



Mündliche Anhörung

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

hier: Ivosidenib (D-1305)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Juli 2026
von 10:50 Uhr bis 11:30 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Ezernieks
Frau Dr. Boukova
Frau Glaser
Frau Corazza

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

Herr Prof. Dr. Arnold
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Dr. Götze

Angemeldeter Teilnehmender der **LMU München**:

Herr Prof. Dr. Heinemann

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Herr Anton
Frau Kucka

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:50 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu den mündlichen Anhörungen! Jetzt geht es um Ivosidenib zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Cholangiokarzinom. Es handelt sich um die Bewertung eines Orphan Drugs, das die 30 Millionen-Euro-Grenze überschritten hat. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Mai 2026.

Wir haben Stellungnahmen vorliegen von Servier Deutschland sowie eine gemeinsame Stellungnahme der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten. Wir haben weiterhin eine Stellungnahme von Herrn Professor Heinemann von der LMU München, vom Bundesverband der pharmazeutischen Industrie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Servier Deutschland müssten anwesend sein Herr Dr. Ezernieks, Frau Dr. Boukovala, Frau Glaser und Frau Corazza, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Arnold und Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten Herr Professor Dr. Dr. Götze, für die LMU München Herr Professor Dr. Heinemann, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Anton und Frau Kucka sowie für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Herr Ezernieks, ich gehe davon aus, dass Sie das machen.

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Ja, das mache ich gern. – Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank zunächst für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, auch im Rahmen dieser Anhörung zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Ivosidenib beim Cholangiokarzinom, kurz CCA, Stellung nehmen zu dürfen. Nachdem wir uns bereits in der vorangegangenen Anhörung vorstellen durften, möchte ich mich an dieser Stelle bewusst kurz halten. Mit mir anwesend heute sind Frau Dr. Myrto Boukovala als medizinische Expertin sowie Frau Doris Glaser, die den HTA-Bereich führt, und Laura Corazza, die beide das Dossier federführend betreut haben. Mein Name ist Dr. Juris Ezernieks, ich leite die Abteilung Marktzugang bei Servier.

Mit Ivosidenib steht in Deutschland eine zielgerichtete Therapieoption für erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA mit einer IDH1-Mutation nach mindestens einer vorausgegangenen systemischen Therapie zur Verfügung. Innerhalb kürzester Zeit hat sich Ivosidenib in dieser Indikation als neuer Therapiestandard etabliert. Vor diesem Hintergrund soll nun der Zusatznutzen im Rahmen einer erneuten Nutzenbewertung nach der Überschreitung der Orphan-Umsatzschwelle bewertet werden.

Aus unserer Sicht sind für die heutige Diskussion insbesondere drei Aspekte von zentraler Bedeutung. Erstens möchten wir den hohen Stellenwert von Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet herausstellen. Zweitens möchten wir begründen, warum die ClarIDHy-Studie zur Nutzenbewertung heranzuziehen ist, und drittens möchten wir die Evidenz zum Überlebensvorteil von Ivosidenib einordnen und erläutern, weshalb die OS-Daten der

ClarIDHy-Studie vor dem Hintergrund des patientenzentrierten Crossover-Studiendesigns zwingend adjustiert betrachtet werden müssen.

Zunächst zum ersten Punkt, dem Stellenwert von Ivosidenib beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA: Es handelt sich dabei um eine seltene, schwerwiegende und prognostisch äußerst ungünstige Tumorerkrankung. Nach Progression unter einer systemischen Vortherapie befinden sich die Patienten in einer palliativen Therapiesituation. Eine Heilung ist in diesem Zustand, in diesem Stadium in der Regel nicht mehr möglich, und die Überlebensprognose beträgt häufig nur noch wenige Monate. Gleichzeitig stehen gerade in dieser Therapielinie nur sehr begrenzte Behandlungsoptionen zur Verfügung. Für Patienten mit einer IDH1-Mutation stellt dabei Ivosidenib die erste und bislang einzige zugelassene, zielgerichtete Therapie dar. Seit der Markteinführung hat sich Ivosidenib als klarer Therapiestandard für diese molekular definierte Patientengruppe etabliert.

Zum zweiten Punkt, der Relevanz der ClarIDHy-Studie: Aus unserer Sicht ist diese Phase-III-Studie die maßgebliche Studie für die Nutzenbewertung. Sie ist die erste und bislang einzig randomisierte, doppelblindende, placebokontrollierte Phase-III-Studie, die diese spezifischen Patienten untersucht hat. Damit liegt für Ivosidenib eine Evidenzqualität vor, die in diesem seltenen, molekular definierten Anwendungsgebiet außergewöhnlich ist. Zugleich bildet der Vergleich gegenüber Placebo plus Best Supportive Care die Versorgungssituation sachgerecht ab. BSC ist ein integraler Bestandteil der vom G-BA festgelegten zVT im Rahmen der individualisierten Therapie.

Gerade für die relevante Patientengruppe, für die nach Vortherapie keine geeignete zielgerichtete oder chemotherapeutische Option infrage kommt, stellt BSC die individuell angemessene Behandlungsoption dar. Vor diesem Hintergrund ermöglicht ClarIDHy einen aussagekräftigen Vergleich zur Ableitung des Zusatznutzens.

Der dritte zentrale Punkt betrifft die Wirksamkeit von Ivosidenib und die sachgerechte Bewertung der Überlebensdaten. Das patientenzentrierte Studiendesign ermöglichte Patienten im Placeboarm nach Progression einen Wechsel auf Ivosidenib, und über 70 Prozent der Patienten machten hiervon Gebrauch. Dadurch wird der tatsächliche Überlebensvorteil in der nicht adjustierten Analyse unterschätzt. Für die Bewertung dieses Effektes ist daher die präspezifizierte RPSFT-Analyse entscheidend. Hier zeigt sich ein klinisch relevanter und statistisch signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben von 10,3 gegenüber 5,1 Monaten. Die Zulassungsstudie ClarIDHy ist somit die erste Studie, die bei Patienten mit IDH1-mutiertem CCA nicht nur einen Überlebensvorteil, sondern sogar eine Verdopplung des Überlebens zeigen konnte.

In der prognostisch günstigen Subgruppe der Patienten mit einem ECOG-Performance-Status 0 zeigte sich der Überlebensvorteil sogar unabhängig von jeglicher Adjustierung. Gestützt werden der Überlebensvorteil und der klinische Stellenwert durch die deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Gerade nach Fortschreiten der Erkrankung unter vorheriger Chemotherapie ist es im palliativen Setting von zentraler Bedeutung, den Zustand dieser Patienten zu stabilisieren und eine weitere Krankheitsprogression möglichst lange aufzuhalten. Für diese Patienten bedeutet dies in der Praxis mehr Zeit ohne Progression, eine Verzögerung bei einer potenziell belastenden Folgetherapie und damit einen unmittelbaren patientenrelevanten Nutzen bei gleichzeitig gut kontrollierbarem Sicherheitsprofil.

Zusammenfassend zeigt also Ivosidenib den hohen Stellenwert einer zunehmend molekular stratifizierten Therapie beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten CCA. Für Patienten mit IDH1-mutiertem CCA nach Vortherapie stellt dabei Ivosidenib die erste und bislang einzige zielgerichtete Therapieoption dar. Zugleich zeigt aber die Entwicklung weiterer zielgerichteter Optionen wie Zanidatamab für HER2-positive biliäre Karzinome, dass die individualisierte Therapie im CCA zunehmend Versorgungsrealität wird. Gerade in diesem seltenen und prognostisch ungünstigen Anwendungsgebiet ist die Evidenz aus ClarIDHy

besonders bedeutsam. In der randomisierten, kontrollierten Studie zeigt sich nach präspezifizierten Crossover-Adjustierungen eine Verdopplung des medianen Gesamtüberlebens sowie ein konsistenter Vorteil im progressionsfreien Überleben und das bei gut kontrollierbarer Verträglichkeit.

Vor diesem Hintergrund bekräftigen wir den aus unserer Sicht angemessenen beträchtlichen Zusatznutzen von Ivosidenib im vorliegenden Anwendungsgebiet. – Wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Ezernieks, für diese Einführung. – Ich habe zu Beginn eine Frage an die Kliniker, die an das anknüpft, was Sie ausgeführt haben. In der Nutzenbewertung des IQWiG wird festgestellt, dass der Vergleich gegenüber Best Supportive Care in der vorliegenden Studie nicht der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, da weder eine Auswahlmöglichkeit aus mehreren Behandlungsoptionen bestand, noch sicher gesagt werden kann, dass für die Patientinnen und Patienten in der Studie Best Supportive Care die geeignete Behandlungsoption darstellt. In ihrer Stellungnahme setzen Sie sich mit den verschiedenen Behandlungsoptionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auseinander und nennen mehrere Kritikpunkte. Vielleicht können Sie darauf noch einmal näher eingehen, verbunden mit der Frage, inwieweit Sie den Vergleich gegen Best Supportive Care in der Studie aus heutiger Sicht für adäquat erachten. Herr Professor Wörmann, Sie sind der erste, den ich registriert habe. Dann haben Sie das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde gerne anfangen. Wir sind heute mit drei Experten extrem hochkarätig besetzt, sowohl aus Hamburg, als auch aus Frankfurt, als auch aus München. Die Kollegen könnten denselben Vortrag auch halten. Ich fange an. Wir haben hier drei, glaube ich, wichtige Punkte zu sehen. Der eine Punkt ist, biliäre Karzinome oder alle Karzinome der Gallenwege waren ein Horror in den letzten Jahrzehnten. Wenn die einmal metastasiert und fortgeschritten waren, war die Behandlungsoption sehr gering. Das hat sich vor allem dadurch dramatisch geändert, dass erkannt wurde, dass es biologisch eine große Heterogenität gibt und einige dieser biologischen Marker jetzt durch gezielte Medikamente angreifbar sind. Das hat die Prognose sehr deutlich verbessert und spiegelt ein wenig Onkologie überhaupt wider. Gerade beim Gallen- oder biliärem Karzinom ist das etwas ganz Besonderes.

Der zweite Punkt ist direkt die Vergleichstherapie. Wir haben auch in den Leitlinien als Vergleichstherapie eine Kombinationschemotherapie als Möglichkeit, ein sogenanntes FOLFOX. Da sind 5-FU, also Fluoropyrimidin, aber auch Oxaliplatin mit drin. Das ist analog zu dem, was wir eben bei den Leukämien diskutiert haben, für viele der älteren Patienten nicht machbar. Das heißt, es gibt eine Gruppe von Patienten, bei denen wir das nicht einsetzen können, und das sind die, bei denen – auch diskutiert von uns – Best Support of Care infrage kommt. Sehr wichtig ist noch, die genetischen Veränderungen sind bei der Mehrzahl der Patienten exklusiv. Das heißt, sie treten bei einem Patienten auf wie die IDH1-Mutation, aber die anderen, die es auch gibt, treten nicht gleichzeitig auf.

Das heißt, bei der zVT, die Sie festgelegt haben, glauben wir, dass ein Teil nicht sinnvoll wäre. FGFR2-Mutationen, wo es zwei Medikamente gibt, wie wir auch mit ihnen diskutiert haben, treten nicht gleichzeitig mit der IDH1-Mutation auf. Für diese Patienten ist dann auch kein Vergleich geeignet, weil sie einfach nicht dafür geeignet wären. Dasselbe trifft auf die Immuncheckpoint-Inhibitoren zu. Das überlappt sich häufig nicht. Das heißt, von uns aus würde, glaube ich, die zweckmäßige Vergleichstherapie übersichtlicher aussehen. Entweder ist FOLFOX geeignet oder aber eben nicht, und das würde in Richtung Best Support Care gehen.

Ein dritter Punkt, der zu diskutieren ist, ist das Design. Da, wie ich am Anfang gesagt habe, für diese Patienten gilt, dass sie eine sehr schlechte Prognose haben und auch nicht alle für weitere Chemotherapien geeignet sind, halten wir aus ethischen Gründen ein sogenanntes Crossover für notwendig. Das heißt, wenn wir Patienten für die Studie aufklären, müssen sie

nicht sagen, hopp oder top, wenn ich Glück habe, bekomme ich das Präparat, und wenn nicht, dann habe ich eben Pech gehabt, sondern sie haben die Möglichkeit, bei einem Progress auch das Präparat zu bekommen. Es ist eine große Diskussion, ob man das machen darf. Methodisch ist das immer schwierig, aber patiententechnisch, auch um sie in die Studie hineinzubringen, sind solche Designs häufig notwendig und das trifft sicherlich hier auch zu. Das heißt, Crossover ist hier notwendig, und da gibt es eine Reihe von Methoden, mathematisch dafür zu korrigieren, um zu schauen, was herauskommen würde, wenn Crossover nicht stattgefunden hätte.

Es gibt drei. Eine von denen ist hier eingesetzt worden, der sogenannte Rank-preserving-Test. Es gibt eine inverse Methode oder auch ein Two-Stage-Model. Was ich hier positiv finde, ist, dass man von vornherein die Methode, nach der man das bewerten will, schon im Studiendesign angelegt hat. Die hat man dann auch eingesetzt. Sie sehen sonst, dass häufig andere Methoden oder auch zwei Tests eingesetzt werden, aber alle nachträglich. Hier ist eine Methode, nämlich dieses Rank-preserving-Modell genutzt worden, und da hat man gesehen, dass die Korrektur entsprechend durchführbar war und was herauskommen würde. Das halte ich für ein positives, sehr patientenorientiertes Design. Ihnen macht es die Arbeit leider nicht einfacher, weil damit das Präparat auch im Vergleichsarm eingesetzt wurde, und das bei 70 Prozent der Patienten. Wir halten es aber eigentlich für die richtige Methode, auch wenn es methodisch eine größere Herausforderung ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Möchte jemand ergänzen? Herr Professor Heinemann, bitte.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Ja, ich kann zu dem Vortrag von Herrn Wörmann vielleicht noch einige andere Punkte sagen. Wenn man noch einmal in Richtung der zweckmäßigen Vergleichstherapie argumentiert, FOLFOX sei hier sozusagen die optimale Therapie, dann muss man im Grunde noch einmal festhalten, wie Herr Wörmann gesagt hat, dass FOLFOX in sich eine durchaus nebenwirkungsreiche Therapie ist, die Übelkeit, Erbrechen, am Ende aber auch insbesondere Polyneuropathie verursacht. Die Patienten, die wir mit Gallenwegstumoren in der ersten Therapielinie behandeln, erhalten gewöhnlich Gemcitabin plus Cisplatin, also ein anderes Platinanalog für die Nichtmediziner. Das heißt, in der Folgetherapie noch einmal Platin zu geben, ist in vielen Fällen in meinen Augen weder günstig noch von den Patienten akzeptiert, weil sich die Polyneuropathie, die er ohnehin schon hat, durch die Cisplatinvolltherapie verschlechtert. Aus diesem Grunde ist in meinen Augen bei intensiv platinvorbehandelten Patienten FOLFOX in dieser Zweitlinien-Behandlung nicht die geeignete Therapie. Das würde ich, glaube ich, noch einmal ganz klar sagen wollen.

Der andere Punkt ist der, dass wir kaum Alternativen zu FOLFOX haben. Das heißt, Daten aus anderen Chemotherapien sind eher kontrovers zu beurteilen. FOLFOX wäre also die einzige Chemotherapie, die wir wählen könnten. Umgekehrt ist es aber so, dass die Effektivität dieser Zweitlinientherapie mit FOLFOX bekanntermaßen niedrig ist. Wenn Sie sich die Überlebenswerte in der ABC-06-Studie anschauen, die uns zu diesem Thema vorliegt, dann lag in dieser Studie das mediane Überleben bei 6,2 Monaten und im Vergleichsarm, im Best Supportive Care-Arm, nur bei 5,3 Monaten. Das war also nahezu kein Unterschied.

Das betrifft auch die Remissionsraten, die sehr niedrig waren, und das progressionsfreie Überleben. Insofern muss man sagen, ist das Gesamtüberleben in dieser fraglich als Vergleich zu wertenden Chemotherapie sehr niedrig, und wir muten den Patienten für diesen geringen, marginalen, wahrscheinlich gar nicht vorhandenen Vorteil in vielen Fällen doch eine hohe Toxizität zu.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Heinemann. – Herr Professor Götze, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): Genau, ich will das auch betonen. Wir haben 5,3 versus 6,2 Monate in der FOLFOX-Therapie. Wir haben eine Studie, die randomisiert hat zwischen

aktiver Symptomkontrolle, soll heißen nicht nur Best Supportive Care, man durfte punktieren, man durfte alles mit den Patienten machen, man durfte aber keine Chemotherapie geben, also auch da im Grunde genommen ein Vergleichsarm ohne Therapie. Was haben wir als Vergleich noch? Wir haben FGFR, wir haben Zanidatamab für HER2. Auch diese Studien sind einarmige Studien. Wir haben hier eine randomisierte Studie, die ein Crossover zuließ. Wir haben hier eine Therapie bei Patienten, die bei circa 50 Prozent Secondline war, aber auch in 50 Prozent weitere Vorlinien, also ein bis zwei Vortherapien.

Das heißt, Patienten, die beim Gallengangkarzinom über eine Secondline hinaus sind, sind oft so schlecht, dass man sie fast gar nicht mehr in eine Studie bekommt. Die sind in der Studie behandelt worden. Wir wissen alle, wie der Alltag läuft. Wir schauen uns an, hier waren fast alle Patienten, über 90 Prozent, metastasiert. Das ist jetzt quasi in den Zulassungsstudien in der Firstline so gewesen, dass es auch meistens metastasierte Patienten sind. Bei der ABC-02-Studie, die quasi die Zulassung für Gemcitabin + Cisplatin war, war über ein Drittel von lokal fortgeschrittenen Tumoren gewesen. Das heißt, umso weiter wir nach hinten gehen, desto mehr Patienten sind metastasiert. Aber das war schon eine relativ negative Auslese mit einer hohen Tumorlast.

Eine hohe Tumorlast soll auch heißen, bei intrahepatischen Karzinomen, was immer beim IDH-positiven Karzinom ist, kann schon relativ groß sein. Wenn Sie ein extrahepatisches haben, haben Sie meist einen Gallengangverschluss. Den werden Sie nicht lange behandeln können. Diese Patienten kann man relativ lange behandeln, auch mit einer hohen Tumorlast, weil die Gallengänge extern oft nicht zugehen, außer die intrahepatischen gehen natürlich zu. Also die Klientel war einfach schon relativ schlecht. Dementsprechend ist Best Supportiv Care, glaube ich, in der Drittlinie auf jeden Fall ein Standardarm, in der Secondline eigentlich auch, sofern Sie quasi kein FOLFOX geben möchten. Über Irinotecan brauchen wir hier nicht zu diskutieren, sodass ich denke, dass es gerechtfertigt ist. Der Crossover ist bei diesen Patienten eligible, weil Sie den Patienten quasi umbringen, wenn Sie den am Ende nicht crossovern.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Götze. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich hätte eine Nachfrage zu den Therapieoptionen, die eingesetzt werden. Wir haben hier in der Studie jetzt schon das Problem, dass eigentlich der Einsatz von Ivosidenib direkt mit einem etwas verzögerten Einsatz von Ivosidenib verglichen wird, einfach weil die Patientinnen und Patienten sehr schnell in großer Zahl auf Ivosidenib gewechselt haben und in der Studie selbst keinerlei aktive Therapie angeboten wurde. Es wurde schon viel über das FOLFOX gesprochen. Ich hätte konkret die Nachfrage: In der Studie waren Patientinnen und Patienten eingeschlossen, die einen guten Allgemeinzustand hatten. Also Patientinnen und Patienten mit ECOG 2 oder höher waren nicht eingeschlossen. Es kommt hinzu, dass in den Leitlinienempfehlungen das FOLFOX schon eine Empfehlung hat, auch nach der Erstlinientherapie mit Gemcitabin plus Cisplatin. Das finden wir übereinstimmend in verschiedenen Leitlinien.

Wir haben mit der Stellungnahme noch einmal Informationen zu den Vortherapien bekommen, sodass wir sehen können, dass es nicht viele Patienten gibt, die bereits FOLFOX bekommen hätten, sondern dass doch die überwiegende Anzahl dieses Regime noch nicht bekommen hat. Daher für uns die Frage, ob in dieser Population – wir verstehen schon sehr gut, dass sicherlich eine aktive Therapie in dieser Situation nicht für alle Patientinnen und Patienten infrage kommt und die das auch aus gutem Grund möglicherweise nicht möchten – nicht doch FOLFOX, auch wenn man sich die Leitlinien betrachtet, eine Rolle spielt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Heinemann, bitte.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Ich glaube, einen Punkt muss man wirklich machen: Die Leitlinien sind dynamisch zu werten. Die ändern sich im Grunde kontinuierlich

mit dem Fortschritt. Das herausragende Charakteristikum der leitlinienbezogenen Therapie beim cholangiozellulären Karzinom besteht darin, dass empfohlen wird, die molekulare Diagnostik möglichst frühzeitig einsetzen zu lassen, optimalerweise schon zum Zeitpunkt oder vor Beginn der Erstlinientherapie, aber spätestens nach Durchführung der Erstlinientherapie. In diesem dynamischen Ansatz muss man verstehen, dass wir versuchen, den Patienten heutzutage nach einer Erstlinien-Chemotherapie, so haben es Herr Wörmann und Herr Götze gesagt, eine, ich sage einmal, Nichtchemotherapie zu geben, eine chemotherapiefreie Behandlung, um sie in der Lebensqualität zu erhalten und ihnen eine gewisse Atempause zu verschaffen.

Das FOLFOX ist mit seinen Daten in der Zweit- oder Drittlinientherapie durchaus etabliert, und das verlieren wir auch nicht. Wenn Patienten dann aus der Ivosidenib-Behandlung, der molekular gezielten Behandlung oder der Behandlung mit Pembrolizumab oder vergleichbaren Medikamenten gehen, dann steht ihnen, wenn sie einen sehr guten Allgemeinzustand und hohe Motivation haben, letztendlich später immer noch eine Chemotherapie offen. Wir schieben im Grunde die Chemotherapie nur nach hinten und versuchen, den Patienten chemofreie Zeit und Lebensqualität zu ermöglichen. Das muss man, glaube ich, sehen. Das FOLFOX wird nicht verschwinden, es wird immer eine Option bleiben, aber die molekular gezielte Therapie wird nach Gemcitabin mit Cisplatin plus Durvalumab in meinen Augen der Standard bleiben und zunehmend auch der Standard werden.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich habe kaum noch Ergänzungen. Frau Nink, das finde ich eine gute Frage. In der Tat würde man, wenn man keine molekular zielgerichtete Therapie hätte, den Patienten aus heutiger Sicht FOLFOX geben. Punkt. Aber in den Leitlinien steht genauso, dass man das Vorhandensein einer molekular targetable Struktur prüfen soll. Das steht genauso in Leitlinien wie die Empfehlungen für FOLFOX, bei denen das nicht der Fall ist. Der deutlich höhere Wirkungsgrad von Ivosidenib und das deutlich günstigere Toxizitätsprofil, da haben wir es mit symptomatischer Toxizität Grad 3, Fatigue und Asthenie, bei FOLFOX mit, glaube ich, 12 Prozent in der Studie zu tun. Also patientenrelevante Toxizität bei geringem Wirkungsgrad spricht dafür, dass wir da einfach bessere Therapien einsetzen sollten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Götze, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): FOLFOX würden wir schon geben, aber ehrlicherweise aus purer Verzweiflung. Wenn wir das Delta zwischen Best Supportive Care und FOLFOX sehen, dann ist es eine Qual für den Patienten, für einen Benefit, der nicht klar charakterisiert ist, und ein Platin nach einem Platin verspricht für mich wenig Effektivität. Die Engländer haben ihre ABC-02-Studie klar gestoppt, nach acht Zyklen Platin eine Pause gemacht und dann ein zweites Platin gegeben. Das ist in Deutschland nicht immer so konsequent gewesen. Wir haben auch einmal mehr als acht Zyklen gegeben. Wahrscheinlich brauchen wir das nicht. Jetzt machen wir das nach den neuen Checkpoint-Inhibitor-Studien, die das auf acht beschränkt hatten. Aber im Grunde genommen würde dann auch noch Irinotecan wieder ins Spiel kommen. Wir haben einfach nichts anderes. Wir geben alles, was geht. Wenn der Patient in der dritten Linie gut genug ist, geben wir auch noch irgendeine Chemotherapie, weil wir aus Verzweiflung für den Patienten etwas tun möchten. Ob wir den Patienten damit wirklich konkret helfen, wissen wir nicht genau.

Aber ich glaube, mit einer zulassungsrelevanten Studie haben wir zielgerichtet Daten mit einer Verdopplung des PFS, mit einer risikoadjustierten Analyse quasi nach einem Crossover herausgerechnet, einen deutlichen Vorteil. Da haben wir, glaube ich, ein gutes Gewissen, das einzusetzen. So viel würde ich dazu sagen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur noch die Zahlen: Die Rate von schweren Nebenwirkungen, Grad 3 und höher, unter FOLFOX ist 70 Prozent. Das war in der Zulassungsstudie so und das ist hoch. Das zeigt noch einmal das, was die Kollegen gerade gesagt haben, dass es ein hoch nebenwirkungsbelastetes Therapieregime ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich gehe in der Fragerunde weiter. Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher: Das ging jetzt in meiner Wahrnehmung etwas hin und her. Ich bin nicht sicher, für welchen Anteil der Patientinnen und Patienten hier in der Studie das FOLFOX die geeignete Therapie sein könnte. Könnten die Kliniker dazu vielleicht noch etwas sagen oder ob Sie Charakteristika haben, anhand derer man diese Population herausziehen könnte, und vielleicht, ob Sie in der Gruppe der Personen in der Zweitlinientherapie gegenüber den Personen in der Drittlinientherapie einen Unterschied sehen. So viel erst einmal.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Heinemann, bitte.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Herr Arnold hat es wirklich sehr schön gezeigt, und Herr Wörmann hat gerade die hohe Neurotoxizität dargelegt. Wenn wir die Möglichkeit haben, einem Patienten nach einer intensiven platinbasierten Therapie eine chemotherapiefreie Phase zu geben, so tun wir das, wenn eine molekulare Alteration das erlaubt, und das ist in diesem Fall der Fall. Der Patient, der diese molekulare Therapie durchläuft und darunter progredient ist, hat gegebenenfalls die Möglichkeit einer erneuten platinbasierten Therapie, wie es die randomisierte Studie nahelegt. Aber Sie müssen bedenken, dass wir es mit Patienten zu tun haben, die möglicherweise nach der ersten Therapie schon eine ganz erhebliche Neuropathie aufweisen, und dann erneut Platin zu geben, ist bei vielen Patienten nicht angezeigt, weil es zu einer weiteren Verstärkung der Polyneuropathie führt.

Sie müssen bedenken, Herr Wörmann hat es gerade gesagt, die Neuropathierate unter FOLFOX in der Studie beträgt 68 Prozent, also fast 70 Prozent, und wir haben in den Ambulanzen Patienten, die im Rollstuhl kommen oder nicht mehr gehen können oder dergleichen. Das wollen Sie in so einer späten Therapiephase nicht haben. Das ist keine Seltenheit. Das heißt, wir haben kumulative Neurotoxizitäten, und Sie müssen sehr wohl im Einzelfall überlegen, ob Sie diese Therapie geben. Der entscheidende Punkt ist der, Polyneuropathien können auch nachlassen. Das heißt, wenn wir eine therapiefreie Phase haben können, eine platinfreie Phase, dann ist das für den Patienten hilfreich.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Götze, bitte.

Herr Prof. Dr. Götze (DGVS): Es ist relevant, dass die Patienten unter Cisplatin doch eine erhebliche Nierentox haben, und wenn es nur eine niedrige Dosis ist. Aber das ist leider Gottes doch oft ein stark kompromittiertes Patientengut. Dann haben wir eine Knochenmarkreserve, die vielleicht fehlend ist, sodass viele nicht mehr wirklich optimal chemotherapiefähig sind. Wenn wir in die Drittlinie schauen, dann haben wir eigentlich fast keinen wirklich guten Patienten mehr. Da selektieren sich diese wenigen Patienten heraus, die immer wollen, immer etwas bekommen wollen und vielleicht noch gut genug sind, um eine Drittlinie zu erreichen. Aber das ist wirklich der kleinste Patientenanteil. Das sind vielleicht 15 Prozent der Patienten, die Sie von Anfang an therapieren. Mehr sind das nicht.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ja, ich will es im Prinzip nur zusammenfassen und auf die Frage eingehen, die Frau Nink, finde ich, korrekt gestellt hatte. Wir können noch so über FOLFOX schimpfen und sagen, Platin nach Platin, was auch immer, irgendwelche theoretischen Konstrukte anführen. Es ist heutzutage nun einmal unser Leitlinienstandard in der zweiten Linie. Wir würden, so habe ich die Frage von Herrn Broicher verstanden, wenn wir keine Alternative hätten, möglicherweise tatsächlich leitlinienkonform bei diesen Patientinnen und Patienten FOLFOX einsetzen. Aber ich glaube, wir haben jetzt umfassend

gehört, es ist nicht sehr effektiv, und es ist auch relativ toxisch, sodass wir irgendwie – auch das sagt der Leitlinientext in diesem Konsens – immer eine molekular zielgerichtete Therapiealternative suchen sollten – das gilt auch für die FGFR und die anderen Situationen –, und bei den molekular zielgerichteten Alternativen, weil effektiver und weniger toxisch, versuchen, diese in der Situation einzusetzen. Aber um die Frage konkret zu beantworten, Herr Broicher, wir würden es wahrscheinlich tun. Wir würden wahrscheinlich auch hier FOLFOX als Alternative einsetzen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Groß vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Groß: Eigentlich hat sich meine Frage durch die Aussage von Herrn Professor Arnold eben fast erledigt. Das war genau meine Frage, was eigentlich die Situation ist, ohne dass Ivosidenib zur Verfügung steht. Was wäre dann der Therapiestandard gewesen? Davon gehen wir jetzt aus. Wir sehen in der Zweitlinie, und da habe ich jetzt die klare Aussage vernommen, dass dann FOLFOX eigentlich der Therapiestandard gewesen wäre, und darum geht es eigentlich. Ich meine, Sie haben vielleicht noch eine Frage, die sich daran anschließt. Wenn in der Zweitlinie die Patientinnen und Patienten für eine FOLFOX-Therapie nicht geeignet sind und dafür nicht infrage kommen, ist es dann wahrscheinlich, dass sie nach einer Therapie mit Ivosidenib, wo die Erkrankung weiter fortgeschritten ist und der Allgemeinzustand sich wahrscheinlich doch eher verschlechtert hat, dann noch einmal für eine Platintherapie infrage kommen? Die Aussagen sind nachvollziehbar, dass eine platinfreie Zeit für die Patienten sinnvoll ist. Aber das ist die Situation, wie sie jetzt ist und nicht die Situation, wie sie war, bevor Ivosidenib zur Verfügung stand. Das wollte ich noch einmal nachfragen, ob ich das richtig verstanden habe.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Frau Groß, Sie haben die Frage so gestellt, dass Sie im Prinzip die Antwort schon gegeben haben. In der Tat wird es nur für eine Minderheit der Patientinnen und Patienten infrage kommen. In der Tat ist der Zugang zur Therapiefähigkeit überhaupt, auch wenn ich gerade gesagt habe, in der zweiten Linie würden wir FOLFOX durchaus erwägen – Aber die Anzahl der Patientinnen und Patienten, für die diese Therapie infrage kommt, ist eindeutig durch das Nebenwirkungsprofil, auch durch die überlappenden Toxizitäten von der ersten in die zweite Therapie, die Professor Heinemann ausgeführt hat, gekennzeichnet. Das heißt man würde es verwenden, aber man würde eine aktivere Therapie, wie zum Beispiel Ivosidenib, auch bei relativ bedeutend mehr Patientinnen und Patienten einsetzen können, als man FOLFOX einsetzen würde. Insofern ist die IQWiG-Einschätzung oder die Kommentierung schon richtig, aber es trifft nur auf einen Teil der Patientengruppe zu. Wir haben hier eine höhere Effektivität und ein breiteres Patientenkollektiv, das hierfür potenziellerweise infrage kommt. Aber das rarefiziert sich dann nach hinten hinaus. Es war Frau Groß' Frage zuletzt. Ich glaube, in der dritten Linie theoretisch vorstellbar, aber praktisch nur für wenige Patientinnen und Patienten vorstellbar.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde. Gibt es weitere Fragen? Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Ich hätte noch eine Rückfrage an die Kliniker. Herr Wörmann hat am Anfang ausgeführt, dass sich die verschiedenen Mutationen, die zielgerichtet zu therapieren sind, gegenseitig ausschließen. Das heißt, dass die nicht nur sehr selten sind, weil gleichzeitig sehr seltene Ereignisse auftreten müssen, sondern dass sie sich tatsächlich ausschließen. Könnten Sie dazu noch etwas sagen?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe gesagt „fast ausschließen“. Die Zahlen hat Herr Götze im Kopf, er hat alle solche Zahlen im Kopf.

Herr Prof. Dr. Dr. Götze (DGVS): Zahlen im Kopf weiß ich nicht, aber es ist so: Es ist ein stammzellnahes Ereignis. Das heißt, auf Stammzelebene entscheidet sich, ob eine IDH1-Mutation oder eine IDH2-Mutation und eine FGFR-Alteration bei den intrahepatischen Tumoren stattfinden. Dann haben Sie den Hepatozyten, letztlich Cholangiozyten, der sich differenzieren kann. Das ist eine undifferenzierte Stammzelle, die sich sogar noch in das Hepatozelluläre entwickeln kann. Da findet dieses Ereignis statt. Aufgrund dieses Ereignisses haben Sie den Treiber, und dieser Treiber treibt diesen Tumor. Wenn der nicht da wäre, wäre wahrscheinlich der Tumor gar nicht entstanden, muss man so sagen, bei diesen Treibermutationen. Das ist bei FGFR und IDH auf jeden Fall der Fall, weil beides intrahepatisch auf der Stammzelebene von der Pathogenese ein ganz primitiver Tumor ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Heinemann, bitte.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Nur ein kurzer Kommentar, der alles zusammenfasst: Ich würde das Wort „in der Regel“ sagen. Das fasst Biologie gut zusammen, und in der Regel ist im Grunde das, was wir jeden Tag sehen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Das hat Frau Nink herausgefordert, etwas zu sagen.

Frau Nink: Eine kurze Ergänzung, weil wir es für die Studie tatsächlich sagen können, was die FGFR2-Komutation betrifft: Da hat es fünf Patientinnen und Patienten betroffen. Das sind 8 Prozent. Das haben wir in der Bewertung auch beschrieben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank für die Ergänzung.

Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München): Eine FGFR-Komutation ist keine FGFR-Fusion. Das ist der Unterschied.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ja, ich habe mich etwas unpräzise ausgedrückt. Entschuldigung. Ich meinte das, was Sie gesagt haben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Gut, dann haben wir das jetzt auch klargestellt. Herr Wörmann, ist das eine alte oder eine neue Hand?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz neu. Für uns ist das wichtig, weil es in der Realität eigentlich nie eine Entweder-oder-Diskussion ist, sondern diese Patienten, die wir mit der IDH1-Mutation charakterisieren, haben genau das und das andere nicht. Deshalb halten wir es rein formal für korrekt, das aufzuführen, weil es eine Option ist. Aber bei diesen Patienten ist es keine Vergleichstherapie.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Wenn jetzt alle alles klargestellt haben, hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, abschließend seine Sicht der Dinge mitzuteilen. Herr Ezernieks, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland): Vielen Dank für die Diskussion. Ich möchte nur zusammenfassend die drei Kernaussagen aus unserer Sicht hervorheben. Erstens. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist aus unserer Sicht sachgerecht abgebildet. Die Therapie nach der ärztlichen Maßgabe inklusive BSC entspricht der klinischen Realität in dieser palliativen Situation.

Das Zweite, die Evidenzbasis ist ebenfalls klar. Mit ClarIDHy liegt eine robuste, randomisierte Phase-III-Studie in genau der relevanten Patientengruppe vor, eine in diesem seltenen Anwendungsgebiet ungewöhnlich starke Datengrundlage.

Drittens, entscheidend für die Bewertung: Der Überlebensvorteil ist belegt, das Crossover wird in der unattestierten Analyse unterschätzt, der Effekt, und die präspezifizierte Analyse

ist methodisch richtig und zeigt eindeutig, das Gesamtüberleben ist mit einer klinisch relevanten Verdopplung signifikant verlängert.

Abschließend zusammenfassend: Ivosidenib adressiert dabei den hohen ungedeckten Bedarf, basiert auf valider Evidenz und zeigt einen klaren Überlebensvorteil. Vor diesem Hintergrund bekräftigen wir unsere Einschätzung eines beträchtlichen Zusatznutzens für dieses Präparat in der Indikation. – Herzlichen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank an alle für die interessante und lebhafte Diskussion. Damit sind wir am Ende der Anhörung, und ich darf mich bei Ihnen bedanken und einen wunderbaren Tag wünschen. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 11:30 Uhr