

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Sacituzumab Govitecan (D-750)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 12. April 2022

von 11:00 Uhr bis 11:41 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Mattern

Herr Dr. Hack

Frau Richter

Herr Dr. Finzsch

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V. in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie (AGO) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton

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

Frau Dr. Bentmann

Frau Dr. Rancea

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

Frau Dr. Gerstner

Herr Prager

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Ratsch

Herr Dr. Menzler

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

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen für diejenigen, die neu zu uns gestoßen sind, im Unterausschuss Arzneimittel! Wir haben Anhörungsdienstag, § 35a SGB V. In dieser Anhörung geht es um die Markteinführung von Sacituzumab Govitecan, abgekürzt SG, im Anwendungsgebiet vorbehandeltes nicht resezierbares oder metastasiertes triple-negatives Mammakarzinom. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Gilead Sciences GmbH, Seagen Germany GmbH, MSD Sharp & Dohme, Daiichi Sankyo, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller sowie der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss, auch wenn es lästig ist, die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Für Gilead sind zugeschaltet Herr Mattern, Herr Dr. Hack, Frau Richter und Herr Dr. Fintzsch, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. Lüftner, für die DGGG Herr Professor Dr. Schmidt, für Seagen Frau Dr. Bentmann und Frau Dr. Rancea, für MSD Frau Dr. Gerstner und Herr Prager, für Daiichi Herr Dr. Ratsch und Herr Dr. Menzler, für den vfa Herr Dr. Rasch sowie für den BPI Herr Anton.

Ich schlage vor, dass der pharmazeutische Unternehmer uns einfürend seine Bemerkungen zur Dossierbewertung, zum Dossier und zum Wirkstoff insgesamt gibt. Dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Herr Mattern, Sie haben das Wort.

**Herr Mattern (Gilead):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte! Ich stelle kurz meine Kollegen vor. Frau Richter ist unsere Biostatistikerin. Herr Dr. Hack ist aus der medizinischen Abteilung. Herr Dr. Fintzsch hat die Dossiererstellung betreut. Mein Name ist Christian Mattern, ich leite interimsweise die Abteilung Market Access bei Gilead Sciences in Deutschland.

In meiner Einleitung zur Anhörung zu Sacituzumab Govitecan – der Handelsname ist Trodelvy – möchte ich gerne auf vier Aspekte eingehen: auf das Präparat und den Wirkmechanismus, das Indikationsgebiet, die bisherigen therapeutischen Optionen, auf die pivotale Studie und deren Ergebnisse und schließlich auf die bisherige Einordnung und Bewertung der Studiendaten.

Zum Präparat. Die Europäische Kommission hat Gilead die Marktzulassung für Sacituzumab Govitecan im November 2021 erteilt. Sacituzumab Govitecan ist als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit nicht resezierbarem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom zugelassen, die zuvor zwei oder mehr systemische Therapien erhalten haben, darunter mindestens eine gegen die fortgeschrittene Erkrankung. Sacituzumab ist ein First-in-Class-Arzneimittel aus der Kategorie der Antikörperwirkstoffkonjugate. Es gehört zu einer neuartigen Wirkstoffklasse, die selektiv am Zielort wirkt. Sacituzumab ist der Antikörper, der an das Oberflächenantigen Trop-2 bindet. Der eigentliche Wirkstoff ist Govitecan, eine aus Linker und SN-38 bestehende chemische Einheit. Sacituzumab bindet an Krebszellen und wird in die Zellen internalisiert. Dort wird der Wirkstoff freigesetzt und verhindert den Wiederschluss von DNA-Brüchen. Die daraus resultierende Schädigung der DNA der Krebszelle führt zum programmierten Tod derselben.

Im Hinblick auf das Indikationsgebiet und die bisherigen Therapiemöglichkeiten ist Folgendes wichtig. Jede achte Frau in Deutschland ist im Laufe ihres Lebens von Brustkrebs betroffen. Etwa 15 Prozent der diagnostizierten Brustkrebstumore sind triple-negative Mammakarzinome. Im weiteren Verlauf verwende ich hierfür die Abkürzung TNBC. Im Vergleich zu anderen Brustkrebsarten hat das TNBC ein höheres Risiko für Rezidive und auch ein höheres Risiko für

Metastasierung. Triple-negative Mammakarzinome entwickeln einerseits sehr früh Metastasen, andererseits entstehen die Metastasen prognostisch ungünstig in inneren Organen und im Gehirn. Das mediane Diagnosealter von TNBC ist Mitte 50, aber es sind häufig auch wesentlich jüngere Frauen betroffen. Das metastasierte triple-negative Mammakarzinom ist noch immer eine unheilbare Krankheit. Das mediane Gesamtüberleben ab dem Zeitpunkt der Diagnose eines bereits metastasierten TNBC liegt bei lediglich etwa 17 Monaten. In den letzten 20 Jahren wurden keine wesentlichen Verbesserungen in der Prognose für die Patientinnen erreicht. Dies liegt daran, dass sich die Tumorbiologie als sehr aggressiv zeigt. Zudem fehlten bisher zielgerichtete Therapien in den hinteren Behandlungslinien. All dies macht deutlich, wie hoch der medizinische Bedarf an wirksamen Therapieoptionen in diesem Anwendungsgebiet ist.

Ich komme nun zur pivotalen Studie und deren Ergebnissen. In der Phase-III-Studie ASCENT wurden 529 Patientinnen an verschiedenen Zentren unter randomisierten, kontrollierten Bedingungen untersucht. Die Patientinnen litten unter inoperablem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem triple-negativem Mammakarzinom. Sie hatten im Durchschnitt vier systemische Therapien durchlaufen, waren also stark vorthera­piert. Im Prüfarm erhielten die Patientinnen Sacituzumab Govitecan als intravenöse Infusion. In der Kontrollgruppe erhielten sie eine Monochemotherapie nach Wahl ihres Arztes, entweder Eribulin, Vinorelbin, Capecitabin oder Gemcitabin. Die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, also der Therapie unter Auswahl von Eribulin, Vinorelbin oder Capecitabin. Gemcitabin ist in Deutschland im Anwendungsgebiet keine zugelassene Therapieoption. Daher wurden diese Patientinnen aus der Studienpopulation herausgerechnet und für die Ableitung des Zusatznutzens nicht berücksichtigt.

Die Ergebnisse der Studie waren eindrucksvoll. Die Auswertung über die gesamte Studienpopulation bestätigt Sacituzumab ein sehr gutes Wirksamkeitsprofil mit statistisch signifikanten und sehr deutlichen Verbesserungen im Gesamtüberleben und im PFS. Trotz längerer Therapiedauer blieb die gesundheitsbezogene Lebensqualität der mit Sacituzumab behandelten Patientinnen länger und besser erhalten als im Kontrollarm.

In der Endpunktkategorie Mortalität ist Folgendes wichtig. Erstmals konnte in diesem Patientenkollektiv ein statistisch signifikanter Vorteil beim Endpunkt Gesamtüberleben gezeigt werden. Im Kontrollarm, der zVT, lag das mediane Gesamtüberleben bei 6,7 Monaten, im Prüfarm, also Sacituzumab Govitecan, lag das mediane Gesamtüberleben bei 11,8 Monaten, und Sacituzumab führte zu einer fast 50-prozentigen Reduktion des Risikos, zu versterben.

Zur Endpunktkategorie Morbidität. Die Behandlung mit Sacituzumab zeigte eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens gegenüber der zVT. In diesem Zusammenhang ergaben sich signifikante Vorteile bei krankheitsassoziierten Symptomen wie Fatigue, Schmerzen und Dyspnoe.

Schließlich Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität. Hier berichten die mit Sacituzumab behandelten Patientinnen über eine im Vergleich zur zVT statistisch signifikant bessere körperliche Funktion, eine bessere Rollenfunktion, also die soziale Einbindung in Familien- und Freundeskreis, und schließlich eine Verbesserung der emotionalen Funktion, also eine erhöhte emotionale Stabilität.

Bei der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist Folgendes wichtig. Hier wurden sowohl negative als auch positive Effekte beobachtet, sodass für die Sicherheit und Verträglichkeit insgesamt weder ein Nutzen noch ein Schaden abgeleitet wird.

Die Studienergebnisse sind bisher wie folgt bewertet worden. Aufgrund der Ergebnisse der ASCENT-Studie und dem erheblichen therapeutischen Bedarf im Anwendungsgebiet wurde Sacituzumab in verschiedene Leitlinien aufgenommen. So nahm zum Beispiel die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie SG in ihre Leitlinien auf, ebenso die European Society for Medical Oncology, ESMO. Schließlich hat das National

Comprehensive Cancer Network Ende 2020/21 Sacituzumab Govitecan ebenfalls als bevorzugte Therapieoption in seine Leitlinien aufgenommen. Für dieses Verfahren am wichtigsten ist: Auf Basis der zuvor erläuterten Daten attestiert das IQWiG Sacituzumab Govitecan in seiner Nutzenbewertung einen erheblichen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das IQWiG hat für Sacituzumab damit erstmalig in einer onkologischen Indikation für eine gesamte Patientenpopulation einen erheblichen Zusatznutzen empfohlen.

Zusammenfassend möchten wir Folgendes sagen. Das triple-negative Mammakarzinom ist eine extrem schnell voranschreitende, unheilbare Krankheit, die häufig innerhalb von Monaten oder wenigen Jahren zum Tod führt und für die es keine therapeutische Option gab. Mit Sacituzumab Govitecan steht für diese Population nun eine hochwirksame Therapie zur Verfügung, und dies bei gleichzeitig signifikant besserer subjektiver Lebensqualität. Dementsprechend leiten wir aus den vorliegenden Ergebnissen für Sacituzumab Govitecan ebenso wie das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen ab. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mattern, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an Sie, aber auch an die Fachgesellschaften, weil sich Herr Professor Schmidt in seiner Stellungnahme mit dem Verzerrungspotenzial beschäftigt hat. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, Bezug nehmend auf die insoweit geäußerte Kritik des IQWiG, dass das Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie insbesondere für den Endpunkt Gesamtüberleben als niedrig angesehen werden kann. Mir wäre daran gelegen, dass Sie das ein bisschen weiter ausführen. Ich will ausdrücklich Bezug nehmen auf die Stellungnahme von Herrn Schmidt, der auch sagt: Wir sehen das Verzerrungspotenzial in der Form, wie es vom IQWiG adressiert worden ist, nicht.

Eine weitere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie tragen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme vor, dass die Wirkstoffe Capecitabin, Eribulin und Vinorelbine im Kontrollarm leitlinien- und zulassungskonform eingesetzt worden seien. Mir wäre daran gelegen, dass Sie in diesem Kontext, bezogen auf die Vorbehandlungen der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn, weitergehende Ausführungen machen.

Sie haben in Ihrer Einführung auf die ESMO hingewiesen. Die DGHO hat in ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass die empfohlene Nutzenbewertung des IQWiG mit einem erheblichen Zusatznutzen über dem Empfehlungsgrad in den ESMO-Guidelines liegt. Hier hat es Grad 4; Grad 5 ist der höchste Empfehlungsgrad.

Damit haben wir das Paket zusammen, über das wir sprechen sollten. Fangen wir mit dem Verzerrungspotenzial an und machen weiter mit den Wirkstoffen im Kontrollarm, leitlinien- und zulassungskonform. Dann können wir uns mit ESMO etc. beschäftigen. Wer macht das für den pU? – Frau Richter, bitte schön.

**Frau Richter (Gilead):** Unterschiede in den Anteilen an Patientinnen zwischen den Studienarmen, die keine Studienmedikation erhalten haben, sind in einem offenen Studiendesign durchaus zu erwarten, insbesondere in dieser Population. Wir haben uns diesbezüglich die demografischen und klinischen Charakteristika der Patientinnen, der ITT-Population und der Safety-Population genauer angeschaut. Diese sind soweit vergleichbar. Es haben sich keine Hinweise auf eine systematische Verzerrung zwischen diesen beiden Populationen ergeben. Es ist demnach davon auszugehen, dass das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial aufgrund der unterschiedlichen Anteile der Patientinnen mit erhaltener Studienmedikation nicht relevant erhöht ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön; kurz und knackig. – Herr Vervölgyi vom IQWiG.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Sie hatten ausgeführt, dass die Patientencharakteristika bei den Patientinnen vergleichbar wären. Das ist insofern nicht verwunderlich, weil Sie einerseits die ITT-Population und andererseits die Safety-Population miteinander vergleichen, wo in der

einen 80 oder fast 90 Prozent der anderen eingehen. Dass in der Mittelwertsbetrachtung gleiche Ergebnisse herauskommen, ist nicht verwunderlich. – So viel dazu.

Das Problem, das hier besteht – das hatten Sie auch gesagt –, ist wahrscheinlich in einer offenen Studie nicht gut zu vermeiden, nämlich dass Patientinnen sagen: Ich komme in den Kontrollarm, ich möchte diese Therapie nicht haben. Das ist ein Problem, das es gibt. Das bedingt aber – es kommt darauf an, wie man in der Auswertung damit umgeht –, dass Patientinnen gegebenenfalls gar nicht in die Auswertung eingehen. Das ist eine Verletzung des ITT-Prinzips. Daher rührt das hohe Verzerrungspotenzial, das wir bewertet haben.

Wir hatten in der Stellungnahme geschrieben, dass die Patientinnen für das Gesamtüberleben weiterbeobachtet worden sind. Es ist klar, wie Sie für die anderen Endpunkte damit umgegangen sind, nämlich dass die Patientinnen, die die Therapie nicht erhalten haben, auch nicht in die Auswertung eingegangen sind. Für das OS hatten Sie aber gesagt, dass sie weiterbeobachtet sein sollen.

Zu den Angaben zu den Beobachtungsdauern für das Gesamtüberleben. Die Minima der beiden Behandlungsgruppen liegen bei 0,3 und 0,9 Monaten. Das heißt, dass Patientinnen definitiv nicht weiterbeobachtet worden sind. Im Protokoll steht jedoch, dass sie alle vier Wochen beobachtet werden sollen. Eine Beobachtungsdauer von 0,3 Monaten passt nicht so richtig gut dazu.

Die Frage, die ich dazu hätte – das wäre wichtig für die Einschätzung –, ist, wie Sie mit den Patientinnen in der Auswertung tatsächlich umgegangen sind. Ich würde davon ausgehen, dass sie teilweise zu Tag 1 zensiert worden sind, weil sie nicht weiterbeobachtet worden sind. Dann ist die Frage, wie viele das sind. Es müssen nicht alle der 14,3 Prozent im Kontrollarm sein. Deswegen wäre die Frage, wie viele das tatsächlich sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Vervölgyi. – Bitte schön, der pharmazeutische Unternehmer sofort dazu.

**Frau Richter (Gilead):** Sofern es möglich war, wurden Patienten für das Gesamtüberleben eingeschlossen. Ich kann Ihnen leider die genaue Zahl nicht nennen. Das müsste ich detailliert nachschauen. Es kann sein, wie gesagt, dass sie direkt zu Studienbeginn zensiert wurden. Sofern Daten zum Gesamtüberleben vorlagen, wurden sie berücksichtigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller dazu.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. – Es war die Frage vom IQWiG, inwiefern es eine ITT-Auswertung für das Gesamtüberleben war. Sie hatten als pharmazeutischer Unternehmer in der Stellungnahme klargestellt, dass die OS-Analyse in der Intention-to-treat-Population durchgeführt wird, was das reguläre Vorgehen wäre. Jetzt war die Frage: Wie viele Patientinnen wurden möglicherweise gleich zensiert? Damit sind sie zwar formell in der ITT, de facto aber nicht. Das Problem war das offene Studiendesign – so hatten Sie das ausgeführt –, dass sich die Patientinnen im Komparatorarm zu 14,3 Prozent gegen eine Studienteilnahme entschieden haben, im Verumarm zu 3,6 Prozent. Es gibt unterschiedliche Arten, sich gegen eine Studienteilnahme zu entscheiden. Die eine ist, man lässt sich die Prüfmedikation nicht geben, zieht also die Einwilligung zur Studienteilnahme zurück. Oder haben sie die Einwilligung zur Datenweitergabe widerrufen? Es gibt die Möglichkeit, dass man randomisiert wird – so sollte, wenn es geht, das Vorgehen sein – und trotzdem weiterbeobachtet wird, auch wenn man die Studienmedikation nicht bekommt. Dann ist das sozusagen die Intention-to-treat-Population, wie sie sein sollte. Wissen Sie, wie viele der Patienten, die die Einwilligung zur Studienteilnahme zurückgezogen haben, für die ITT ausgewertet werden konnten, abgesehen davon, dass sie eine erste Beobachtung zu Studieneinschluss zu erwarten haben? Das ist meine erste Frage.

Was mir nicht so ganz klar wurde: In welchen Populationen wurden die Morbi- und QoL-Daten, also die Lebensqualitätsdaten, ausgewertet? Es sind deutlich weniger Patienten im Komparatorarm als bei der OS-Auswertung, also nicht in der Intention-to-treat-Population, nehme ich

an. Aber die Population war auch nicht identisch zur Safety-Population, die erst treated ausgewertet wurden. Vielleicht könnten Sie dazu noch ausführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Richter, Sie haben die Möglichkeit, für den pU zu antworten.

**Frau Richter (Gilead):** Ich kann Ihnen, wie eben schon gesagt, die genauen Zahlen zu den Anteilen nicht nennen. Das würden wir nachschauen und dann nachreichen. Zu diesem Punkt kann ich die Antwort im Detail nicht geben.

Die patientenberichteten Endpunkte und Lebensqualitätsdaten wurden für die Patienten ausgewertet, die auch behandelt wurden. Welche Unterschiede zu den Patienten mit unerwünschten Ereignissen aufgetreten sind, das würde ich noch nachschauen und nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Richter. – Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Selbstverständlich kann ich nicht die Daten benennen, die der pharmazeutische Unternehmer an dieser Stelle nicht benennen kann. Ich würde gerne etwas aus der Klinik sagen, nachdem ich viele Studien gemacht habe. Wie Herr Mattern schon sagte, sind die Frauen im Median vier Linien vorbehandelt. Diese Frauen sind verzweifelt. Sie versuchen um jeden Preis, an eine neue Substanz heranzukommen. Wenn sie nicht im Verumarm sind, ziehen sie in Deutschland weiter und versuchen, in Phase-I-, Phase-II- oder Phase-III-Studien hineinzukommen. Das bedeutet, dass sie im wahrsten Sinne des Wortes lost to follow-up sind. Da bekommen Sie keine Daten mehr, egal wie Sie denen hinterhertelefonieren. Selbst wenn sie noch leben – die Patienten sterben dann leider sehr schnell –, bekommen Sie auch von der Familie keine Antwort mehr, die rufen Sie auch nicht an, denn das verletzt die Familie; Sie wissen nicht, was da passiert ist. Das heißt, in dieser Situation an Daten heranzukommen, ist unfassbar schwierig und an einzelnen Stellen ethisch auch gar nicht möglich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Schmidt, Sie hatten sich zum Verzerrungspotenzial eingelassen. Vielleicht können Sie drei, vier Takte dazu sagen.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Im Prinzip sind die Argumente ähnlich, wie vom pU vorgebracht. Auch ich kann die Zahlen nicht nennen. Daneben muss man sagen: Bei einer Open-Label-Studie, die so deutlich unterschiedliche Ergebnisse hat, wird sich ein Verzerrungspotenzial mit Sicherheit nicht auf 0 reduzieren lassen. In jeder der 20 Stellungnahmen, die ich übersehe, wird das vom IQWiG aufgeführt. Ehrlicherweise können wir von der DGGG das in der Gesamtsituation nicht immer guten Gewissens komplett nachvollziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schmidt. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Kritikpunkte? – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage an die Kliniker. Ich wiederhole kurz, was die DGHO in der Stellungnahme gesagt hat, weil das den anderen nicht vorliegt. Sie haben der zVT-Festlegung nur teilweise zugestimmt. Sie stelle zwar den bisherigen Standard dar, allerdings aktuell nur noch für die Patienten, die keine zielgerichteten Therapien bekommen können, also Immuncheckpointinhibitoren – das sind Atezolizumab und Pembrolizumab –, allerdings nur zugelassen für unterschiedliche Expressionslevel von PD-L1 und PARP-Inhibitoren. Sie haben wieder auf die Relevanz von Platinderivaten hingewiesen analog zu früheren Linien. Die Checkpointinhibitoren wurden in Zulassungsstudien in früheren Therapielinien als der, in der wir uns jetzt befinden, untersucht, auch gegen Taxane bzw. auch gegen platinbasierte Chemotherapien. Wie sehen Sie den Stellenwert der Checkpointinhibitoren in dieser späten Linie? Könnten Sie noch zum Stellenwert des Off-Label-Einsatzes von Platin speziell in dieser späten Linie ausführen? Nach meiner Kenntnis sind die Empfehlungen für Platin eher für einen frühen Einsatz. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Müller. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich das kurz aufklären. Ja, wir hatten darauf hingewiesen, dass das wirklich ein extrem schwieriges Kollektiv ist. Ich betone noch einmal – Herr Schmidt hat schon darauf hingewiesen –: In dieser Studie liegt die Remissionsrate im Kontrollarm bei unter 5 Prozent und das mediane progressionsfreie Überleben zum Zeitpunkt der Studie bei 1,5 Monaten. Wir haben auch in diesen Anhörungen ganz selten, dass der Vergleichsarm so dramatisch schlecht läuft. Das ist aber die sehr fortgeschrittene Linie. In unserer Stellungnahme haben wir noch einmal darauf hingewiesen, dass es an verschiedenen Fronten innerhalb der Entität des triple-negativen Mammakarzinoms kleine Fortschritte gibt. Das ändert nichts an unserer Einschätzung, dass es durch die neue Substanz einen Vorteil gibt. Trotzdem werden die Voraussetzungen, unter denen die Frauen in Zukunft in diese Therapielinie hineinkommen, etwas unterschiedlich sein. Aber wir wissen natürlich, dass auch PARP-Inhibitoren keine langfristige Überlebenschance bieten. Es gibt eine kleine Gruppe von Frauen – das haben frühere Anhörungen gezeigt –, die über PD-L1, also Immuncheckpointinhibitoren, ein Plateau erreichen. Aber auch das ist ein niedriges Plateau. Das heißt, die Mehrzahl der Frauen, die die Chance haben, aufgrund einer hohen PD-L1-Expression eine von diesen Substanzen zu bekommen, werden langfristig nicht in Remission bleiben und qualifizieren sich für diese Therapie.

Kann ich noch Ihre Eingangsfrage, Herr Hecken, bezüglich der leichten Diskrepanz zur ESMO-Bewertung beantworten? Oder wollen Sie zuerst die Frage von Frau Müller zu Ende diskutieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das können Sie sofort anschließen. Ich denke, das passt an dieser Stelle ganz gut.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der Punkt der ESMO-Bewertung ist, dass sie nach unserer Meinung einen etwas klinischeren Aspekt hat als die IQWiG-Methodik. Die IQWiG-Methodik hat als Endpunkt wesentlich dominierend immer noch das Overall Survival. Aus unserer Sicht patientenrelevante Endpunkte wie progressionsfreies Überleben kommen dort nicht mit hinein. In der ESMO-Skala ist das enthalten. Aber die ESMO-Skala macht eine Differenzierung nach dem absoluten Gewinn, nicht nur nach dem relativen Gewinn, dem Hazard Ratio, das heißt: Um wie viel leben Patientinnen mit dieser Therapie länger, und um wie viel länger ist das progressionsfreie Überleben? Da ist es trotz der beeindruckenden Ergebnisse so, dass es nach einer längeren Zeit kein Plateau gibt, soweit man das beobachten kann. Eine im Median verlängerte Überlebenszeit um fünf oder sechs Monate ist etwas. Es ist trotzdem nur dieser Unterschied da. Wenn man das einrechnet, bekommt man auf der ESMO-Skala einen geringeren Gesamtnutzen, „nur“ eine 4 statt einer 5. Das kann man im Gesamtkonzept mit anderen Substanzen, die von Ihnen mit „erheblich“ bewertet wurden, vielleicht ganz gut nachvollziehen oder sogar rechtfertigen. Noch einmal: Das ändert nichts daran, dass es einen hohen unmet medical need gibt und dass Sie den auch sehen. Aber durch die Vortherapien sind die Voraussetzungen unterschiedlich. Das spricht jedoch nicht gegen die Substanz.

Ein Punkt, den ich vielleicht noch erwähnen sollte, ist: Das ist für uns Kliniker – das sage ich für die medizinischen Onkologen – kein komplett neues Terrain. Irinotecan ist 1996 zum ersten Mal zugelassen worden. Das ist die Grundsubstanz SN-38. Wir kennen das vom kolorektalen Karzinom. Beim kolorektalen Karzinom haben wir in den ersten Jahren differenziert – da war Herr Arnold, der in der vorherigen Anhörung anwesend war, schon beteiligt – und ein Schema aufgestellt, wie wir mit der Diarrhö kurzfristig gut arbeiten können. Wir haben festgestellt, dass man bis zu 14 Imodium-Kapseln nehmen darf und dass man die Neutropenie engmaschig überwachen muss, damit es nicht in der Kombination von Diarrhö und Neutropenie kritische Komplikationen gibt. Alle diese Weisheit ist in das Management der jetzigen Substanz hineingegangen. Dass es jetzt so phantastisch wirkt, hängt im Wesentlichen damit zusammen, dass durch den stabilen Linker an den Antikörper diese Substanz jetzt bei diesen Patientinnen eingesetzt werden kann. Trotzdem – das haben wir an den Nebenwirkungen gesehen – ist es kurzfristig eine potenziell belastende Nebenwirkung mit Diarrhö und Neutropenie, die aber sorgfältig gemanagt werden muss. Das muss man noch berücksichtigen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bis 14 Imodium geht?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Bei Irinotecan, ohne dass es einen Darmstillstand gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist praktische Lebenshilfe. – Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Zur Frage von Frau Müller. Checkpointinhibitoren in den späteren Linien sind nicht sehr wirkungsvoll. Deswegen würden wir es nur in der Erstlinie machen und auch da leider nur bei den Patientinnen – 40 Prozent –, die PD-L1-positiv sind.

Von der klinischen Perspektive – es wurde schon herausgearbeitet –: Vier Linien vorbehandelt macht ein PFS von 1,5 Monaten. Das heißt, sie sind beim ersten Restaging herausgefallen. Wenn ich solche vorbehandelten Patientinnen gesehen habe, dann hat meine Aufklärung immer Best Supportive Care umfasst. Die Bewertung ist deshalb so berechtigt, weil hier mit Effektivität und nicht nur mit Toxizität etwas herauszuholen ist. Die Monotherapien, die in eins, zwei, drei, vier Linien vorher gelaufen sind, werden zunehmend immer schlechter. Man macht es eigentlich nur für die Psychologie der Patientin, der Familie und auch des Doktors, dass man hier überhaupt etwas anbietet. Denn man weiß, dass das nichts mehr bringt. – Das nur so als Kommentar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Vielen Dank. – Aus meiner Sicht ist das absolut richtig. Wir müssen uns immer wieder vor Augen führen: Das sind Patientinnen, die mit der schlechtest möglichen Tumorbilologie geschlagen sind, die schon einige Therapielinien im Vorfeld gehabt haben. Es ist genau so, wie es eben angesprochen worden ist. An dieser Stelle sollte man ehrlich sein, und wir diktieren das in das Tumorboard hinein, wenn man über Patientinnen in der vierten Linie spricht: Alternativ muss eine optimal symptomkontrollierende Therapie mit der Patientin besprochen werden. Vor diesem Hintergrund muss man das wirklich sagen: Auch wenn der Gewinn in absoluten Zahlen nicht so beeindruckend ist, wie das der Hazard Ratio suggeriert, ist das in der Praxis für die Patientinnen ein enormer Schritt nach vorne. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine letzte Frage an die Fachgesellschaften. In dieser späten Linie haben sich in mehreren Lebensqualitätsdomänen Vorteile gezeigt. Das unterscheidet das von anderen Bewertungen, die wir in diesem Anwendungsgebiet hatten. Wie würden Sie das aus klinischer Erfahrung einschätzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt sind alle angesprochen, Herr Schmidt, Herr Wörmann, Frau Lüftner. – Ladys last.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Das ist ein absolut positiver Punkt, für mich in gewisser Weise ein überraschender Punkt gewesen. Auf der anderen Seite ist es ein beruhigender Punkt, dass bei diesen größtenteils ausgedehnt vorbehandelten Patienten die Lebensqualität durch die rechte Therapie zumindest für eine gewisse Zeit klar gebessert werden kann. Natürlich wissen wir alle, es ist im Wortsinne eine palliative Behandlungssituation. Da spielt die Lebensqualität eine zentrale Rolle, dass man nicht nur auf ein paar Monate Lebenszeitverlängerung schaut, sondern vor allen Dingen auf die Lebensqualität. In diesem Kontext fand ich persönlich die Daten aus der Studie sehr überzeugend. – Danke sehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das ist fast schon der Übergang zur nächsten Anhörung. Wir haben öfter diskutiert, warum sich zum Beispiel bei den CDK-4/6-Inhibitoren die Lebensqualität nicht ändert, sondern gleich bleibt. Unser Argument war, dass viele von den Patientinnen

zu diesem Zeitpunkt ganz klare Metastasen, aber fast asymptomatische Metastasen hatten, zum Beispiel Lungenherd oder Leberherde, die eindeutig Metastasen sind, aber die Patientin subjektiv nicht belasten. Das ist nicht mehr in der vierten Linie des triple-negativen Mammakarzinoms der Fall. Die Patientinnen kommen hochsymptomatisch. Deswegen war mein Punkt eben noch einmal wichtig. Es ist kein nebenwirkungsfreies Präparat. Aber in der Abwägung ist die Symptomlinderung für die Patienten trotzdem ein höherer Gewinn an Lebensqualität als die für kurze Zeit zu ertragenden Nebenwirkungen. Ich glaube, es hängt wesentlich am Stadium der Erkrankung.

Ganz wichtig, Herr Hecken, ist die für unsere Fachgesellschaft intern bedeutsame Terminologie: Frau Lüftner läuft nicht unter „Ladys last“, sondern sie hat das letzte Wort.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor, bitte geben Sie uns die Ehre des letzten Wortes.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich wollte genau das Gleiche sagen wie Herr Wörmann, aber ich hätte es nicht so schön formulieren können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das stelle ich jetzt in Abrede. Obwohl wir die sprachliche Eloquenz weder von Herrn Wörmann noch von Herrn Schmidt in irgendeiner Form schmälern können, sind Ihre Beiträge immer noch das Quäntchen eloquenter. – Herr Wörmann, haben wir jetzt die Fachgesellschaft wieder beruhigt? – Herr Schmidt ist tiefenentspannt. – Jetzt erhält der pharmazeutische Unternehmer das Wort zu einem Schlusswort. Herr Mattern, bitte.

**Herr Mattern (Gilead):** Vielen Dank für die gute Diskussion in die Runde, für die Fragen! Wir nehmen sie gerne auf. Wir werden die angefragten Daten so zeitnah wie möglich übermitteln. Ich denke, dass die Anhörung gezeigt hat, dass wir uns mit einem Indikationsgebiet befassen, in dem für die Menschen wenig Therapieoptionen zur Verfügung stehen und dass viele Frauen in dieser Situation verzweifelt sind. In der klinischen Praxis, aber auch in der Wissenschaft werden viele Vorteile für dieses Produkt gesehen. Wir sehen eine phantastische Wirkung, und – ich darf das zitieren – potenziell belastende Nebenwirkungen können durch ein gutes Management unter Kontrolle gebracht werden. Last, but not least ist die Lebensqualität der Menschen, die unter dieser Krankheit leiden, stark verbessert. Ich denke, das unterstreicht, dass ein erheblicher Zusatznutzen für dieses Produkt durchaus gerechtfertigt ist. – Vielen herzlichen Dank für Ihre Zeit und für die Diskussion!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank an den pharmazeutischen Unternehmer, herzlichen Dank auch an die Fragesteller, herzlichen Dank vor allem an die Experten Frau Lüftner, Herr Schmidt und Herr Wörmann, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben! Wir werden zu wägen haben, was hier diskutiert worden ist. Ich verabschiede mich von denjenigen, die nicht weiter bei uns bleiben.

Damit beenden wir diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11:41 Uhr