versorgungskontext ist, die jetzt bereits in der ersten Therapielinie aufgrund dieses beträchtlichen Zusatznutzens einen Checkpoint-Inhibitor bekommen. Daraus folgt die Frage: Käme für diese Patientinnen eigentlich auch in der zweiten Therapielinie erneut ein Checkpoint-Inhibitor infrage?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Wer mag auf diese Frage antworten? – Frau Professor Lüftner, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Völlig richtig, guter Punkt. Das war genau die Studie, die ich auch vorhin im Kopf hatte.

Aber es ist so: Wenn jetzt eine neu diagnostizierte Patientin zu uns kommt und sie die entsprechende PD-L1-Expression hat, dann bräuchte man schon einen verdammt guten Grund dafür, dass es keinen Checkpoint-Inhibitor gibt. Aber Cemiplimab ist ja sozusagen ohne PD-L1-Expression in der Diskussion. Das heißt, da gibt es Patientinnen, die sich in der Erstlinie nicht dafür qualifizieren, woraus sich dann natürlich folgende Frage ergeben wird: Wenn jemand PD-L1-positiv ist und in der Erstlinie schon damit behandelt wird, geben wir es ihm dann auch in der Zweitlinie? – Ich würde meinen, eher nicht; aber das ist eine Frage, die wir über sequenzielle Therapien noch zu beantworten haben, allerdings nicht nur beim Zervixkarzinom, sondern geradezu bei allen Tumorentitäten. Kurzum, hier gibt es durchaus eine Lücke, die vorher überhaupt noch nicht abgebildet ist.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Kranz, ich glaube, die Frage war ziemlich deutlich beantwortet. Haben Sie weitere Fragen?

**Herr Dr. Kranz:** Ja, ich hätte noch weitere Fragen, auch an den pU gerichtet, wenn ich direkt darf.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Bitte.

**Herr Dr. Kranz:** Vielen Dank. – Ich würde gerne noch mal auf die Datenschnitte zu sprechen kommen. Sie haben im Dossier Auswertungen zu einem dritten Datenschnitt vorgelegt, wozu wir geschrieben haben, dass dieser weder präspezifiziert war noch von der EMA direkt angefordert wurde. Daher noch einmal die Frage: Was war die Rationale für diesen dritten Datenschnitt?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Antwortet jemand vom pharmazeutischen Unternehmer darauf?

**Herr Dr. dos Santos Capelo (Sanofi):** Wie Sie bereits erwähnt haben, Herr Kranz, waren die ersten beiden Datenschnitte präspezifiziert. Der dritte Datenschnitt wurde dann bei der EMA nachgereicht, um diese All-Comer-Indikation, die jetzt vorhanden ist, zu begründen. Der dritte Datenschnitt bietet unserer Meinung nach einfach die reiferen Daten auch für die Gesamtmortalität. Die Daten fanden sich auch in der Fachinformation und im EPAR wieder. Das heißt, die EMA hat sie für ihre Entscheidungsfindung verwendet. Das waren die besagten Gründe für die Verwendung des dritten Datenschnittes.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Kranz?

**Herr Dr. Kranz:** Gut, das waren die Gründe für die Verwendung des Datenschnittes. Es war aber nicht die Rationale, warum er ursprünglich durchgeführt wurde. Aber das würde ich dann erst mal so mitnehmen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Weitere Fragen, Herr Kranz, wo Sie gerade dran sind?

**Herr Dr. Kranz:** Ich hätte noch eine weitere Frage zu den immunvermittelten UEs. In unserer Dossierbewertung haben wir beschrieben, dass unklar ist, welche Operationalisierung für die immunvermittelten UEs in Modul 4 eigentlich verwendet wurde, und dass immunvermittelte SUEs gänzlich gefehlt haben. In der Stellungnahme wird jetzt vonseiten des pU beschrieben, dass die Anzahl der Adverse Events of Special Interest – darunter fallen auch die immunvermittelten UEs – insgesamt sehr niedrig war und deswegen keine weiteren Auswertungen vorgelegt wurden.

Wir haben uns das nochmals angeschaut und festgestellt, dass schwere immunvermittelte UEs – wir wissen zwar nicht, welche Operationalisierung zugrunde liegt – bei insgesamt

12 Prozent der Patienten im Interventionsarm aufgetreten sind. Also handelt es sich hier mitnichten um einzelne Ereignisse. Deswegen würde ich es hier gerne noch einmal versuchen: Welche Operationalisierungen lagen denn jetzt für die immunvermittelten UEs in Modul 4 vor? War dafür der Einsatz von Kortikosteroiden notwendig, um ein Ereignis festzustellen, oder war diese Operationalisierung unabhängig von dem Einsatz von Kortikosteroiden oder anderen Immunmodulatoren?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Konkrete Frage: Wie wurden schwere immunvermittelte unerwünschte Ereignisse operationalisiert? – Herr Nindl, melden Sie sich dazu oder zu etwas anderem?

**Herr Prof. Dr. Nindl (Sanofi):** Ich wollte mich nicht zu diesem Punkt melden. Der Punkt, zu dem ich mich gemeldet hatte, ist bereits adressiert worden ist. Ich hatte aus dem Datenschnitt nachzutragen. Zu dieser Frage würde ich an Herrn Eheberg verweisen

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Eheberg. – Herr Eheberg, Sie sind stumm; maximal schlecht zu hören, würde ich sagen.

**Herr Eheberg (Sanofi):** Ich hoffe, ich kann das erläutern. Wir haben da nachgehakt. Soviel wir gesehen haben, ist es nicht nur die Behandlung mit Kortikosteroiden gewesen, auch wenn das sicherlich ein wesentlicher Grund dafür ist. Es war aber nicht der einzige. Eine erschöpfendere Antwort, wie es operationalisiert ist, konnten wir von Regeneron an dieser Stelle nicht bekommen. Da müssen Sie mit den 12 Prozent erst einmal vorliebnehmen. Leider Gottes haben wir keine weitere Erklärung darüber bekommen, welche Patienten oder welche Kriterien da herangezogen worden sind.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Das ist auch eine klare Antwort: Es bleibt unklar. Gut. – Dann würde ich gerne gemäß der Rednerliste mit Herrn Schmidt vom GKV-Spitzenverband weitermachen.

**Herr Schmidt:** Das Thema der PD-L1-Expression ist eben schon angeklungen; Herr Kranz hat jetzt schon danach gefragt. Wir haben gesehen, dass ausweislich der Unterlagen für sehr viele Patienten der PD-L1-Status nicht bekannt ist. Das sind in der Kontrollgruppe und in der Interventionsgruppe jeweils mehr als die Hälfte der Patienten. Es gibt Anwendungsgebiete, in denen Cemiplimab von der Zulassung her an die PD-L1-Expression geknüpft ist, zum Beispiel beim NSCLC. In der vorliegenden Studie haben wir jetzt hier die beschriebene Situation, dass der PD-L1-Status bei mehr als der Hälfte der Patienten unbekannt ist. Uns würde Folgendes interessieren: Warum ist dieser Wert nicht erhoben worden? Das ist an dieser Stelle eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Genau, das ist eine wichtige Frage: Wo bleibt der Wert?

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi):** Nach den Kenntnissen, die wir haben, ist die Rationale dafür, dass das eben nicht von Anfang an ganz systematisch bei allen Patienten erhoben worden ist, Folgendes: Von vornherein wurde, was sich auch an der Zulassung widerspiegelt, eine Zulassung unabhängig vom PD-L1-Status angestrebt, also für alle Patienten, die in diesem fortgeschrittenen Stadium sind. Das hat sich auch in den Studiendaten tatsächlich so bewahrheitet, und dementsprechend hat die EMA das auch so akzeptiert und bewertet. – Ich weiß nicht, Herr Eheberg, ob Sie noch eine Ergänzung haben.

**Herr Eheberg (Sanofi):** Ich wollte gerade noch einmal etwas auf Herrn Kranz antworten. Insofern habe ich zu diesem Punkt nichts zu ergänzen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ungewöhnlich ist es trotzdem, denn das ist das Ergebnis, dass die Zulassung nicht auf PD-L eingeschränkt ist. – Herr Schmidt, nehmen Sie die Antwort so?

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi):** Ich kann leider tatsächlich nichts Genaueres dazu sagen, weil wir persönlich, wie gesagt, mit der Studiendurchführung nicht betraut waren.

**Herr Schmidt:** Frau Behring, wir nehmen das so mit. Also, wir sind nicht schlauer; aber das ist okay. – Vielen Dank für die Rückmeldung.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Wörmann, haben Sie etwas dazu beizutragen? Warum wurde es nicht erhoben?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich hatte noch einen Punkt zu den immune-related Events, weil das so stehen geblieben war; aber das passt jetzt vielleicht nicht. Ich war unzufrieden, weil das mit den Nebenwirkungen für uns ein wichtiger Punkt ist. Soll ich es später machen?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Nein, machen Sie es jetzt; Sie reden eh schon.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns im Wesentlichen auf die Publikation bezogen. Da waren 15,7 Prozent immune-related Events – das ist Supplement 6 in dem New England Journal Paper – und, wenn ich es richtig gesehen habe, 5,3 Prozent Grad 3 und 4. Grad 3 und 4 wird so definiert, dass man nicht unter eine Kortikoid-Dosis von 10 mg gekommen wäre. Das waren die Zahlen, mit denen wir hier gearbeitet haben.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Okay, das ist vielleicht noch einmal hilfreich für Herrn Kranz. – Vielen Dank, Herr Wörmann. – Jetzt Herr Eheberg.

**Herr Eheberg (Sanofi):** Der Grund, warum das bei uns im Dossier nicht aufgetaucht ist, liegt darin: Wir haben eine Einschränkung von Patienten ohne Gemcitabin im Dossier. Sie haben auf die Gesamtpopulation geschaut. Wir haben aber eine eingeschränkte Population. Ich gehe davon aus, dass bei unserer Population tatsächlich die Zahl so weit gesunken ist, dass sie nicht mehr in diesen Berichtspflichten im AMNOG-Verfahren ist. Deswegen tauchen sie bei uns nicht auf. Das ist tatsächlich nicht deswegen geschehen, weil wir den immunvermittelten UEs keine Bedeutung beimessen, sondern weil sie in der Gruppe, die wir betrachten, eben nicht mehr in derselben Häufigkeit auftreten.

Wir haben, wie Sie gerade erwähnten, in der Gesamtpopulation 5,6 Prozent, und wenn Sie sich die Gruppe von Gemcitabin anschauen oder sie herausnehmen, dann verschieben sich diese Prozentzahlen natürlich. Wir betrachten selbstverständlich nur diejenigen Patienten, bei denen Gemcitabin nicht mit betrachtet worden ist, um eben die Population darzustellen, zu der wir nach dem G-BA-Beratungsgespräch aufgefordert worden sind.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Eheberg, Ihre Tonqualität fluktuiert immer noch etwas. Aber ich glaube, es ist angekommen, was Sie sagen wollten: Es gibt hier im Dossier eine andere Population, als sie in der Publikation im New England Journal betrachtet worden ist. – Frau Müller, Sie sind noch mal dran mit Ihrer ursprünglichen Frage.

**Frau Dr. Müller:** So ganz habe ich es auch noch nicht verstanden, warum Ihnen die Daten für die schweren immunvermittelten UEs in dieser Teilpopulation nicht vorliegen. Die Teilpopulation wurde ja gebildet, weil Gemcitabin herausgerechnet wurde, und Gemcitabin wurde herausgerechnet, weil das in der S3-Leitlinie nicht so empfohlen wird wie die anderen, auch wenn wir jetzt eben von Frau Lüftner gehört haben, dass es zu den nebenwirkungsärmeren Optionen gehört. Also, richtig verstanden habe ich es noch nicht.

Ich wollte noch mal ganz kurz zurück – ich weiß, wir haben es ausführlich diskutiert – zu der Frage der Monochemotherapien, die in der S3-Leitlinie eindeutig empfohlen werden und für die, wie wir gehört haben, ein Großteil der Patienten bei diesem speziellen Kollektiv infrage kommt, das eben relativ jung ist, unter starken Symptomen leidet, aber deshalb nicht unbedingt präfinal ist, was ja auch so eine Eigenschaft des Zervixkarzinoms ist.

Frau Behring hatte gefragt: Sind die Mono-CTs eher kausal oder eher symptomlindernd? Sie haben sich jetzt auf „symptomlindernd“ bezogen, abgesetzt gegen „Verlängerung des Gesamtüberlebens“, die für die Monochemotherapie nicht gezeigt werden konnte. Der Grund, dass Sie es geben, ist also die Symptomlinderung. Das steht ja beim Zervixkarzinom, das lokal stark fortschreitet, in Nachbarorgane einwächst usw., sehr im Vordergrund. Aber ist es des-

halb nicht kausal? Es könnte ja auch etwas kausal *und* symptomlindernd sein. Ich frage also einfach noch mal ein bisschen zur Einordnung.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Frau Müller, an Ihnen ist wirklich eine Onkologin verloren gegangen; das darf man mal so sagen.

Tatsächlich ist das eine von dem anderen nichts zu trennen. Wir haben in der Zweitlinie ganz offensichtlich zu zwei Dritteln eine chemotherapieresistente Erkrankung vor uns, und bei einem weiteren Drittel ist noch eine gewisse Sensitivität für Chemotherapie vorhanden. Diese Sensitivität führt zu den genannten niedrigen Remissionsraten und die Remission wiederum zur Symptomlinderung. Ich bin völlig bei Ihnen: Es gibt eben noch ein gewisses Restansprechen bei einer Minderheit, und das ist so ungefähr ein Drittel der Patientinnen. Uns reicht da zur Not auch schon eine Stabilisierung der Erkrankung, die der Patientin Luft gibt, irgendwie noch ihren Alltag zu meistern.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich glaube, Sie betonen gerade noch einmal sehr stark den palliativen Ansatz dieses Einsatzes. Aber gibt es dann tatsächlich gar keine Patienten oder keinen relevanten Anteil von Patienten für Best Supportive Care alleine, ohne dass die symptomlindernde Wirkung von Chemotherapien zum Einsatz kommt? Gibt es Patienten, denen Sie ausschließlich Best Supportive Care anbieten?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** War da nochmals ich angesprochen? – Ab einem ECOG 3 riete ich der Patientin an, keine Systemtherapie mehr zu machen, weil ich dann die Balance zwischen Chancen auf Linderung und Nebenwirkungen nicht mehr gewährleisten würde. Die Intervention bei ECOG 3 ist auch eine Frage der Betrachtung. Es gibt Patientinnen, die sich dann die Stunde zusammenreißen. Also, ich würde ab ECOG 3 nicht mehr behandeln, und bei einem ECOG 2 braucht es ein Gespräch mit der Patientin; aber die junge Patientin wird sich für die Therapie entscheiden.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Sehr interessant; vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen seitens der Bänke? Ich schaue jetzt noch mal in die Runde. – Frau Müller, Sie haben noch eine Nachfrage.

**Frau Dr. Müller:** Gut, es gibt also doch eine Gruppe, wie ich Sie verstanden habe. Es ist eine relativ kleine Gruppe ECOG 3, weil die jung sind, oder ist es eine größere Gruppe? Ich frage danach, weil es für uns durchaus wichtig ist.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** ECOG 3 sind Patientinnen, die Sie schon behandelt haben; sie haben die Zweitlinie schon gehabt, und danach werden sie üblicherweise ECOG 3. Dann würde ich der Patientin abraten. Wir müssen immer das gleiche psychologische und Quality-of-Life-Moment sehen. Das ist in der Zweitlinie so, und es würde sich auch in die Drittlinie hinein tradieren. Aber ab einem ECOG 3 würde ich die Patientin nicht mehr behandeln. Sie ist aber normalerweise aus der Zweitlinie herausgekommen. In der Zweitlinie hat sie noch einen Einser oder einen Zweier, meistens.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Weitere Fragen? – Herr Rasch.

**Herr Dr. Rasch (vfa):** Vielleicht etwas abschließend nach dieser Diskussion: Es wäre für uns als Verband essenziell, dass hier tatsächlich eine zulassungs begründende und versorgungsrelevante Studie berücksichtigt wird, nicht nur aus Gründen der Verfahrenskonsistenz. Aus unserer Sicht müssen hier einfach die Möglichkeiten zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die jetzt auch rechtlich bestehen, genutzt werden. Für genau solche Fälle wurden diese Grundlagen geschaffen. Formale Gründe stehen dem nicht mehr im Wege. Ich glaube, medizinisch wurde das aber hinreichend begründet.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Gut, wunderbar. – Das war eine sehr spannende Diskussion. – Herr Kienitz, trauen Sie sich zu, das zusammenzufassen?

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi):** Ich werde mal einen Versuch starten, Frau Behring. – Zunächst einmal vielen Dank für die lebhafteste Diskussion. Sie war für uns auf alle Fälle erhellend. Ich glaube aber schon, dass wir auch im Rahmen dieser Diskussion ganz gut gesehen haben, dass Cemiplimab durchaus eine gewisse Lücke in der Zweitlinientherapie füllt, sodass wir auch wirklich glauben, dass das Präparat da einen deutlichen Zusatznutzen hat.

Auch die Diskussion um die Best Supportive Care-zVT hat gezeigt, dass die klassische zVT, also die klassische Best Supportive Care, was nur auf eine Symptomlinderung oder eine Lebensqualitätsverbesserung abzielt, bei den Patientinnen, die wir mit Cemiplimab adressieren, tatsächlich in der Regel keinen Platz hat, vielleicht abgesehen von wenigen Ausnahmen. Daher glauben wir auch da, dass wir eine passende Studie haben, um gegen das, was die Leitlinie empfiehlt, einen Zusatznutzen nachweisen zu können, und dass dies wirklich für die Patientinnen einen erheblichen Mehrwert bietet, sodass also die Zuerkennung des erheblichen Zusatznutzens aus unserer Sicht durchaus gerechtfertigt wäre. – Ja, dies als mein hoffentlich positives Fazit.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Genau; es kommt immer auf die Sichtweise an. – Gut. Vielen, vielen Dank für all Ihre Diskussionen. Wir werden das alles wägen, was Sie gesagt haben.

Ich schließe die Anhörung und wünsche Ihnen ansonsten noch einen schönen warmen Nachmittag.

Schluss der Anhörung: 11:51 Uhr