



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Erdafitinib (D-1150)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Mai 2025
von 11:30 Uhr bis 12:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH (Johnson & Johnson)**:

Herr Dr. Sindern

Frau Dr. Dillner

Frau Dr. Kummer

Frau Schulat

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

Frau Prof. Dr. von Amsberg

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)**:

Herr Prof. Dr. Grimm

Herr Prof. Dr. Niegisch

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

Herr Dr. Henschel

Frau Dr. Mehlig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH**:

Herr Wagner

Herr Dr. Menzler

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

Herr Dornstauder

Frau Yah

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

Herr Dr. Grötzinger

Frau Hofmann-Xu

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH**:

Frau Dr. Hack

Frau Dr. Unsorg

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

Frau Dr. Wieland-Schulz

Frau Kadow

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 11:30 Uhr

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörmontag, und ich begrüße Sie zu unserer Anhörung. Mein Name ist Jörg Niemann. Ich bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied im Gemeinsamen Bundesausschuss und stellvertretender Vorsitzender des Unterausschusses Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Hecken bei dieser Anhörung.

Die Anhörung bezieht sich auf die Nutzenbewertung des Wirkstoffes Erdafitinib. Der Wirkstoff wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem Urothelkarzinom und bestimmten genetischen Veränderungen des Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptor-3, die zuvor mindestens eine Therapielinie mit einem PD-1- oder PD-L1-Inhibitor im nicht resezierbaren oder metastasierenden Stadium erhalten haben.

Basis sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. März 2025 und das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Für die heutige Anhörung sind Stellungnahmen eingegangen der Firma Janssen-Cilag GmbH, die zu Johnson & Johnson gehört. Als weitere pharmazeutische Unternehmer haben Stellungnahmen abgegeben: die Astellas Pharma GmbH, Böhlinger Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA, Lilly Deutschland GmbH, Merck Healthcare Germany GmbH und MSD Sharp & Dohme GmbH. Als Fachgesellschaften haben die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben und für die Verbände der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. Das sind die vorliegenden Stellungnahmen.

Wie immer wird bei unseren Anhörungen ein Wortprotokoll geführt. Dazu muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Dr. Dillner, Frau Dr. Kummer und Frau Schulat, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. von Amsberg und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm und Herr Professor Dr. Niegisch – er ist noch nicht anwesend –, für Boehringer Ingelheim Pharma Herr Dr. Henschel und Frau Dr. Mehlig, für Lilly Deutschland Herr Wagner und Herr Dr. Menzler, für Astellas Pharma Herr Dornstauder und Frau Yah, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Grötzinger und Frau Hofmann-Xu, für Merck Healthcare Germany Frau Dr. Hack und Frau Dr. Unsorg, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Wieland-Schulz und Frau Kadow sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst erhält der pharmazeutische Unternehmer die Gelegenheit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das? Herr Sindern?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich mache das sehr gerne.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Sindern, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Sehr geehrter Herr Niemann! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank zunächst für die Möglichkeit zu einleitenden Worten in der Anhörung zu Erdafitinib. Ich stelle Ihnen meine Kolleginnen noch einmal vor: Aus der Abteilung Marktzugang und für die Fragen zum Dossier zuständig sind Frau Christina Schulat und Frau Dr. Anka Kummer. Verantwortlich für Erdafitinib in der Medizinabteilung ist Frau Dr. Franziska Dillner. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite bei Johnson & Johnson die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung im Bereich Marktzugang.

Die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet befinden sich in einem fortgeschrittenen Stadium, in dem das Urothelkarzinom oft sehr aggressiv verläuft. Es führt zu starken abdominellen Beschwerden und einschränkenden Symptomen. Durch Metastasen kommen weitere Symptome wie Schwäche, Gewichtsverlust, Übelkeit, Erbrechen und Schmerzen hinzu. Die Überlebenszeit ist kurz und liegt im Bereich weniger Monate. Bei ungefähr 15 Prozent der Patienten im späten Stadium liegt eine onkogene Veränderung der Fibroblasten-Wachstumsfaktor-Rezeptoren vor.

An diese FGF-Rezeptoren, genau die vom Typ FGFR3, setzt Erdafitinib gezielt an. Aufgrund des zielgerichteten Wirkmechanismus ist das Anwendungsgebiet auf Patienten mit FGFR3-Mutation beschränkt. Gleichzeitig führt Erdafitinib gerade aufgrund des zielgerichteten Wirkmechanismus bei den vorselektierten Patienten im Anwendungsgebiet zu einem zuvor nicht gesehenen hohen Anteil an Patienten, die auf die Therapie ansprechen. Erdafitinib ist die einzige Therapie des Urothelkarzinoms mit dem Wirkmechanismus und folglich die einzige Therapie, die ausschließlich bei Patienten mit FGFR3-Mutation untersucht wurde.

Im Zusammenhang mit dem Anwendungsgebiet steht auch die aus unserer Sicht heute erste und wichtigste Frage. Das ist die Frage nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit die Frage, ob die Studie THOR für die Nutzenbewertung geeignet ist. Darauf möchte ich gleich im Anschluss eingehen. Das zweite Thema ist die mögliche Verzerrung aufgrund des Zuschnitts, den wir vorgenommen haben und den das IQWiG in seinem Bericht genannt hat.

Erstens zur zVT: Die zVT besteht in der Teilpopulation a1 aus der Kombination Cisplatin mit Gemcitabin, in a2 aus Vinflunin, Docetaxel und Paclitaxel und in der Drittlinienspopulation b aus Enfortumab Vedotin. Wir haben im Dossier und der schriftlichen Stellungnahme begründet, warum in a1 und b jeweils nicht nur eine Therapie die alleinige zVT sein kann. In der tatsächlichen Versorgung und im Einklang mit den Leitlinien kommen auch weitere Wirkstoffe zum Einsatz. Insbesondere in der dritten Linie kann aus unserer Sicht nicht nur Enfortumab Vedotin zweckmäßig sein. Hier ist besonders ausschlaggebend, dass die Kombination aus Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab der neue Therapiestandard in der ersten Linie ist. Damit ist es fraglich, welche Rolle die Monotherapie mit Enfortumab Vedotin in der dritten Linie spielen wird. In jedem Fall ist es nicht plausibel, dass nur Enfortumab Vedotin hier zweckmäßig ist. Das deckt sich auch mit der EAU-Leitlinie, die auch Vinflunin und Taxane als mögliche Therapieoptionen nennt.

Aus unserer Sicht wird eine patientenindividuelle Therapie sowohl den Leitlinien als auch der Versorgungsrealität im Anwendungsgebiet gerecht, weshalb wir uns für eine patientenindividuelle zVT ausgesprochen haben. Damit ist aus unserer Sicht Vinflunin auch in der dritten Linie zweckmäßig. Die Studie THOR liefert Evidenz für die Populationen a2 und b, sodass auch in der Population b der Vergleich gegen Vinflunin aus unserer Sicht für die Nutzenbewertung geeignet ist und zur Zusatznutzenableitung herangezogen werden kann. Diesen Vergleich haben wir mit dem Dossier vorgelegt.

Zum zweiten Punkt: Das IQWiG hat den Zuschnitt der Studie und eine mögliche damit verbundene Verzerrung angemerkt. Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme die vollständige Analyse der Gesamtpopulation ohne Zuschnitt eingereicht und diese Ergebnisse aus der Analyse mit den Ergebnissen im Dossier verglichen. Es zeigt sich eine sehr hohe Übereinstimmung über alle Kategorien, Endpunkte und Effektschätzungen. Die Ergebnisse für die Gesamtpopulation sind konsistent mit den Ergebnissen aus dem Dossier, weshalb man davon ausgehen kann, dass durch den Zuschnitt keine derartige Verzerrung verursacht wurde, durch die der Zusatznutzen, der sich in den Ergebnissen zeigt, infrage gestellt werden kann. Der Zuschnitt auf Vinflunin-Patienten in der Kontrollgruppe in Population b ist nicht mit Hinblick auf die medizinische Versorgungsrealität erfolgt, sondern trägt der gesetzlichen Regelung zum Umgang mit nicht zugelassenen Wirkstoffen Rechnung.

In der Versorgungsrealität wird Docetaxel zwar als gleichwertig zu Vinflunin angesehen, aber es hat in der Population b keine Zulassung. Mit der Dossier-Analyse wird der Vergleich für die Patienten in den Populationen a2 und b gegen Vinflunin und Docetaxel gemäß Zulassung gezeigt. In der nachgereichten Analyse der Gesamtpopulation sind zudem die Docetaxel-Patienten in Population b umfasst, und die Randomisierung ist ohne Zweifel intakt.

Die nachgereichte Analyse der Gesamtpopulation stützt die Aussage zum Zusatznutzen von Erdafitinib gegenüber Chemotherapie aus dem Dossier. Die Analyse ist für die Ableitung des Zusatznutzens geeignet, weil aus unserer Sicht Vinflunin, wie gesagt, patientenindividuell als Teil der zVT in der Population anerkannt werden kann. Der Zusatznutzen gegenüber der Chemotherapie besteht in einem signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben gegenüber einer Chemotherapie. Bei Patienten mit dem besonders schwer zu therapeutierenden Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, das besonders häufig vom FGFR-Signalweg abhängig ist, zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben unter Erdafitinib von etwa zwei Jahren im Vergleich zu sieben Monaten im Kontrollarm. Die zusätzliche Lebenszeit durch Erdafitinib geht zudem mit einem deutlich verbesserten Sicherheitsprofil der Therapie einher. In den Gesamtraten traten insbesondere weniger schwere und schwerwiegende unerwünschte Ereignisse unter einer Erdafitinib-Therapie im Vergleich zur Chemotherapie auf. Konsistent zu dem Zusatznutzen in der Sicherheit und Verträglichkeit zeigen sich Vorteile in der Lebensqualität, woraus sich insgesamt aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen ergibt. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vors.): Danke schön, Herr Sindern. Wir kommen zur Fragerunde. Ich würde damit beginnen. Eine Frage an die Kliniker: In Ihrer schriftlichen Stellungnahme geben Sie an, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht dem aktuellen Stand der Versorgung entspricht. Hierbei wird von Ihnen insbesondere die Festlegung von drei Subgruppen in der zweckmäßigen Vergleichstherapie aufgegriffen, dem gegenüber Ihnen eine Aufteilung in zwei Subgruppen als sinnvoll erscheint, nämlich einmal die Indikation für Chemotherapie mit Vinflunin oder Docetaxel, und zum zweiten, wenn eine Chemotherapie mit Vinflunin oder Docetaxel nicht indiziert ist. Würden Sie vor diesem Hintergrund bitte näher erläutern, wie sich aus Ihrer Sicht der Therapiestandard in der vorliegenden Behandlungssituation darstellt? Von besonderem Interesse ist hierbei, wie Sie den Stellenwert von Paclitaxel, Cisplatin in Kombination mit Gemcitabin und Enfortumab Vedotin einschätzen und welche Bedeutung Carboplatin als weitere platinhaltige Therapie zukommt. Wer möchte von den Klinikern darauf antworten? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange kurz an, um zu sagen, warum wir uns etwas vorsichtig und ziemlich differenziert geäußert haben. Der schwierige Hintergrund hier ist, dass die Zulassungsstudie für Erdafitinib zu einer Zeit gemacht wurde, als die Vortherapien einen anderen Standard hatten, als sie ihn jetzt haben. Ganz konkret war weder die Immuncheckpoint-Inhibitor-Therapie ein absoluter Standard und vor allem nicht Enfortumab Vedotin, was aufgrund der sehr überzeugenden Erstliniendaten jetzt nach vorne gerückt ist. Das macht es schwierig, eine direkte Korrelation der Daten aus der Zulassungsstudie THOR zu den früheren Standards zu nehmen.

Deshalb hatten wir in der Diskussion unter uns gesagt, es gibt weiterhin Patienten, die etwas unabhängig von verschiedenen definierten Vortherapien eine Indikation für eine Monochemotherapie haben, zum Beispiel Vinflunin und Docetaxel. Wenn diese Indikation besteht, ist es eindeutig, dass Erdafitinib das besser verträgliche und wirksamere Präparat ist, vorausgesetzt die FGFR3-Mutation ist nachgewiesen. Das ist der Grund, warum wir uns hier so geäußert haben.

Alternativ wird es Patienten geben, die noch keine platinhaltige Chemotherapie bekommen haben, weil Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab diese Therapie nicht beinhalten, und dadurch kommen wir auf zwei Subgruppen. Uns ist völlig klar, dass es schwierig ist, solche Studien nachträglich aufzuschlüsseln. Auf der anderen Seite hilft es uns nicht, wenn wir eine

Nutzenbewertung im praxisfreien Raum machen; deshalb diese differenzierte Stellungnahme unsererseits und der Vorschlag, den Sie gerade zitiert haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. – Ich eröffne die Fragerunde. Wer möchte beginnen? – Frau Müller von der KBV, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe mehrere Fragen. Ich weiß nicht, ob ich die nacheinander stellen soll. Vielleicht fange ich erst mal mit der Frage –– Nein, ich frage erst einmal die Fachgesellschaften zum Stellenwert der Enfortumab-Monotherapie im Anwendungsgebiet, wie Sie das im Vergleich zur Enfortumab-Kombinationstherapie in der Firstline sehen. Ich weiß nicht, Sie haben es eben schon etwas gestreift, Herr Wörmann, aber vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen. Eigentlich war die Frage insbesondere, welchen Stellenwert die Therapie Enfortumab-Mono in der Drittlinie nach einer Vortherapie mit der Kombi mit Pembrolizumab hat. Gibt es da noch einen und ungefähr welchen, wie Sie das einschätzen? Ich meine, diese Kombinationstherapie ist in der Erstlinie noch nicht so lange zugelassen. Hat sie da einen sehr schnellen hohen Stellenwert erhalten? Wie ist das?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, möchten Sie?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein. Ich könnte natürlich etwas sagen, aber ich weiß, dass Herr Grimm und Frau von Amsberg so in der Versorgung drin sind, dass sie, glaube ich, diese Frage mindestens so kompetent beantworten könnten.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Prima, danke schön. Ja, Herr Grimm, Frau von Amsberg, wer möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Es ist so, dass sich diese Enfortumab-Vedotin-Therapie sehr schnell etabliert hat. Unmittelbar nach Darstellung der Daten haben auch die Krankenkassen in der Regel den Anträgen auf Erstattung zugestimmt, weil sich die Daten so gravierend von den bisherigen Daten mit Gem/Cis unterschieden haben. Das heißt, unser de facto Standard ist, dass wir seit weit über einem Jahr mit Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab als Firstline beginnen, sodass die Drittlinientherapie mit Enfortumab Vedotin als Monotherapie jedenfalls bei uns keine Rolle mehr spielt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. Frau von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich wollte das ergänzen, was Herr Grimm gerade gesagt hat, sozusagen die Herausforderung, vor der wir stehen: Weil Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab in der Erstlinie sehr schnell mit der starken Empfehlung angefangen haben, das Feld zu übernehmen, haben wir keine definierte Zweitlinie mehr; denn es gibt keine prospektiv randomisierte Studie nach Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab. Das heißt, wir können im Moment basierend auf prospektiven Daten nicht definieren, was die optimale Zweitlinie für diese Patienten ist. Das ist eine Herausforderung, der wir uns immer wieder stellen müssen, wenn sich die Erstlinie so grundlegend ändert. Deshalb haben wir uns in unserer Stellungnahme dazu entschlossen, das so zu formulieren, weil es so schwierig ist.

Dazu möchte ich gerne hervorheben, und auch das ist bereits angeklungen, dass wir eigentlich eine biomarkerselektionierte Patientenkohorte beim Urothelkarzinom bislang so nicht hatten und wir von den FGFR-Alterationen nur mutmaßen können, dass sie möglicherweise unterschiedliche Sensitivitäten auf die zugelassenen Therapien zeigen. Man weiß aus präklinischen Daten, dass Veränderungen im Wachstumsfaktor-Rezeptor-Bereich durchaus mit Resistenzen einhergehen können. Das kann man vielleicht auf das UTUC, also das Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, extrapolieren, wo wir häufig sehr viel weniger Effektivität durch Standardtherapien sehen, aber im Fall von Erdafitinib, und das ist gerade angeklungen, eine sehr hohe Effektivität haben, sodass wir sehr froh sind, dass wir für diese Patienten, die häufig eine schlechtere Prognose haben, noch ein Medikament zur Verfügung haben, das ein wenig Ruhe in die Erkrankung bringt; also sehr viele Aspekte, aber diese sich sehr wandelnde Therapielandschaft macht, glaube ich, das Dilemma klar.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau von Amsberg. – Frau Müller, Sie waren noch an der Reihe.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das war eine sehr klare Aussage, dass Enfortumab Vedotin in der Firstline praktisch den neuen Standard darstellt, dass es ungewöhnlich schnell ging, wie ich das Ihrer Aussage entnommen habe, von den Kassen bereits vor der Zulassung aufgrund der guten Daten bewilligt. Das ist für uns eine sehr wichtige Orientierung, und das, was Sie eben noch darüber hinaus ausgeführt haben, Frau von Amsberg, fand ich auch sehr interessant. Wir gehen üblicherweise so vor, wenn es für eine bestimmte Mutation noch keine zielgerichtete Therapie gibt, dass wir den bisherigen Standard als zVT bestimmen. Was soll man sonst machen? Wir haben den Goldstandard, wie er bisher war, als Vergleich.

Sie haben darauf hingewiesen, dass es bei diesen FGFR-Alterationen teilweise unterschiedliches Ansprechen auf die Standardtherapien gibt und dass Sie deshalb so froh sind, dass es eine zielgerichtete Therapie mit guten Ergebnissen gibt. Jetzt ist meine Frage: Ich zitiere aus der Stellungnahme des pU, die Ihnen bisher nicht vorliegt. Er hat darauf hingewiesen, dass in der EAU-Leitlinie bei FGFR-Alterationen nach entsprechender Vortherapie neben Erdafitinib, was wir hier bewerten, Vinflunin und Taxane empfohlen werden, aber nicht Enfortumab Vedotin benannt wurde, also das, was wir für die Drittlinie als alleinige zVT bestimmt haben, einmal unbenommen des Stellenwertes, den es überhaupt noch in der Drittlinie hat. Können Sie dazu etwas sagen? Ist Ihnen dazu irgendetwas bekannt?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): An wen richtet sich die Frage, Frau Müller? Können Sie das dezidiert sagen?

Frau Dr. Müller: Eigentlich an Frau von Amsberg.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich muss gestehen, ich muss da einmal hineinschauen. Aber meines Wissens hat sich die EAU-Leitlinie völlig auf das Enfortumab Vedotin/Pembrolizumab in der Erstlinie fokussiert, und es gibt keinerlei Daten zur Effektivität in der Reexposition. Im Gegenteil, wir kennen mittlerweile Resistenzmechanismen auf die toxischen Antikörperkonjugate, zu denen das Enfortumab Vedotin zählt, wonach es wahrscheinlich eher nicht sinnvoll ist, den gleichen ADC noch mal als Reexposition in einer späteren Linie zum Einsatz zu bringen, wenn es unter diesem Medikament zum Progress gekommen ist. Zumindest haben wir dafür keine Daten. Das wäre meine Erklärung, warum die EAU-Guideline das nicht als Option aufgenommen hat. Wie gesagt, die stärkste Empfehlung sowohl in der ESMO- als auch in der EAU-Leitlinie ist, das Enfortumab Vedotin und das Pembrolizumab bereits in der Erstlinie einzusetzen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau von Amsberg. – Frau Nink, direkt dazu, wenn das okay ist, Frau Müller.

Frau Nink: Ich weiß nicht, ob Herr Grimm zu dem Thema noch etwas sagen wollte. Ich würde ihm den Vortritt lassen.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Letztlich ist es so: Wir würden das in der Substanz nicht wieder geben. Die Substanz Enfortumab Vedotin hat eine in der Regel dosislimitierende Toxizität, und das ist die Polyneuropathie. Die Patienten bekommen das im Grunde genommen unbegrenzt. Früher haben wir sechs Zyklen Gem/Cis oder Gem/Carb gegeben. Die Patienten bekommen Enfortumab Vedotin, ohne dass es eine Limitierung der Zyklen gibt. Wenn Patienten abrechen, tun sie es entweder wegen Progress, dann würden wir mit Enfortumab Vedotin nicht noch einmal reexponieren, oder sie bekommen eine Polyneuropathie, und wir müssen deshalb die Therapie abbrechen, oder es ist therapielimitierend, und dann würden wir es auch nicht wieder geben. Das ist im Übrigen auch eine Limitation im Hinblick auf platinhaltige, insbesondere auf cisplatinhaltige Kombinationen, die potenziell in der zweiten

Linie gegeben werden könnten. Aber da ist die Polyneuropathie, was klinisch dagegen spricht.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke Herr Grimm. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Vielen Dank für die Schilderung der Versorgungssituation. Ich hätte hierzu eine Frage, weil ich die Leitlinien immer in dem Sinne gelesen habe, dass zwischen Patientinnen und Patienten unterschieden wird, die Enfortumab Vedotin in der Kombination mit Pembrolizumab schon in der Erstlinie bekommen haben. Es gibt aber auch Patientengruppen, die das noch nicht bekommen haben, und für die habe ich übereinstimmend immer gelesen, dass sie dann nach Platin und Immuncheckpoint-Inhibitor Enfortumab Vedotin in der Monotherapie bekommen sollten. So habe ich das zumindest verstanden, auch wenn ich das jetzt so verstanden habe, dass diese Gruppe immer kleiner wird.

Konkret in der Studie THOR war die Situation so, dass die Patientinnen und Patienten in der Erstlinie alle noch kein Enfortumab Vedotin bekommen haben. Wie würden Sie das einschätzen? Würden Sie da die Rolle für diese Patienten noch sehen, für die Monotherapie mit Enfortumab Vedotin, jetzt in dieser Studiensituation? Möglicherweise gibt es im Moment diese Patientinnen und Patienten noch in der Versorgung.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Nink, für die Frage. Wer möchte das beantworten? – Frau von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Das kann ich gerne machen. Die Indikation ist noch da. Auch wenn die Population immer kleiner und diese Patientengruppe schrumpfen wird, ist es eine Option. Da möchte ich aber noch einmal auf die Biomarker kommen. Wir wissen im Moment nicht, wir können das nur extrapolieren und sagen, wir denken vielleicht, dass Enfortumab Vedotin eine gleiche Effektivität bei FGFR-Alterierten hat wie bei Nicht-FGFR-Alterierten. Wir können es aber letztlich nicht sagen. Auch da macht die Leitlinie, weil wir die vergleichenden Analysen nicht haben für die FGFR-Alterierten Patienten mit Enfortumab Vedotin – – Deshalb wird das auch gleich aufgestellt. Es steht nicht drin, dass Sie Enfortumab Vedotin vor Erdafitinib geben sollen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Nink, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Nink: Ja, vielen Dank. Ich meine, es geht uns im Prinzip hier in der Fragestellung um eine Welt, wo es das Erdafitinib noch nicht gibt. Wir haben das auch so verstanden, dass Erdafitinib oder Enfortumab Vedotin dann auf einer Ebene stehen.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Um das nur noch einmal zu betonen: Wir wissen eben nicht, welche Auswirkungen die FGFR-Alteration hat.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Sindern, wollten Sie dazu ergänzen?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Die Ausgangsfrage kam von Frau Müller. Ich habe eben in den einleitenden Worten gesagt, was unsere Position war. Wir haben nicht gesagt, dass Enfortumab Vedotin in der dritten Linie nicht zVT sein soll, sondern dass Vinflunin auch zVT ist. Wir hatten uns für eine patientenindividuelle Formulierung ausgesprochen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke. Herr Schmidt steht auf der Liste, aber vorher war Frau Müller noch dran. Frau Müller, sind Ihre Fragen beantwortet, oder ist noch eine offen?

Frau Dr. Müller: Die, die ich gestellt habe, sind relativ umfassend beantwortet. Ich habe vielleicht nachher noch eine kleine andere Frage, aber vielen Dank erst mal.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Das ist eine spannende Diskussion zur zVT. Wir haben uns auch nach dem Stellenwert der Platintherapien hier gefragt. Wenn man sich die EAU-Leitlinie anschaut,

dann wird darauf abgehoben, dass in der ersten Linie Pembrolizumab und Enfortumab gegeben wird. Allerdings wird direkt daneben der Stellenwert der Platintherapien hervorgehoben. Uns ist noch nicht so richtig klar geworden, vielleicht können Sie das ausführen, welchen Stellenwert die Platintherapien in der ersten und vor allem in der zweiten Linie dieses Anwendungsgebietes haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Man darf nicht vergessen, die EAU-Leitlinie trägt der europäischen Versorgungsrealität Rechnung. Sie ist in erster Linie, auch wenn da Evidenzrecherchen gemacht werden, eine Experten-Leitlinie, und selbstverständlich werden dort die platinhaltigen Therapien noch dargestellt. Aber bei uns spielt das praktisch keine Rolle mehr. In der ersten Linie, also EV/Pembro ist der de facto Standard, glaube ich, der mittlerweile in der Breite der Versorgung angekommen ist, nachdem das über ein Jahr zumindest auf Antrag für uns verfügbar und seit geraumer Zeit zugelassen ist.

Dann stellt sich die Frage, zweite Linie: Kommen später platinhaltige Kombinationen zum Einsatz? Dazu habe ich gerade ausgeführt. Wir haben eine überschneidende Toxizität. Das Enfortumab Vedotin macht eine Polyneuropathie, die häufig dosislimitierend ist. Das ist ein Ausschluss für Gem/Cis, also für Gemcitabin-Cisplatin, was früher ein Erstlinienstandard war. Gem/Carbo mag gehen oder mag nicht gehen. Wir wissen es aber schlichtweg nicht, weil es bisher keine Daten dazu gibt, was nach Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab passiert.

Der weitere Aspekt ist das, was Frau von Amsberg gesagt hat. Die FGFR-Mutation ist eine zielgerichtete Therapie, auf eine Treibermutation gerichtet. Da dürfen wir davon ausgehen, dass das wahrscheinlich mehr oder minder unabhängig von der Vortherapie funktioniert. Bei allen anderen Therapien wissen wir nicht, ob die spezifischen Einfluss auf die Wirksamkeit der weiteren Therapie haben. Über die FGFR-Mutation wird die Biologie des Tumors ganz wesentlich bestimmt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Grimm. – Frau von Amsberg, Sie haben sich auch gemeldet. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Es ist alles gesagt, vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. Frau Dillner hat sich noch gemeldet.

Frau Dr. Dillner (Johnson & Johnson): Ich wollte auch von unserer Seite die Diskussion um die Zweitlinie und die bisher noch nicht mögliche Evidenz hinsichtlich der Entwicklung von EV/Pem in der Firstline kommentieren. Wir sehen Erdafitinib mit dem anderen Wirkmechanismus, der schon mehrfach erwähnt wurde, und dass Erdafitinib schon in einem breiten Studienprogramm untersucht wurde, auch bei nicht vorbehandelten metastasierten Patienten mit Urothelkarzinom sowohl nach Checkpoint-Inhibitor-Therapie als auch nach platinhaltiger Vortherapie, und wir sehen, dass sich hier konsistent eine hohe Ansprechrate zeigt. Es gibt erste Hinweise, dass sich die Ansprechrate vor oder nach Enfortumab von Erdafitinib nicht unterscheidet. Das wollten wir hier noch einmal mitgeben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau Dillner. – Frau Müller, Sie haben sich gemeldet. – Entschuldigung, einen Moment. Es gibt eine Nachfrage, ich glaube, von Herrn Schmidt.

Herr Schmidt: Ja. Ich dachte, Sie fragen noch mal, ob die Frage ausreichend beantwortet wurde. Das wurde sie im Grunde auch. Aber bei Herrn Grimm muss ich jetzt doch noch einmal nachhaken. Die EAU-Leitlinie unterscheidet konkret zwischen Patienten, die für Enfortumab und Pembrolizumab geeignet bzw. nicht geeignet sind, aber dennoch für eine Platintherapie infrage kommen. Sie haben, wenn ich Sie recht verstanden habe, eben über das Beispiel der Neurotoxizität ausgeführt, dass es da quasi eine große Überlappung gibt. Das lese ich aus der EAU-Leitlinie so konkret nicht heraus. Da gibt es auch eine ganz konkrete Empfehlung dazu. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen. Generell muss ich gestehen, dass

ich mir die „Onkopedia“-Leitlinie angeschaut habe und da auch nicht die ganz großen Differenzen zur EAU gesehen habe, was die Erstlinie angeht. Auch Sie stellen dort in der ersten Linie sehr wohl noch auf die Platintherapien ab.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Auch da darf man vielleicht als Onkologin die ESMO-Guideline zitieren. Wer auch immer es haben kann, weil es keine Kontraindikationen gibt, soll Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab bekommen. Womit wir uns wirklich sehr schwertun, ist: Auch in den deutschen S3-Leitlinien ist die Definition, wer es nicht haben kann, und da gibt es unterschiedliche Versuche, das aktuell zu definieren. Das ist sowohl international als national im Moment eine große Herausforderung, weil wir die klaren Definitionen, die wir für Platin heranziehen können, für Enfortumab Vedotin und Pembrolizumab so nicht haben, außer es besteht eine Kontraindikation gegen den Checkpoint-Inhibitor, weil viele der Kontraindikationen gegen Enfortumab Vedotin, relative Kontraindikationen sind und keine absoluten. Dann bleibt es ein individuelles Entscheidungskonzept im Rahmen eines shared decision making mit dem Patienten und dem Behandler. Die Gruppe der platinhaltigen Erstlinientherapien geht stetig zurück, basierend auf den Ergebnissen der Zulassungsstudie. Ich würde da vorsichtig sein, das so gleich aufeinander zu stellen. Die ESMO-Leitlinie positioniert sich hier sehr klar.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau von Amsberg. – Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht, um das noch einmal deutlicher zu sagen: Ich kenne keinen Patienten, der Gem/Cis-geeignet wäre, der nicht auch EV/Pembro bekommen kann, es sei denn, er hat eine Kontraindikation gegen den Checkpoint-Inhibitor. Aber da wäre nicht Gem/Cis, sondern in der Regel Gemcis gefolgt von Avelumab die Kombinationstherapie. Es gibt wirklich sehr wenig Patienten, die EV/Pembro nicht in der ersten Linie bekommen können.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, Sie haben sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das hat sich eigentlich weitgehend erledigt. Ich wollte nur kurz auf „Onkopedia“ verweisen. Wir haben an erster Stelle in allen Indikationen Enfortumab Vedotin hineingeschrieben. Allerdings haben wir dies noch in der Zeit gemacht, als die komplette Zulassung noch nicht da war. Aber die Empfehlung ist völlig – und da passt kein Blatt dazwischen – identisch mit dem, was Herr Grimm, Frau von Amsberg und wir, also urologisch und medizinisch-onkologisch, empfehlen. Das ist so.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Wörmann. Herr Schmidt, ist das jetzt soweit okay?

Herr Schmidt: Ich nehme das jetzt so mit. Wir tun uns trotzdem schwer, was die Einstufung der Platintherapien angeht, gerade vor dem Hintergrund der EAU-Leitlinie, die auch auf Daten abstellt. Dort werden noch Überlebensvorteile für die Platintherapien genannt. Natürlich wird auch darauf abgehoben, dass es hier keine Vergleiche mit den anderen Chemotherapien gibt. Aber auch dafür haben wir jetzt keine Belege für die zweite Linie. Also insofern, wir sind hier, was den Therapiealgorithmus angeht, immer noch so ein wenig für uns am Einordnen und Sortieren.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, Sie haben sich dazu noch einmal gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, wir hatten beim letzten Mal, Herr Schmidt, schon mit Ihren eigenen Zahlen zum Zervixkarzinom etwas different diskutiert. Es steht Ihnen natürlich frei, Ihre eigene Welt zu schaffen, aber dann brauchen Sie uns auch grundsätzlich nicht mehr als Fachexperten in diese Anhörung einzuladen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wir sollten am Montagmorgen keine Schärfe ins Gespräch bringen, denke ich. Es ist alles gut. – Herr Schmidt, soweit okay? – Gut. Frau Müller, Sie haben auch noch eine Frage.

Frau Dr. Müller: Was ich auf jeden Fall mitgenommen habe, ist, dass wir einen enormen Umbruch in diesem Anwendungsgebiet haben, der sich sehr schnell ereignet hat, teils auch schon vor Zulassung mit Akzeptanz der Kassen. Und ja, mit dem Platin – – Ich wollte auch noch mal nachfragen. Ich fand es gut, dass Herr Schmidt das angesprochen hat, weil wir das in unserer zVT noch als Standard in der zweiten Linie hatten, wenn das noch nicht gegeben war, Cisplatin und Gemcitabin, und danach, nur wenn die nicht geeignet sind, diese anderen Optionen, die in der Studie untersucht wurden, Vinflunin und Docetaxel neben Paclitaxel. Für die beiden haben wir Daten. Jetzt habe ich noch zwei Fragen dazu.

Ich habe relativ klar herausgehört, Enfortumab Vedotin Firstline ist der Standard. Danach gibt es Probleme mit Cisplatin wegen der Neurotoxizität, und dann wurde im Nebensatz gesagt, unter Umständen mit Carboplatin etwas weniger. Die Diskussion hatten wir schon häufiger in anderen Indikationen. Die Fachgesellschaften haben in ihrer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass es hier ein Problem gebe. Sie haben die Begrenzung der platinhaltigen Vortherapie explizit auf Cisplatin kritisiert. Können Sie dazu vielleicht noch etwas sagen, gerade wenn das bei der Frage, ob nach Enfortumab Vedotin mit den typischen Nebenwirkungen in der Regel Platin noch eine Rolle spielt oder nicht?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Professor von Amsberg, Sie haben sich gemeldet.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich glaube, das Hauptproblem, und das hatten wir versucht zu erklären, ist, dass es keine prospektiv randomisierten Daten gibt. Wir haben einen Resistenzmechanismus, und jetzt gehe ich leider einmal ein wenig in die Molekularpathologie hinein. Das ist P-Glykoprotein. Das ist eine energieabhängige Pumpe, die zellulär exprimiert wird, dass es auf der Zelloberfläche ist und die viele Chemotherapeutika erfasst. Dazu gehören unter Umständen auch die genannten.

Enfortumab Vedotin vermag möglicherweise – es ist alles noch in den Kinderschuhen –, diese Transporter auch zu induzieren. Das heißt, man kann nicht einfach Ergebnisse aus der Erstlinie in die Zweitlinie transferieren, weil wir nicht wissen, ob die Resistenzmechanismen, die Cisplatin in der Erstlinie induziert, denen des Enfortumab Vedotins entsprechen und ob man die einfach nacheinander umtauschen kann, wenn ich EV Firstline gebe, ob ich dann genauso einfach ein Platin Secondline geben kann, wie ich es vorher in einer anderen Reihenfolge gemacht habe. Da lehnen wir uns jetzt wahnsinnig weit aus dem Fenster, indem wir behaupten, wir könnten das tun. Das wissen wir schlicht nicht. Die Tatsache, dass da „Platin“ steht, beruht auf der Tatsache, dass die meisten Patienten in der EV-302-Studie Platin bekommen haben. Das lag aber daran, dass man nicht wusste, was man machen sollte, es ist aber mitnichten prospektiv untersucht. Das heißt, alle die genannten Optionen sind aktuell potenzielle Möglichkeiten, weil wir keine Daten haben.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. Frau Dr. Ludwig, direkt dazu eine Frage.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte nur eine konkrete Nachfrage. Das habe ich schon verstanden, dass wir jetzt für diese platinhaltigen Chemotherapien keine Daten praktisch nach Pembro/Enfortumab haben. Das gilt aber dann, wenn ich Sie richtig verstanden habe, genauso für diese Monochemotherapien Vinflunin und die Taxane. Da wissen wir alle nicht, was nach Pembro/Enfortumab genau passiert. Sehe ich das richtig?

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Das ist korrekt.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau von Amsberg. – Frau Müller, Sie haben auch eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Ja, die Frage hat Frau Ludwig eben gestellt. Dieser Resistenzmechanismus über Glykoprotein P ist eigentlich ein nicht sehr spezifischer. Wenn Enfortumab Vedotin

tatsächlich eine Induktion macht, fragt man sich, was danach kommen kann. Ja, das wird man wahrscheinlich sehen. In der Praxis ist das eine schwierige Konstellation für uns jetzt für die Übertragung auf die aktuelle Versorgungspraxis. Wir gehen normalerweise so vor: Wenn sich ein Standard in der Firstline ändert, dann rücken auch die weiteren Linien jeweils nach hinten, wenn es nicht klare Anzeichen dafür gibt, dass es da eine Interaktion gibt, und das ist wohl hier noch ganz offen. Es ist eine schwierige Situation.

Was würden Sie dann in der Praxis? Würden Sie Vinflunin oder Taxane und/oder Cis- und/oder Carboplatin gleichwertig einsetzen? Ich frage einfach mal so, weil wir jetzt gar keine Orientierung haben. Mir ist klar, da gibt es keine Daten. Aber wonach gehen Sie dann? Sie wissen es vielleicht irgendwie. Es gibt ein paar mehr Probleme. Das ist noch eine andere Sache als die Chemotherapie-Resistenz, die induziert ist, die Nebenwirkung, was Herr Wörmann angesprochen hat, die Neurotoxizität. Würden Sie dann vielleicht danach entscheiden? Dann eher Vinflunin oder Taxane und/oder vielleicht auch Carboplatin wegen geringerer Neurotox geben?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Grimm, Sie haben sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja, ich zitiere einmal aus der EAU-Leitlinie. Letztlich läuft es darauf hinaus, was schon anfänglich gesagt worden ist. Das bleibt letztlich in unserem Ermessen. Die EAU-Leitlinie empfiehlt für die Zweitlinie eine Platin-enthaltene Therapie, Cis- oder Carboplatin und Gemcitabin, Docetaxel, Paclitaxel oder Vinflunin als Monotherapie oder einen FGFR-Inhibitor. Das sind die drei Optionen, die hier aufgemacht werden. Es wird noch eine weitere aufgemacht, die aber bei uns nicht in der Indikation zugelassen ist.

Was ich nicht ganz verstehe: Wir haben vorhin über die Erstlinie diskutiert oder die EAU-Leitlinie, die sich gerade zur EAU im April oder Ende März noch einmal geändert hat. Sie sagt sehr klar, dass Gemcis nur bei Kontraindikation für EV oder EV nicht verfügbar und Cisplatin-geeignete Patienten – Ich lese das da eigentlich genauso, wie es hier gesagt worden ist, zumindest in der aktuellen Version, die aber, wie gesagt, noch relativ neu ist. Wir haben letztlich die Qual der Wahl aus lauter Substanzen, die beim Urothelkarzinom etabliert sind, aber deren Wirksamkeit wir nach EV/Pembro nicht wirklich gut kennen. Am Ende wird es am Toxizitätsprofil in der Erstlinie liegen und welche überlappenden Toxizitäten wir erwarten, wofür wir uns dann am Ende entscheiden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Frau Professor von Amsberg, Sie möchten ergänzen?

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Vielleicht nur kurz ergänzend dazu: Im Rahmen des Fair Decision Making kommt dazu, ob ein Patient überhaupt noch für eine Kombinationschemotherapie geeignet ist. Das sind in der Zweitlinie mitnichten alle Patienten. Die können möglicherweise körperlich noch eine Monochemotherapie schaffen, aber nicht mehr zwingend eine Kombinationstherapie, und nach diesen Kriterien entscheiden wir heute und haben auch schon entschieden. Es gibt auch schon Patienten, die progredient sind.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau von Amsberg. Gibt es dazu noch Ergänzungen? – Das ist nicht der Fall. Gibt es weitere Fragen?

Frau Dr. Müller: Darf ich noch einmal nachhaken?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Ja, gern.

Frau Dr. Müller: Das heißt, in dieser speziellen Konstellation, wo man wenig weiß und nach der Toxizität geht, hätten in der Secondline die OIU-Therapien wegen der geringeren Toxizität, haben Sie gerade gesagt, auf jeden Fall einen Stellenwert, eigentlich auch Carboplatin. Gut, das weiß ich jetzt nicht. Das ist dann natürlich eine Kombitherapie, aber eher als das, was wir bisher in der Linie benannt haben, also Cisplatin und Gemcitabin.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Wenn ich direkt darauf antworten darf: Ja, es ist das ganz breit aufgefächerte. Im Prinzip ist alles denkbar. Das ist das, was letztlich die

Herausforderung an uns Behandler ist, dass wir das mit den Patienten so ergebnisoffen besprechen, weil Patienten unterschiedliche Therapieziele und unterschiedliche Bedürfnisse haben. Während der eine vielleicht viel Therapie braucht, weil er sonst kurzfristig durch den Tumor große Schwierigkeiten bekommt, ist der andere zu schwach, zu frail, so eine intensive Therapie zu überstehen, und das macht es gerade so herausfordernd, in dieser Situation diese Fülle an Optionen mit dem Patienten durchzudiskutieren und zu einem gemeinsamen guten Behandlungskonzept zu kommen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön, Frau von Amsberg. – Herr Schmidt vom GKV-SV, bitte.

Herr Schmidt: Ich würde gerne noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer richten, und da geht es um die Vortherapie. Wie viele Patienten haben den Checkpoint-Inhibitor im adjuvanten bzw. neoadjuvanten Stadium erhalten und wie viele erst danach? Wer kann das beantworten?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Wer möchte das beantworten? – Frau Schulat, bitte.

Frau Schulat (Johnson & Johnson): Die Angaben zu den Anteilen der Vortherapie im adjuvanten und neoadjuvanten Setting finden sich im CSR. Wir haben die Patienten bei der Analyse aus der Analysepopulation ausgeschlossen. In der schriftlichen Stellungnahme haben wir ein Flowchart dargestellt, woraus hervorgeht, dass das bezogen auf die Gesamtpopulation der Studie THOR ein sehr geringer Anteil war.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Schulat. Ist das damit beantwortet, Herr Schmidt?

Herr Schmidt: Ja, ich nehme jetzt mit, keine konkrete Zahl, sondern eher, dass es ein geringer Anteil ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Nink, Sie haben sich noch gemeldet.

Frau Nink: Das ist jetzt jenseits der zVT-Diskussion ein ganz anderes Thema, aber weil es eingangs vom pharmazeutischen Unternehmer so ausgeführt wurde. Es geht um diesen Randomisierungsbruch in der Population, die im Dossier vorgelegt wurde. Da wurde im Vergleichsarm ein Teil der Patientinnen und Patienten aus der Analyse ausgeschlossen, die die Docetaxel bekommen haben. Das ist – wir haben es so beschrieben – ein Bruch der Randomisierung. Wenn man so etwas macht, müsste man im Prinzip im Interventionsarm gleichermaßen die Patientinnen und Patienten ausschließen, die, wenn sie im Vergleichsarm gewesen wären, Docetaxel bekommen hätten. Das bedeutet, man muss im Prinzip vor der Randomisierung festlegen, was die Patientinnen und Patienten bekommen, wenn sie in den Vergleichsarm kommen.

Wenn man es nur in einem Arm macht, dann geht es eigentlich nur, wenn man sich sicher sein kann, dass diese Patientinnen und Patienten, die man herausrechnet, komplett zufällig fehlen. Davon können wir hier in der Situation nicht ausgehen. Wenn es möglicherweise an einzelnen Versorgungszentren hängt, dann sind wir direkt in der Diskussion um unterschiedliche Versorgungssituationen. Dass das hier passiert, kann man gut erkennen, wenn man die Patientencharakteristika nebeneinander legt. Die muss man sich eigentlich anschauen, verändern sich da die Patientinnen und Patienten. Das sieht man hier genau, wenn man die Dossierpopulation und die nachgereichten Daten zur ITT nebeneinander legt, dass sich beispielsweise Alter verändert, ECOG und auch andere Dinge und natürlich auch so etwas wie Regionen. Deshalb können wir hier nicht davon ausgehen, dass diese Patienten completely missing at random, also zufällig fehlen. Das wollte ich hierzu nur anmerken.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Nink. – Frau Schulat, Sie haben sich dazu gemeldet.

Frau Schulat (Johnson & Johnson): Mit der schriftlichen Stellungnahme haben wir noch eine vollständige Analyse in der ITT-Population, also der Gesamtpopulation der Studie THOR, nachgereicht, um dieses Thema der möglichen Verzerrung durch diesen Zuschnitt zu adressieren. Hier sieht man bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse, dass diese über alle Endpunkte hinweg komplett konsistent sind und auch in der Größenordnung der Effekte, die beobachtet werden.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Schulat. – Damit ist meine Liste soweit abgearbeitet. Gibt es weitere Fragen oder Nachfragen? – Frau Müller, noch eine letzte Frage?

Frau Dr. Müller: Ja, genau, eine letzte an den pharmazeutischen Unternehmer: Wie hoch ist der Anteil an Patientinnen und Patienten, die den Checkpoint-Inhibitor, der im Anwendungsgebiet – ich sage mal, bei mir denke ich immer teilweise unglücklicherweise – gegeben werden sollte und im nicht resezierbaren oder adjuvanten oder metastasierten Stadium, die den bereits vorher bekommen haben? Können Sie dazu etwas sagen? Das ist das eine, und das andere ist die Frage an die Fachgesellschaften: Würden Sie, das ist jetzt hochspekulativ, erwarten, dass es einen Unterschied macht, ob man den Checkpoint-Inhibitor etwas früher oder etwas später gegeben hat?

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Müller. – Zunächst Frau Schulat, bitte.

Frau Schulat (Johnson & Johnson): Zum Anteil der Behandlung im neoadjuvanten und adjuvanten Setting sind weniger als 10 Prozent der Gesamtstudienpopulation, also ein sehr geringer Anteil, und im Zuschnitt, den wir im Nutzendossier dargestellt haben, sind diese Patienten aus der Analysepopulation ausgeschlossen.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Schulat. – Wer möchte für die Fachgesellschaften antworten?

Frau Dr. Müller: Das hat sich eigentlich erübrigt, wenn die ausgeschlossen sind. Aber ich hatte bisher nicht verstanden, dass das so klar war. Ich weiß nicht, vielleicht kann das IQWiG noch einmal nachhaken.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Zunächst Frau von Amsberg. Sie sind eben noch darauf eingegangen.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich kann dazu nur sagen, dass wir nicht davon ausgehen, dass sich da etwas ändert, also kein Resistenzmechanismus, der da irgendwie eine Rolle spielen würde, ob das früher oder später kommt. Im Übrigen sind die FGFR Alterierten zufällig häufig PD-L1-Niedrigexprimierer. Das kommt noch obendrauf, sodass da noch weniger zu erwarten ist.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, Sie sind angesprochen worden.

Frau Nink: Ja, genau zu dieser Frage, Frau Schulat hat das ausgeführt. Die Angaben finden sich in der schriftlichen Stellungnahme. Wenn ich das jetzt richtig verstehe, gibt es insgesamt drei Patientinnen und Patienten, die überhaupt keine PD-L1-Behandlung vorher bekommen haben, und 14 Patientinnen und Patienten, die sie im neoadjuvanten oder adjuvanten Stadium bekommen haben. Die Angaben finden sich in der schriftlichen Stellungnahme. Es sind also genau 17 Patientinnen und Patienten in der Studie.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Danke, Frau Nink. – Gibt es weitere Fragen? Das ist nicht der Fall. Damit gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit, die wesentlichen Punkte der Anhörung aus seiner Sicht noch einmal zusammenzufassen, quasi in einem Schlusswort. Wer möchte das machen? – Herr Sindern.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Vielen Dank. Die Hauptfrage war heute, glaube ich, wie im Anwendungsgebiet therapiert wird und damit auch, was die zVT ist. Ich glaube, es ist

deutlich geworden, dass die wichtigste Änderung ist, dass Enfortumab Vedotin/Pembrolizumab der neue Standard in der ersten Linie ist. Hieraus ergibt sich dann die Frage nach den geeigneten Folgetherapien ab der zweiten Linie. Aus unserer Sicht bestätigt sich dadurch, dass insbesondere das Enfortumab Vedotin durch diesen Einsatz in der ersten Linie nicht als einziger Wirkstoff in der dritten Linie als zVT benannt werden kann, gerade im Hinblick auf den positiven FGFR-Status.

Ich möchte an dieser Stelle ergänzen, es gibt Evidenz, wonach Erdafitinib unabhängig von verschiedenen Vortherapien, Immuncheckpoint-Inhibitoren, Platin oder Enfortumab Vedotin mit konstant hohen Ansprechraten wirkt, insbesondere bei den Patienten mit bestimmten FGFR-Veränderungen. Ich denke, es ist deutlich geworden, dass für die Patienten in diesem fortgeschrittenen Stadium des Urothelkarzinoms patientenindividuell verschiedene Wirkstoffe zum Einsatz kommen, und wenn patientenindividuell Vinflunin oder Docetaxel geeignet sind, dann ist auch die Studie THOR für die Patienten im Anwendungsgebiet aussagekräftig.

Wir haben zuletzt über die mögliche Verzerrung gesprochen. Wir wollen noch einmal darauf hinweisen, dass gerade durch die Analyse der Gesamtpopulation, die zu der Aussage im Dossier vollkommen konsistent ist, die auf dem Zuschnitt basiert, gerade auch mit beiden Analysen zusammen, hier eine Zusatznutzenableitung gegen eine patientenindividuelle Therapie möglich ist. Der Zusatznutzen, der sich aus der Studie THOR für Erdafitinib ergibt, ergibt sich aus einem signifikanten Überlebensvorteil im Anwendungsgebiet bei gleichzeitig weniger schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen. Konsistent dazu zeigen sich Vorteile in der Lebensqualität. Insbesondere bei den besonders schwer zu therapierenden, auch das wurde genannt, Patienten mit dem Urothelkarzinom des oberen Harntrakts, zeigt sich ein medianes Gesamtüberleben unter Erdafitinib von etwa zwei Jahren im Vergleich zu sieben Monaten im Kontrollarm. – Vielen Dank.

Herr Niemann (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Sindern. Ich möchte sehr positiv bewerten, wir haben ein exaktes Timing hinbekommen. Unsere Anhörung passt genau in den Zeitrahmen. Ich möchte mich ganz herzlich bei Ihnen allen bedanken, vor allen Dingen bei den klinischen Experten, dass Sie sich die Zeit für diese Anhörung genommen haben. Es war eine sehr intensive Diskussion, die weitere Klärungen gebracht hat. Dafür, wie gesagt, herzlichen Dank. Wir werden das im Unterausschuss werten und diskutieren, was hier vorgetragen wurde und dann zu entsprechenden Ergebnissen kommen. All denen, die sich jetzt verabschieden, wünsche ich einen guten weiteren Start in die Woche.

Schluss der Anhörung: 12:30 Uhr