



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Cemiplimab (D-935)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. September 2023  
von 10:00 Uhr bis 10:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Hellinger

Herr Dr. Kienitz

Herr Dr. dos Santos Capelo

Herr Eheberg

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft e.V. (AIO):**

Herr PD Dr. Eberhardt

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Seagen Germany GmbH:**

Frau Dr. Bentmann

Frau Dr. Barton

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

Herr Dr. Drogies

Frau Hecker

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG:**

Herr PD Dr. Steubl

Frau Dr. Mehlig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Schneider

Herr Dr. Krohne

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

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Guten Morgen, meine Damen und Herren! Ich heiße Sie herzlich willkommen zu unserer virtuellen Anhörung zu Cemiplimab. Ich begrüße Sie heute anstelle von Herrn Hecken. Herr Hecken lässt sich entschuldigen. Sie wissen alle, dass wir ein Wortprotokoll führen, sodass auch diese Anhörung schriftlich aufgezeichnet wird. All das, was Sie heute sagen, wird Herrn Hecken zur Kenntnis gegeben und in die Diskussion einfließen. Wenn sich jemand zu Wort melden möchte, ist es für uns leichter, wenn Sie sich im Chat melden. Winken und laut rufen, wenn das Mikrofon stumm geschaltet ist, wirken weniger gut. Manchmal sehe ich auch die Hand. Wundern Sie sich also nicht, wenn es manchmal nicht ganz fließend läuft.

Unser erstes Thema heute ist die Nutzenbewertungsbesprechung zu Cemiplimab in der Indikation Erstlinientherapie in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie von Erwachsenen mit NSCLC. Dazu haben verschiedene Institutionen Stellung genommen, einmal Sanofi-Aventis, als weitere pharmazeutische Unternehmer Boehringer Ingelheim, Eisai, MSD und Seagen Germany. Von den Fachgesellschaften gab es eine gemeinsame Stellungnahme der DGHO und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin, der DGP. Als Verband hat der vfa Stellung genommen.

All diese Institutionen sind heute durch Personen vertreten. Ich würde Sie bitten, sich akustisch zu melden, wenn ich Sie vorlese. Das ist dann gleich der Test für Ihr Mikrofon und unser aller Audioanlage. Für Sanofi-Aventis müssten anwesend sein: Frau Dr. Hellinger, Herr Dr. Kienitz, Herr Dr. dos Santos Capelo und Herr Eheberg, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr PD Dr. Eberhardt – ich habe Sie noch nicht gesehen, aber vielleicht kommt er während der Anhörung dazu –, für Seagen Germany Frau Dr. Bentmann und Frau Dr. Barton, für MSD Herr Dr. Drogies und Frau Hecker, für Boehringer Ingelheim Herr PD Dr. Steubl und Frau Dr. Mehlig, für Eisai Frau Dr. Schneider und Herr Dr. Krohne sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Zu Beginn gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einführende Bemerkungen zum Dossier, zum Wirkstoff und zur Dossierbewertung zu machen. Wer macht das für Sanofi-Aventis?

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Das mache ich, Frau Dr. Behring.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Dr. Kienitz, bitte.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** 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 der Erstlinienbehandlung des nicht kleinzelligen Lungenkarzinoms NSCLC in Kombination mit einer platinbasierten Chemotherapie abgeben zu dürfen. Vor meinen dahin gehenden 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 Frau Dr. Johanna Hellinger vertreten. Mein Name ist Dr. Carsten Kienitz, und ich leite bei Sanofi den Bereich evidenzbasierte Medizin, hier für die Gebiete seltene und onkologische Erkrankungen.

In meinem Eingangsstatement werde ich die folgenden Punkte adressieren, da diese aus unserer Sicht von essenzieller Relevanz für die vorliegende Nutzenbewertung sind, und noch einmal unsere diesbezüglichen Sichtweisen darlegen. Die Themen sind a) die Änderung der

zweckmäßigen Vergleichstherapie im Verfahrensverlauf und b) die Validität und die Relevanz der von uns zur Zusatznutzenableitung herangezogenen indirekten Vergleiche.

Bezüglich des ersten Punktes, der Änderung der zVT im Verfahrensverlauf, ist zu berücksichtigen, dass das Beratungsgespräch für Cemiplimab im vorliegenden Anwendungsgebiet bereits im Oktober 2020 stattgefunden hat. Dementsprechend basierte die seinerzeit festgelegte zVT auf der zu diesem Zeitpunkt noch gültigen deutschen S3-Leitlinie und umfasste die im Rahmen der Zulassungsstudien im Vergleichsarm verwendeten platinhaltigen Chemotherapien. In November 2022 trat jedoch eine neue Version der S3-Leitlinie in Kraft. Diese bildete folgerichtig die Grundlage für die Neufestsetzung der nun gültigen zVT für dieses Verfahren.

In der neuen S3-Leitlinie sind die platinbasierten Chemotherapien nicht länger die primär empfohlene Therapie für die Erstlinientherapie von Patienten mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten kleinzelligen Lungenkarzinom, vielmehr haben diesen Platz aufgrund der in den letzten Jahren generierten umfassenden Evidenz unter anderem moderne Antikörper wie auch Cemiplimab eingenommen, die an den PD-L1-Rezeptor der T-Zellen bindenden. Dabei umfassen die diesbezüglichen Therapieempfehlungen sowohl den Einsatz als Monotherapie als auch in Kombination mit platinhaltigen Chemotherapien der dritten Generation.

Des Weiteren ist festzuhalten, dass der alleinige Einsatz platinbasierter Chemotherapien der dritten Generation nunmehr lediglich für Patienten empfohlen wird, bei denen eine Behandlung mit einer Immunchemotherapie kontraindiziert ist. Da sich eine entsprechende Kontraindikation auch auf das hier zu bewertende Therapieregime aus Cemiplimab in Kombination mit Chemotherapie erstreckt, sind Patienten, für die eine platinbasierte Chemotherapie gemäß der S3-Leitlinie empfohlen ist, keine Patienten, die vom Anwendungsgebiet von Cemiplimab umfasst werden. Dies gilt nach unserem Verständnis völlig unabhängig vom individuell vorliegenden ECOG-Performance-Status. Vor diesem Hintergrund ist aus unserer Sicht der Einschluss reiner Chemotherapieregime in die Liste der zVT, wie es derzeit der Fall ist, auch unter Bezugnahme auf die aktuelle S3-Leitlinie nicht sachgerecht.

Damit komme ich zum zweiten Punkt, der Validität und Relevanz der zur Ableitung des Zusatznutzens vorgelegten indirekten Vergleiche. Die Studie EMPOWER-Lung 3, die der Nutzbewertung zugrunde liegt, wurde mit einer platinbasierten Chemotherapie gemäß ärztlicher Maßgabe im Kontrollarm konzipiert. Daher war ein direkter Vergleich gegen die aktualisierte zVT nicht mehr möglich. Aus diesem Grund wurden insgesamt vier adjustierte indirekte Vergleiche gegen Pembrolizumab durchgeführt, um einen Zusatznutzen für Cemiplimab im vorliegenden Anwendungsgebiet nachzuweisen. Pembrolizumab wurde deshalb als Komparator herangezogen, weil es im deutschen Versorgungskontext der derzeit am häufigsten bei NSCLC eingesetzte PD-L1-Inhibitor ist und über die beste frei zugängliche Datenbasis für indirekte Vergleiche verfügt.

Aufgrund dieser Datenbasis war es möglich, die Patientenpopulation auf beiden Seiten der indirekten Vergleiche soweit anzugleichen, dass valide vergleichende Aussagen auf dieser Basis getroffen werden können. Dass sich dabei auf den Endpunkt Gesamtüberleben fokussiert wurde, hat mehrerlei Gründe. Zum einen lagen bei den Populationen mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  Prozent auf der Pembrolizumab-Seite lediglich Studien mit offenem Design vor. Daher sind indirekte Vergleiche für andere Endpunkte als Gesamtüberleben als potenziell hoch verzerrt einzustufen und damit für die Ableitung verlässlicher Aussagen nicht geeignet. Dies hat in früheren Nutzenbewertungsverfahren regelhaft dazu geführt, dass entsprechende Endpunkte gar nicht erst zur Nutzenbewertung herangezogen wurden.

Zum anderen liegt für die Population mit einer PD-L1-Expression kleiner 50 Prozent eine zusätzliche Beschränkung auf den Bereich von  $\geq 1$  Prozent vor. Um dennoch für die resultierende Population mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 Prozent einen indirekten

Vergleich mit Pembrolizumab durchführen zu können, musste auf entsprechende Pembrolizumab-Publikation zurückgegriffen werden, aus denen sich Daten für diesen Bereich extrahieren ließen. Dies war jedoch lediglich für die Endpunkte OS und PFS möglich, sodass aufgrund fehlender Daten die adjustierten indirekten Vergleiche zwangsweise auf den Endpunkt Gesamtüberleben beschränkt werden mussten.

Vor diesem Hintergrund möchte ich noch einmal hervorheben, dass die Ergebnisse der indirekten Vergleiche hinsichtlich des wichtigsten onkologischen Endpunktes Gesamtüberleben deutliche Vorteile für Cemiplimab zeigen. Für Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 50$  Prozent und nicht plattenepithelialer Histologie konnte eine statistisch signifikante Verbesserung gezeigt werden und für die beiden Teilpopulationen mit einer PD-L1-Expression von 1 bis 49 Prozent ein zumindest numerischer Vorteil. Dass hier keine statistische Signifikanz erreicht wurde, dürfte primär an den durch die Aufteilung in Subpopulationen bedingten niedrigen Patientenzahlen und der dadurch verringerten Power liegen.

Abschließend sei der Vollständigkeit halber erwähnt, dass zur grundsätzlichen Einschätzung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Cemiplimab für Patienten mit einer PD-L1-Expression  $\geq 1$  Prozent die Ergebnisse zu allen in der EMPOWER-Lung 3-Studie erhobenen Endpunkten in Modul 4 des Dossiers dargestellt wurden. Dies repräsentiert gleichzeitig die zulassungsbezüglichen Daten, wie sie bei der EMA eingereicht wurden.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, dass aus Sicht von Sanofi die im Dossier dargestellten indirekten Vergleiche trotz der damit verbundenen inhärenten Limitationen eindeutig zeigen, dass Cemiplimab gegenüber Pembrolizumab-haltigen Therapien zu einer patientenrelevanten Verbesserung des Gesamtüberlebens in der Erstlinientherapie des NSCLC führt. Daher sind wir nach wie vor davon überzeugt, dass die Forderung nach einem nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Cemiplimab gerechtfertigt ist. – Damit danke ich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank, Herr Dr. Kienitz. Wir haben den großen Luxus, in diesem Anwendungsgebiet schon unheimlich viele immunbasierte Therapien zu haben. Ich weiß nicht genau, die wievielte Therapieoption mit Cemiplimab jetzt in der Kombinationstherapie zur Verfügung steht. Wie machen das die Kliniker? Wie wählen Kliniker aus? Wie wählen Sie unter diesen Therapieoptionen die richtige Therapie aus? Wie sehen Sie den Stellenwert von Cemiplimab in Kombination mit dieser platinhaltigen Therapie? – Vielleicht ganz kurz: Herr Eberhardt ist seit 10:05 Uhr anwesend. Willkommen. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Mikro-Kurzvorlesung dazu ist: Wir hätten das Wort „Luxus“ wahrscheinlich nicht benutzt, weil wir es für eine Notwendigkeit halten, mehrere Immuncheckpoint-Inhibitoren zu haben. Uns ist völlig klar, dass wir inzwischen mehrere haben, aber Ihnen muss ich nicht sagen, dass es Lieferengpässe gibt und jeder, der mehr auf dem Markt ist, sichert uns für irgendwelche Probleme ab. Insofern nehmen wir es erst einmal mit großer Gelassenheit und Freude zur Kenntnis.

Trotzdem: Die Diskussionen, die wir haben, sind im Kontext von Cemiplimab nicht komplett neu. Die erste Diskussion ist Monotherapie versus Kombitherapie. Das haben wir hier schon öfter diskutiert. Der erste klinische Entscheidungspunkt bei einem Patienten mit nichtkleinzelligem Lungenkarzinom und metastasiert systemisch therapiepflichtig ist die Frage: Braucht er am Anfang direkt eine Chemotherapie? In den ersten sechs Monaten verlieren Immunmonotherapien gegen Immunchemotherapien, weil einige Patienten versterben, bevor die Immuntherapie funktioniert. Das heißt, die erste Diskussion ist Kombinationstherapie. Das ist in dieser Studie beantwortet worden, weil alle Patienten den Immuncheckpoint-Inhibitor plus die Chemotherapie bekommen haben. Das stellt aber für uns den indirekten Vergleich mit einer Monoimmuntherapie durchaus infrage, weil wir klinisch zuerst die Entscheidung fällen würden, ob die Patienten überhaupt dafür geeignet wären.

Das heißt, die kritische Frage ist die, die Sie eben mit dem Wort „Luxus“ indirekt adressiert haben. Was ist der beste Immuncheckpoint-Inhibitor, oder bei Nivo/Ipi: Was ist die beste Kombination? Dann können wir noch diskutieren, was der beste Kombinationschemotherapie-Partner ist und vor allem, wie lange wir Chemotherapie geben müssen. Das sind die Studien, die wir jetzt machen müssen. Studien laufen dazu. Das sind aber direkte Vergleiche. Dann haben wir auch nicht das Problem des Bias vielleicht bei der Selektion von Patienten in den verschiedenen Subgruppen.

Von unserer Seite aus zum jetzigen Zeitpunkt: Ja, wir würden Cemiplimab als gleichwertig mit den anderen Immuncheckpoint-Inhibitoren sehen. Wir denken, dass wir es mit einer Oder-Funktion in die Leitlinien aufnehmen sollten, wie wir es bisher auch getan haben, und die anderen Fragen sehen wir im Moment als offen. Wir sehen mit großer Freude die indirekten Vergleiche, weil sie eine gute Basis für Hypothesen sind. Es ist zumindest legitim, diese Studien durchzuführen und es nicht das Risiko gibt, dass eine von vornherein schlechter abschneiden wird. Auf der anderen Seite, wenn wir heute die Anzahl der Studienpatienten und dann hier Subgruppen zwischen 50 und 80 Patienten sehen, ist es, glaube ich, nicht viel mehr als hypothesengenerierend. Wir finden es schwierig, daraus wirklich endgültige Vergleiche abzuleiten.

Ein weiterer Punkt in diesem Kontext: Eine der kritischen Fragen ist für uns, wie lange die Dauertherapien laufen müssen. Wie lange muss die Therapie gehen? Wie lange können Intervalle gehen? Auch das ist mit einer Studie nicht zu beantworten. Die Ergebnisse, die wir von Cemiplimab sehen, sind höchst erfreulich. Aber ein Punkt, den wir in der Stellungnahme, glaube ich, formuliert haben, ist: Es ist ein Zusatz, ein Add-on. Wir haben eine zusätzliche Möglichkeit, zu behandeln, aber wir können anhand dieser Studien nicht sagen, dass eine besser oder schlechter als die andere ist.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. Vielleicht eine kurze Korrektur: Ich wollte nicht „Luxus“ sagen, aber im Verhältnis zu den Indikationen, die wir heute noch beraten, ist es hier ein richtiger Korb, aus dem man auswählen kann. – Herr Dr. Eberhardt.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich will nicht viel dazu sagen, Herr Wörmann hat das sehr ausführlich geschildert. Vielleicht noch ein klinischer Punkt: Wir haben im Stadium 4 mittlerweile die Patienten mit oligometastatischer Erkrankung, die wir mit Systemtherapie plus Lokaltherapie behandeln wollen, um ihnen längerfristiges Überleben möglich zu machen. Gerade bei diesen Patienten ist es extrem wichtig, zum Beispiel die Kombinationspartner der Immuntherapie initial frei wählen zu können. Wir haben jetzt mit Cemiplimab nicht nur die Möglichkeit, auf jeden Fall cisplatinhaltige Kombinationen zu nehmen, weil wir wissen, dass die zusätzlich einen gewissen Benefit bezüglich der Remissionsergebnisse bringen, sondern auch die Möglichkeit, zum Beispiel Cisplatin plus taxanhaltige Therapie zu nehmen. Da wissen wir zum Beispiel im Stadium 3, auch bei fortgeschrittener 3B-Erkrankung, dass wir damit noch sehr gute Remissionen erzielen können. Das ist gerade bei solchen Patienten extrem wichtig.

Fazit für uns als Kliniker: Es ist damit eine zusätzliche Möglichkeit, initial sehr individuell die Kombinationspartner der Immuntherapie, wie Herr Wörmann das gesagt hat, nicht nur vom Carbo auf das Cis, sondern auch zum Beispiel auf die Taxane zu wechseln. Das bringt für die initialen Patienten mit oligometastatischer Erkrankungen zum Beispiel auf jeden Fall einen Benefit. Das haben wir in der Praxis immer wieder gesehen. Es ist schwierig, so etwas in großen randomisierten Studien zu machen, weil diese Patienten doch relativ selten sind. Aber es zeigt, dass wir solche Entscheidungen klinisch jetzt viel individueller und sehr personalisiert treffen können.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Vielen Dank. – Frau Pitura, Sie haben eine Frage.

**Frau Pitura:** Meine Frage betrifft die vorgelegten indirekten Vergleiche und richtet sich zunächst an den pharmazeutischen Unternehmer. In der EMPOWER-Lung 3-Studie standen dem Prüfarzt sowohl Cisplatin als auch Carboplatin zur Verfügung, während die

Vergleichspopulation, also die Kontrollpopulation, in den indirekten Vergleichen reduziert wurde. Das wurde auf Patienten eingegrenzt, die nicht für eine cisplatinbasierte Therapie geeignet waren und daher mit Carboplatin behandelt wurden, bzw. Patienten, die nach Einschätzung des Prüfarztes zwar für Cisplatin geeignet gewesen wären, aber aufgrund des zu erwartenden besseren Nutzen-Risiko-Verhältnisses oder Sicherheitsprofils mit Carboplatin besser behandelt werden sollten. Man hat diese Population auf diese Patienten eingegrenzt, und das wirft die Frage auf, wie vergleichbar die Populationen im indirekten Vergleich sind, da möglicherweise potenziell fittere Patienten in der Vergleichsgruppe enthalten sind. In Ihrer Stellungnahme führen Sie aus, dass die Umfrage, die auf der Vergleichsseite durchgeführt wurde, in der EMPOWER-Lung 3 nicht notwendig gewesen wäre, da die Prüfarzte sowohl Cisplatin als auch Carboplatin verordnen konnten. Ich wollte daher fragen, für wie vergleichbar Sie diese Populationen halten, wenn Cisplatin auch auf der Interventionsseite zur Verfügung stand. Für wie vergleichbar halten Sie die beiden Gruppen, und wie viele Patienten haben tatsächlich Cisplatin erhalten?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Eheberg, wie viele haben es erhalten?

**Herr Eheberg (Sanofi-Aventis):** Ich würde gerne mit der anderen Frage beginnen, nicht, wie viele Patienten es erhalten haben, sondern für wie vergleichbar wir es halten. Wir haben die Einschränkung gemacht, um die Vergleiche so gut wie möglich durchführen zu können und eine vergleichbare Basis an den Chemotherapien zu haben. Was wir nicht hatten, ist diese retrospektive Einteilung, was aber nicht so relevant ist, da in der Studie alles miteinander kombiniert werden konnte, sodass eine Einschränkung von einigen der KEYNOTE-Studie, dass dort immer nur eine der Platinkomponenten überprüft worden ist, für uns für die Cemiplimab-Studie, für die EMPOWER-Lung 3 nicht relevant war.

Daher halten wir den indirekten Vergleich durchaus für sehr belastbar und für so gut durchgeführt, wie es in dem Punkt geht, und trotz der kleinen Patientenpopulationen durch die Teilpopulationsbildung für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet. Die Anzahl der Patienten habe ich gerade nicht vorliegen, ich weiß aber, dass wir unter 20 Prozent waren, also eigentlich eine relativ geringe Anzahl an cisplatinhaltigen Therapien hatten. Insofern ist es eine noch mal sehr viel kleinere Gruppe, die Cisplatin bekommen hat, die wir ausschließen oder ausgeschlossen haben.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Dr. Kienitz hat vielleicht etwas zu den Zahlen.

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Ja, genau, da kann ich tatsächlich aushelfen. Im Cemiplimab-Arm haben insgesamt 32 von 217 Patienten, das sind, wie Herr Eheberg ausgeführt hat, deutlich unter 20 Prozent, also 14,7 Prozent der Patienten, eine Cisplatin-Kombination erhalten, und im Placebo-Arm waren es 18 von 110, und damit 16,4 Prozent der Patienten. Vielleicht noch ein weiterer Aspekt, den wir auch gesehen haben: Es gibt Untersuchungen dazu, dass Cis- und Carboplatin, was die Wirksamkeit angeht, in Kombination mit Drittgenerationszytostatika quasi gleichwertig sind. Dazu gibt es, soweit ich weiß, einen Cochrane Review und Publikationen, sodass das für uns ein Argument war, zu sagen, diese Zusammenziehung sozusagen auf unserer Seite ist durchaus statthaft, weil sich, wie gesagt, laut Literaturangaben wirkungstechnisch kein relevanter Unterschied ergibt.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Vervölgyi und Frau Müller haben eine Rückfrage dazu, aber zunächst Frau Pitura. War das zur Vergleichbarkeit der Studienpopulation? Ich weiß nicht genau, ob Ihnen das als Antwort ausgereicht hat.

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank. Dieser Wert unter 20 Prozent Cisplatin-Behandelte ist sehr relevant bei der Beurteilung der Frage. Danke schön.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Wunderbar. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte auf Ihren letzten Punkt eingehen, Herr Kienitz, nämlich, dass die eigentlich als gleichwertig gelten. Das gilt im indirekten Vergleich nur dann, wenn die Populationen ähnlich genug sind. Wir haben in den KEYNOTE-Studien eine Einschränkung auf

der Basis einer Befragung. Das heißt, es sind nur die Patienten drin, für die Cisplatin entweder geeignet war oder für die Gründe gegen Cisplatin gesprochen haben, während das in der EMPOWER-Studie nicht der Fall ist. Ein richtiger Vergleich wäre hier eigentlich gewesen, die Gesamtpopulation der KEYNOTE-Studien zu nehmen, weil bei denen genau diese Frage nicht gestellt wurde, also keine Einschränkung auf diese Patienten vorgenommen worden ist. Wieso haben Sie die nicht berücksichtigt?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Eheberg, bitte.

**Herr Eheberg (Sanofi-Aventis):** Wir haben die Gesamtpopulationen deshalb nicht herangezogen, weil wir diese Umfrage hatten und weil nicht alle Optionen verfügbar waren. Somit hätten wir Patienten drin gehabt, die im Rahmen der Studie ... (akustisch unverständlich) und nachträglich eigentlich beschlossen wurde oder nachträglich überprüft wurde, ob nicht eine andere Behandlung vielleicht eine genauso gute, vielleicht eine bessere Option gewesen wäre. Das ist bei den Chemotherapien sehr schwer zu sagen, aber genau deshalb haben wir uns auf die Patientenpopulationen, die auch in den Dossiers gut beschrieben worden sind, – –

Der zweite Punkt ist, weil sie in den Dossiers mit den entsprechenden Baseline-Charakteristika und den zugrunde liegenden Endpunkten sehr gut beschrieben worden sind. Deshalb haben wir uns in erster Linie auf die Dossiers und die darin aufgearbeiteten Populationen gestürzt und erst im zweiten Schritt, wenn wir wie zum Beispiel bei den Patienten unter 50 Prozent dazu gezwungen waren, haben wir versucht, quasi auf andere Quellen zurückzugehen und ... (akustisch unverständlich)

Der nächste Punkt ist: Es gibt weder bei den Cemiplimab-Studien noch, soviel ich weiß, bei den Studien zu Pembrolizumab einen Interaktionsterm, der jemals gezeigt hat, dass zwischen cisplatin- und carboplatinhaltiger Therapie eine Interaktion vorliegt. Auch das lässt uns, sag ich einmal, sehr positiv darauf schauen, dass es nicht notwendig ist, dass dieser bis auf den letzten Punkt quasi ausgeglichen ist, da es, wie wir gerade gehört haben, eine relativ kleine Population ist, plus wir haben hier eigentlich keine Interaktions-p-Werte, die nahelegen, dass wir diesen Faktor so berücksichtigen müssen. Deshalb glauben wir, dass der indirekte Vergleich an der Stelle sehr geeignet ist, auch wenn wir nicht die Gesamtpopulation, sondern die Teilpopulationen im Prinzip herangezogen haben, um zu vergleichen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Vervölgyi, war das eine Antwort auf Ihre Frage?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Nicht so richtig. Ich habe das so verstanden, dass Sie versucht haben, die Therapien möglichst gleich zu machen, aber dadurch erkaufen Sie sich auf der anderen Seite Ungleichheiten in den Populationen. Das ist doch eine Abwägung, die man treffen muss. Ich meine, in Zweifel muss man beides machen, um zu schauen, welchen Einfluss das hat. Was die Interaktionen angeht: Wir wissen alle, wie viel Power so ein Interaktionstest hat. Bei kleinen Populationen ist es schwierig, eine Interaktion zu zeigen, wenn eine da ist. Ob das ein ausreichendes Argument ist, möchte ich auch infrage stellen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Eheberg, möchten Sie etwas dazu sagen?

**Herr Eheberg (Sanofi-Aventis):** Ja, gerne. Gut, dass die Interaktions-p-Werte oder die ... (akustisch unverständlich) bei kleinen Populationen schwierig werden, ist hinreichend bekannt. Auf der anderen Seite ist es nun einmal das Maß, mit dem wir überprüfen, ob Subgruppeneffekte vorliegen. Das ist auch als Standard vorgegeben, was wir jetzt seit nicht ganz zehn Jahren durchführen. Aber die Interaktions-p-Werte haben ... (akustisch unverständlich) einräumen bei der Beurteilung.

Der andere Punkt ist: Die Baseline-Charakteristika, die Sie gerade genannt haben, sind auch unter den Teilpopulationen. Nicht nur die Gesamtpopulationen sind vergleichbar, auch die Teilpopulationen, soweit wir sie überprüfen konnten, sind an der Stelle recht gut vergleichbar. Wir sehen hier nicht den Punkt, dass wir eine Unsicherheit in den Teilpopulations-Baselinecharakteristika eingekauft hätten. Auch hier sind die Studien relativ gut vergleichbar,



inhaltlich gut vergleichbar, um einen indirekten Vergleich durchführen zu können, insbesondere für einen Endpunkt wie OS, der doch gegen viele verzerrende Faktoren sehr innert ist.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich glaube, das müssen wir so hinnehmen, Herr Vervölgyi. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Bei mir geht es in die gleiche Richtung wie das, was Herr Vervölgyi gerade versucht hat, darzustellen. Vielleicht formuliere ich es etwas anders. Diese Einschränkung in der KEYNOTE-24-Studie auf Patienten, für die Carboplatin eine geeignete oder geeignetere Therapieoption als Cisplatin darstellt, war sozusagen vor der Anpassung der Arzneimittelrichtlinie und wurde deshalb damals durchgeführt. Inzwischen wurde, wir wissen das, die Arzneimittelrichtlinie Anlage VI entsprechend angepasst, dass es eine Gleichwertigkeit für Cis- und Carboplatin gibt. Aber die Frage ist nicht, ob sich die beiden bezüglich der Ergebnisse unterscheiden. Zumindest beim Overall Survival ist auf höchster Evidenzstufe eindeutig nachgewiesen, dass ein solcher Unterschied nicht zu erwarten ist. Das ist nicht das Problem, sondern das Problem ist, ob diese Patienten, bei denen man sich für Carboplatin entschieden hat, als geeignetere – Carboplatin ist vom Nebenwirkungsprofil her etwas weniger kritisch als Cisplatin – ob das eventuell eine Subpopulation ist, die andere Charakteristika hat.

Das ist die Frage, die auch an die Fachgesellschaften geht: Sind es zum Beispiel die, die damals kränker waren, denen man – ich sage es einmal etwas salopp – Cisplatin nicht zumuten wollte? Dann könnte das auch unabhängig von den Ergebnissen zu einer Verzerrung führen. Vielleicht können die Fachgesellschaften dazu etwas sagen, nach welchen Kriterien sie auswählen, ob Patienten Cis- oder Carboplatin bekommen, und ob sich das seit der Zeit der KEYNOTE-24-Studie geändert hat. Unterscheiden sich die Patienten voneinander, für die Sie sich für Cis- oder Carboplatin entscheiden? Worin unterscheiden sie sich? Wir wissen inzwischen, dass es ein relativ geringer Prozentsatz war, der in der EMPOWER-Lung-Studie Cisplatin bekommen hat. Gibt es einen Unterschied, wenn man sich die anschaut, die jetzt Carboplatin, und die, die früher Carboplatin bekommen haben?

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Wörmann, unterscheiden sich die Patienten?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Grundsätzlich sind mir zu viele Konjunktive in der Diskussion, aber zu den Sachfragen: Es gibt klare Kontraindikationen. Cisplatin orientiert sich an der GFR, da gibt es durchaus eine Lernkurve in den letzten Jahren. Früher gab es eine Grenze bei 60, die inzwischen auf 40 heruntergesetzt wurde, weil wir gemerkt haben, dass wir auch Patienten mit etwas eingeschränkter GFR mit Cisplatin behandeln können. Die Gegenseite dazu ist Carboplatin. Vorbestehende Knochenmarksuppression oder Knochenmarksinsuffizienz, eine Thrombozytopenie aus anderen Gründen sind eher eine Kontraindikation gegen Carboplatin. Insofern gibt es medizinische Gründe, das direkt zu differenzieren.

Mein anderer Eindruck ist, dass es ganz wesentlich institutionsabhängig ist. Es gibt Institutionen, gerade auch Praxen, die sich völlig auf eines dieser Präparate eingestellt haben, und das an sich ist ein hoher Wert, weil das Personal mit allem umgehen kann, mit der Wässerung bei Cisplatin. Dann läuft das gut, dann passiert da auch nichts, genauso mit der posttherapeutischen Überwachung bei den Carboplatin-Patienten mit den etwas engmaschigeren Blutbildern.

Jetzt darf mir Wilfried Eberhardt aus Essen widersprechen, aber das ist ein Cisplatin-Zentrum. Insofern gibt es dort einen gewissen Bias, weil sie das so etabliert haben, dass sie damit gut zurechtkommen. Also die Antwort direkt auf Frau Müller: Nein, ich sehe im Moment keinen grundsätzlichen Schwenk und auch nicht einen grundsätzlichen Schwenk in den letzten fünf bis sieben Jahren, der von mir aus einen Bias oder die Annahme eines Bias gut rechtfertigen würde.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Eberhardt, bitte.

**Herr PD Dr. Eberhardt (AIO):** Ich kann dem eigentlich nichts hinzufügen. Ich habe es gerade angedeutet, es gibt bestimmte Patienten, bei denen man ein wenig das Feeling hat, dass man lieber Cisplatin nimmt, aber genauso gut kann man das Carboplatin nehmen. Ich bin da nicht komplett festgelegt, auch wenn wir uns als Zentrum sehr klar geoutet haben. Aber es ist richtig, da hat sich nicht viel geändert. Es ist zentrumsabhängig, und die Zentren, die vor zehn Jahren Carboplatin genommen haben, nehmen auch jetzt Carboplatin.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Frau Müller, hat Ihnen das geholfen?

**Frau Dr. Müller:** Ja, das hat mir extrem geholfen. Ich weiß – Herr Eberhardt, Sie haben für Cisplatin lange die Fahne hochgehalten –, dass Sie wahrscheinlich zu den Cisplatin-Zentren gehören, aber das heißt für mich im Fazit, dass im Vergleichsarm in den KEYNOTE-Studien grundsätzlich ganz andere Patienten waren als in der EMPOWER-Lung 3-Studie, die erst einmal plausibel ist, dass die sich unterscheiden, wahrscheinlich in dem Ausmaß, auch unter Berücksichtigung des geringen Anteils derer, die in der EMPOWER-Studie überhaupt noch Cisplatin bekommen haben, von Ihnen nicht so hochgehängt werden würde, dass Sie eine relevante Verzerrung, eine Unterschiedlichkeit der Populationen an sich erwarten würden. So habe ich das mitgenommen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Vervölgyi noch einmal dazu.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte noch einen Punkt ergänzen, nämlich wie groß die Verzerrung ist und wie gut man das abschätzen kann. Ich habe jetzt bei Ihnen, Herr Wörmann und Herr Eberhardt, verstanden, dass sich an den Therapien oder der Auswahl zwischen Carbo- und Cisplatin nicht viel geändert hat. Wenn man sich aber anschaut, wie viele Patienten durch dieses CPC-Survey, das in den KEYNOTE-Studien durchgeführt wurde, allein deshalb rausgeflogen sind, weil sie die Kriterien nicht erfüllt haben, ist es ungefähr die Hälfte. Das heißt, hier ist aus welchen Gründen auch immer eine massive Selektion der Patienten vonstattengegangen, die dazu zu beitragen kann, dass es sich tatsächlich um andere Patienten handelt. Ob man damals im deutschen Versorgungskontext vielleicht anders vorgegangen ist als heute, ist im Rahmen einer internationalen Studie, die auch schon einige Jahre her ist, gegebenenfalls doch anders gewesen, allein deshalb, weil so viele Patienten herausfallen. Ich glaube, dass man das nicht außer Acht lassen sollte.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Wörmann hatte sich noch davor gemeldet. Vielleicht können Sie die Frage, ob sich die Patienten nicht doch unterscheiden, gleich mit beantworten.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der erste Punkt ist: Das war nicht nur die Bestätigung, dass ich mich in diesem Palais von Frau Müller mit ihrer Zusammenfassung gut verstanden gefühlt habe. Der Punkt von Herrn Vervölgyi: Ganz grundsätzlich glaube ich immer, dass es wichtig ist, zu schauen, welche Patienten man nicht in Studien eingeschlossen hat. Wir sind zunehmend dabei, dass wir darauf achten, dass die Anzahl der ausgeschlossenen Patienten möglichst klein ist. Trotzdem passt das, was Sie eben gesagt haben, zum Wissen mit dem Konjunktiv. Es könnte sein, dass es so wäre. Insofern ist es wichtig zu dokumentieren, ausschließen kann man es nicht. Auf der anderen Seite kann ich es nicht präziser sagen, als ich es jetzt formuliert habe. Grundsätzlich stimme ich Ihnen zu, aber ohne wirkliche Daten mag ich auch nicht ja sagen, dass es so stattgefunden hat.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Vervölgyi, vielleicht können Sie es konkretisieren.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich gebe Herrn Wörmann Recht. Wir arbeiten hier viel mit Konjunktiven, aber das liegt daran, weil wir keine Daten haben. Wir müssen mit dem umgehen, was wir haben, und wir müssen die möglichen Schlussfolgerungen, die man daraus ziehen kann, irgendwie abschätzen. Natürlich wäre es mir auch lieber, wir hätten hier knallharte Daten, die sagen, das sind die gleichen Patienten und das, was wir am Ende im indirekten Vergleich

herausbekommen, ist total valide. Aber dafür haben wir, glaube ich, nicht genug Informationen. Das ist der Grund, weshalb man hier so viel mit Konjunktiven arbeiten muss.

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

**Herr Eheberg (Sanofi-Aventis):** Der Unsicherheit tragen wir Rechnung. Durch die Einschätzung des Zusatznutzens haben wir das getan. Ich möchte noch eines dazu sagen: Bei den KEYNOTE-Studien war das – das erklärt vielleicht den großen Anteil, der hinausselektiert worden ist – durch das Studiendesign nur eine Option, in dem Fall Carboplatin bei 42 möglich, anders als bei der EMPOWER-Lung, wo beide zu ... (akustisch unverständlich). Es ist auch etwas anderes, ob ich hier quasi nochmal herausselektieren müsste. Ich denke, auch das erklärt den größeren Anteil, der hinausselektiert werden musste, einfach durch das Studiendesign. Die Anpassungen, die wir darauf basieren haben, sind aber gut genug, um beide Populationen vergleichen zu können und aus unserer Sicht einen guten indirekten Vergleich, der belastbar ist, durchführen zu können.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Herr Eheberg, Sie sind unheimlich schlecht zu verstehen. Vielleicht schauen Sie noch einmal nach. Es hört sich an wie ein Wackelkontakt. – Frau Müller, eine Rückfrage dazu?

**Frau Dr. Müller:** Genau. Ich wollte Sie auch darum bitten, nachzuschauen. Es ist immer ein bisschen abgehackt bei Ihnen, zwischendurch relativ leise und abgehackt. – Man muss auch sagen, dass diese retrospektive Befragung damals durchgeführt wurde, weil wir das wegen der Arzneimittelrichtlinie haben wollten, wegen der Präferenz für Cisplatin, die sich nur auf den Progress und nicht auf das OS bezogen hat. Es wurde die Frage gestellt, ob Carboplatin eine geeignetere Therapieoption als Cisplatin ist – mit der Unterstellung, wenn es geht, ist Cisplatin zu präferieren. Das ist für mich sehr schwer auseinanderzubekommen. Die Fragestellung ist, ob die Carboplatin-Patienten, die dadurch herausfielen, irgendwie anders sind, als die, die drin blieben. Ich finde es äußerst schwer, dazu eine Aussage zu machen oder auch nur zu vermuten. Diese Kriterien, die da genannt wurden, sind keine, die wirklich Kriterien sind, die bedeuten, man muss dann Cisplatin geben. Ich bin mir nicht sicher. Möglicherweise sind die, die Carboplatin erhalten hätten, nicht wegen Niereninsuffizienz oder so etwas oder einer schlechten GFR, dann die, die rausgeflogen sind. Das weiß ich nicht. Es sind eventuell die etwas gesünderen gewesen, mit diesen Kriterien, die damals angelegt wurden, die eng und eigentlich auch unnötig waren. Für mich sind da immer noch Fragezeichen.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Ich glaube, wir bekommen jetzt nicht mehr Licht in diese Dunkelheit. Gibt es weitere Fragen? – Ich sehe keine. Wir haben uns über verschiedene Auswahlkriterien unterhalten, über die zVT, über die Vergleichbarkeit der Populationen. Dann würde ich das jetzt nicht weiter künstlich in die Länge ziehen. Herr Dr. Kienitz, würden Sie den Abschluss machen? Oder wer macht das von Ihnen?

**Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis):** Gerne, Frau Dr. Behring. – Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich glaube, wir haben eine wirklich gute und umfassende Diskussion gehabt, gerade auch, was den indirekten Vergleich angeht. Es gibt natürlich Unsicherheiten, das ist deutlich geworden, das ist uns auch bewusst. Herr Eheberg hat schon gesagt, den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen haben wir in der abschließenden Forderung, die wir gestellt haben, obwohl der indirekte Vergleich, über den wir jetzt hauptsächlich diskutiert haben, sogar einen beträchtlichen Zusatznutzen ergeben hat, dass das, glaube ich, aus unserer Sicht ein guter Kompromiss wäre. Das ist etwas, was wir insbesondere diskutiert haben. Weil Cis und Carbo doch recht vergleichbar sind und wir nicht unbedingt sagen können, dass es große Unterschiede bei den Patientengruppen gibt, denken wir nach wie vor, dass diese Einstufung letztendlich durchaus valide und korrekt wäre. Das wäre unser Abschlussstatement zu der Diskussion. Vielen Dank an alle Diskutanten.

**Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende):** Danke auch. Wir sehen uns in 20 Minuten wieder. Das Team wechselt an verschiedenen Stellen, und dann haben wir wahrscheinlich weniger Therapieoptionen zur Auswahl zu diskutieren. Danke.

Schluss der Anhörung: 10:42 Uhr