



# Mündliche Anhörung

gemäß 5 § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Ivosidenib (D-955)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. November 2023  
von 11:02 Uhr bis 11:53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Ezernieks  
Frau Dr. Wodtke  
Frau Dr. Klein  
Frau Riediger-Röhm

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

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

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)**:

Herr Prof. Dr. Bitzer

Angemeldeter Teilnehmender der **LMU München**:

Herr Prof. Dr. Heinemann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Taiho Oncology Europe**:

Herr Harlin  
Frau Hipp

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

Herr Dr. Wilken  
Herr Dr. Reisländer

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 11:02 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich zur zweiten Anhörung zu Ivosidenib, jetzt Cholangiokarzinom. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung der Fb-Med vom 16. Oktober 2023, zu der Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Servier Deutschland, als weiterer pharmazeutischer Unternehmer Taiho Oncology Europe, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft in einer gemeinsamen Stellungnahme. Wir haben eine Einzelstellungnahme von Herrn Professor Dr. Heinemann. Als Verband hat der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss auch jetzt wieder die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Für Servier müssten anwesend sein Herr Dr. Ezernieks, Frau Dr. Wodtke, Frau Dr. Klein und Frau Riediger-Röhm, für die DGHO Herr Professor Dr. Arnold und Herr Professor Dr. Wörmann, für die DGVS Herr Professor Dr. Bitzer, für die LMU München Herr Professor Dr. Heinemann, für Taiho Oncology Herr Harlin und Frau Hipp, für den BPI Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Reisländer und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für den pU? – Herr Ezernieks, bitte.

**Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Rahmen dieser zweiten Anhörung zur Nutzbewertung des Wirkstoffs Ivosidenib, nun beim lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Cholangiokarzinom, kurz CCA, Stellung nehmen zu dürfen. Kurz zum Team: Frau Dr. Anke Klein als Leiterin Medical Affairs ist für medizinische Fragen zuständig, Frau Dr. Ursula Wodtke aus Sicht der Zulasserin, und Frau Riediger-Röhm ist für das Dossier federführend zuständig gewesen. Mein Name ist Juris Ezernieks, ich leite die Abteilung Markzugang bei Servier.

In meinen einleitenden Worten möchte ich gerne auf drei Punkte eingehen: Erstens. Die intensiv vorbehandelten Patienten finden sich sehr selten und sind schwerstkrank. Zweitens, die in der Zulassungsstudie gezeigten Vorteile im Gesamtüberleben und drittens die vom G-BA kritisierte Crossover-Korrektur im Gesamtüberleben. Zum ersten: Gallengangkarzinome sind eine sehr seltene Tumorentität, die weniger als drei von 100.000 Menschen in Europa betreffen. Das entspricht weniger als einem Prozent der malignen Tumoren. Die Prognose des CCA ist insgesamt bereits sehr ungünstig. Im vorliegenden Anwendungsgebiet spricht man vom metastasierten Gallengangkarzinom, das nach mindestens einer systemischen Therapie fortgeschritten ist. Es gibt für diese Patienten keine Heilungschancen und die Therapie ist palliativ. Die Überlebensprognose beträgt im Schnitt nur noch wenige Monate und das Ziel einer Therapie ist es somit, die Überlebenszeit zu verlängern, die tumorbedingten Symptome zu lindern und dadurch das Allgemeinbefinden und die Lebensqualität des Patienten zu verbessern. Es gibt bis heute für die IDH-1-mutierten Patienten keinen anerkannten wirksamen Therapiestandard. Der Bedarf für neue Behandlungsoptionen ist nach wie vor sehr hoch.

Zum zweiten Punkt: Ivosidenibs Zulassungsstudie ClarIHDy ist die erste Studie, die bei Patienten mit metastasiertem und fortgeschrittenem CCA mit einer IDH-1-Mutation einen eindeutigen Vorteil im Gesamtüberleben zeigen konnte. Die Behandlung mit Ivosidenib führt gegenüber Best Supportive Care nach Adjustierung für den Behandlungswechsel zu einer signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung der adjustierten medianen

Überlebenszeiten von 10,3 Monaten im Vergleich zu 5,9 Monaten im Placebo + BSC-Arm. Zudem waren im Ivosidenib-Arm nach einem Jahr noch 42 Prozent aller Patienten am Leben, im adjustierten Vergleichsarm waren es lediglich 22 Prozent. Darüber hinaus konnte bei weit über der Hälfte der Patienten eine Stabilisierung der Erkrankung erreicht werden. Zudem bestätigt die beeindruckende Verlängerung des progressionsfreien Überlebens mit einer Hazard Ratio von 0,37 die hohe Wirksamkeit der Therapie. Damit stellt Ivosidenib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für diese Patienten dar. Anders als der G-BA erachten wir die für die Auswertung verwendete Adjustierungsmethodik für die Behandlungswechsler - englisch: Crossover - für höchst relevant.

Damit komme ich zum dritten Punkt: In der ClarIHDy-Studie wurde bewusst ein patientenzentriertes Studiendesign gewählt. Dies ermöglichte, dass Patienten aus dem BSC-Arm bei einem Progress der Erkrankung zu einer Behandlung mit Ivosidenib wechseln konnten. Da all diese Patienten trotz einer wirksamen Behandlung mit Ivosidenib nach Progress zum BSC-Arm der Studie gezählt wurden, ist es selbsterklärend, dass hier eine Verzerrung zu Ungunsten Ivosidenibs erzeugt wird. Über 70 Prozent der Patienten des BSC-Arms nahmen diesen Behandlungswechsel in Anspruch, und deshalb müssen die Ergebnisse des Gesamtüberlebens um die Verzerrung korrigiert werden. Die hierbei verwendete RPSFT-Methode entspricht dabei den wissenschaftlich anerkannten Standards.

Die Entscheidung, den Patienten diese Chance nicht zu verwehren, erfolgte bewusst in Absprache mit Patientenorganisationen. Wir leiten damit die Forderung ab, nach entsprechender Adjustierung das Gesamtüberleben zu berücksichtigen und die statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens anzuerkennen. In der Gesamtschau bringt Ivosidenib als einzige zielgerichtete Therapieoption für diese intensiv vorbehandelten und schwerstkranken Patienten einen Vorteil im Gesamtüberleben bei einem gut tolerier- und kontrollierbaren Sicherheitsprofil. In Summe leiten wir daraus einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab. Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit, wir freuen uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Einführung. Die erste Frage knüpft an das Studiendesign und die Möglichkeit eines Crossovers an. Sie haben ausgeführt, dass diese Entscheidung bezogen auf das konkrete Design nach Gesprächen mit Patientenorganisationen und anderen getroffen worden wäre. Im EPAR wird ausgeführt, dass das CHMP im Rahmen eines scientific advice geraten hat, ein aktiv kontrolliertes Design ohne Crossover und mit OS als primärem Endpunkt jedenfalls einmal sorgfältig zu prüfen. Sie führen dazu in Ihrer Stellungnahme aus, dass das OS als primärer Endpunkt aufgrund der Seltenheit der Erkrankung zu einer unverhältnismäßig langen Rekrutierungs- und Studiendauer geführt hätte. Vielleicht können Sie dazu noch zwei, drei ergänzende Ausführungen machen, damit wir das auch im Wortprotokoll stehen haben.

**Frau Dr. Wodtke (Servier Deutschland):** Der Hauptgrund, PFS als primären Endpunkt zu wählen, lag in der Patientenzentriertheit des Designs. Es wurde überlegt, OS oder PFS zu wählen, und nach Rücksprache mit Patientenorganisationen haben wir uns für das PFS entschieden, um die Möglichkeit zum Crossover zu bieten, was beim OS nicht gegangen wäre. Zusätzlich geht die Rekrutierung schneller, weil beim OS als primärem Endpunkt immer eine größere Patientenpopulation nötig wäre und damit eine längere Rekrutierungszeit verbunden ist. Aber das Hauptargument für uns war, dass durch die Patientenzentrierung des Designs die Möglichkeit bestand, auf eine wirksame Therapie zu wechseln, die von 70 Prozent der Patienten wahrgenommen wurde, was wiederum den Mangel an Therapieoptionen zeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wodtke. – Daran anschließend eine zweite Frage an die Kliniker: Wie bewerten Sie den beobachteten Vorteil beim Endpunkt PFS

von medianen 1,3 Monaten aus klinischer Sicht? Was kann man dazu sagen? Wer möchte dazu von den Klinikern eine Einordnung vornehmen? – Herr Professor Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München):** Ich glaube, Herr Hecken, es ist unbestritten, dass gerade bei vorbehandelten Patienten mit gastrointestinalen Tumoren die Mediane nicht so relevant sind wie die Hazard Ratios. Ich glaube, das muss man zunächst einmal ganz klar festhalten. Die Hazard Ratio von 0,37 mit einem p-Wert von kleiner 0,0001 ist für uns Kliniker höchst relevant. Dagegen steht sozusagen der Unterschied im Median 2,7 gegen 1,4 Monate sicherlich zurück. Das muss man akzeptieren, aber das ist auch nicht anders erwartet gewesen. Wir betrachten hier also eher den späteren Teil der Überlebenskurve.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben am Anfang auch die Hand gehoben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wollte mich nur melden, weil die Kollegen so zurückhaltend waren. Bei den Stellungnahmeverfahren waren sie viel intensiver dabei. Ich glaube, der Punkt ist, sie machen es richtig, dass der Median nicht sehr groß ist. Die wichtigeren Punkte für uns sind, dass die Remissionsrate deutlich höher ist und dass es auch in Parametern der Patient-Reported Outcomes Vorteile gibt zugunsten des Ivosidenib-Arms. Das ist, glaube ich, der Grund.

Noch einmal zurück zu Ihrer ersten Frage, warum Switching notwendig ist: Crossover ist ja nicht ganz formal. Ich glaube, es ist schwierig, den Patienten das Switching bei solchen erlebten Vorteilen vorzuenthalten. Es gibt sicher methodisch viele Diskussionen, ob das das richtige Modell ist. Bei uns wurde diskutiert, ob es komplett richtig eingesetzt wurde, was vielleicht etwas für eine spätere Diskussion ist. Aber bei solchen End-of-life-Situationen, in denen die Lebenszeit sehr kurz ist, glaube ich, kommen wir nicht drum herum. Wenn wir bei uns in unserem Versorgungskontext solche Studien durchführen wollen, wo die Patienten korrekt über alles aufgeklärt werden müssen, ist es, glaube ich, schwierig, ihnen das vorzuenthalten. Deshalb gibt es diese Begeisterung bei uns, wie Herr Heinemann es ausgedrückt hat. Es ist ein erheblicher Schritt nach vorne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Ich habe jetzt Frau Klein vom pharmazeutischen Unternehmer, denn Frau Teupen von der PatV.

**Frau Dr. Klein (Servier Deutschland):** Ich möchte gerne ergänzen, dass das therapeutische Ziel von Ivosidenib das Erreichen einer stabilen Erkrankung aufgrund des Wirkmechanismus und der Differenzierung der Tumorzellen ist. Die Daten zum ersten Datenschnitt vom PFS in der Krankheitskontrollrate sind sehr relevant für die Patienten, zum Beispiel eine Krankheitskontrollrate von über 50 Prozent. Das heißt, diesen Daten kommt eine große Bedeutung zu, und sie sind auch für die Patienten von großer Relevanz. Bedeutsam ist logischerweise die Konsequenz daraus und das ist das Overall Survival.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Klein. – Ich habe jetzt Frau Teupen, Frau Pitura und Herrn Sievers. Frau Teupen, PatV, bitte.

**Frau Teupen:** Wir haben keine Daten zur Symptomatik bzw. Lebensqualität aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten ausgewertet. Vielleicht kann der Hersteller dazu etwas sagen, wie die Daten aussehen und wie hoch die Quoten genau waren. Zur Frage des Crossovers oder Switches: Dazu würden wir uns noch einmal mit unseren inländischen Patientenorganisationen austauschen. Wir kennen das Paper nicht. – Das vielleicht als erste Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – pU?

**Frau Dr. Klein (Servier Deutschland):** Die Lebensqualitätsdaten wurden in der Studie erhoben. Wir haben sie vollständig dargestellt. Daraus ist zu erkennen, dass zumindest bei den Patienten, die geantwortet haben, die Lebensqualität vollumfänglich erhalten bleibt. Wir wissen, dass die Rücklaufquoten nicht dem entsprechen, was der G-BA anerkennt, aber

aus unserer Sicht bestätigt sich hier dennoch das Gesamtbild, dass Tibsovo im Indikationsgebiet eine gute, verträgliche und effektive Therapie darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Klein. – Frau Teupen, Nachfrage.

**Frau Teupen:** Nein, das ist, glaube ich, okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann Frau Pitura, KBV.

**Frau Pitura:** Meine Frage betrifft das gleiche Thema und richtet sich an das pharmazeutische Unternehmen. Bei den patientenberichteten Endpunkten zeigte sich die statistisch signifikante Verbesserung bei den Skalen psychische Funktion, kognitive Funktion und emotionale Funktion. Die Ergebnisse sind wegen dieser geringen Rücklaufquoten nicht in der Nutzenbewertung dargestellt und nicht für die Bewertung berücksichtigt worden. Im Dossier haben Sie festgestellt, dass sich bei den PROs insgesamt kein Beleg für einen höheren oder geringeren Nutzen zeigt, wie das eben auch in Ihrer Aussage klang. Ich wollte trotzdem noch mal genauer nachfragen. Können Sie bitte sagen, wie hoch die Rücklaufquoten bei den Endpunkten waren, bei denen sich die statistisch signifikanten Unterschiede zeigen? Inwiefern lassen sich hier trotz dieser geringen Rücklaufquoten vielleicht doch Schlüsse aus den Analysen ziehen? Es handelt sich beim metastasierten Cholangiokarzinom um eine besonders aggressive Erkrankung. Insbesondere bei den Patienten, die auf die Standardchemotherapie versagt haben, sind die Überlebenszeiten sehr kurz. Wie hoch waren die Rücklaufquoten bei den Endpunkten, bei denen sich Vorteile zeigten, und welche Schlüsse lassen sich daraus ziehen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Pitura. – Frau Riediger-Röhm.

**Frau Riediger-Röhm (Servier Deutschland):** Ich würde Ihre Frage gern hinten anstellen. Solange die Rücklaufquoten herausgesucht werden, machen wir mit der nächsten Frage weiter.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann werden die Daten herausgesucht. Haben Sie eine weitere Frage, Frau Pitura?

**Frau Pitura:** Ja, ich habe noch eine andere Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Frau Pitura:** Ich würde gern das pharmazeutische Unternehmen bitten, auszuführen, was der Hintergrund war, warum in der vorliegenden Studie kein aktiver Komparator wie beispielsweise FOLFOX eingesetzt wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Klein.

**Frau Dr. Klein (Servier Deutschland):** Das angesprochene FOLFOX-Regime ist im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die DGHO Leitlinien definieren die Daten dieses Regimes, also aus der ABC-06-Studie, als nicht übertragbar auf den deutschen Behandlungsalltag. Daher sehen wir BSC als Vergleichsarm als adäquate Vergleichstherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Pitura.

**Frau Pitura:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Haben wir jetzt die Zahlen zu Frage 1, oder schieben wir sie noch weiter?

**Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland):** Wir müssen es noch etwas weiterschieben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann ist jetzt Herr Sievers vom GKV-SV an der Reihe.

**Herr Sievers:** Anknüpfend an Frau Pituras Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie den Komparator ein? Für die Zweitlinientherapie gibt es von der DGHO eine klare Empfehlung,

dass es sich bei FOLFOX um den Standard handelt. Vielleicht von klinischer Seite noch einmal eine Einschätzung dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Professor Arnold.

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Das ist sicher ein überlegenswerter Punkt. Auf der anderen Seite ist dem zu entgegnen, dass wir für einen möglichen Vergleich mit FOLFOX nicht wissen, wie die Patientengruppe mit der entsprechenden Mutation unter einer FOLFOX-Therapie laufen würde. Wenn wir die Gesamtgruppe aller mit FOLFOX behandelten Patienten anschauen, müssen wir sehen, dass der Wirkungsgrad von FOLFOX doch erheblich geringer als das ist, was man hier sieht, selbst wenn man den Vergleichsarm mit Placebo zugrunde legt. Bei der zitierten ABC-06-Studie ist das mediane Überleben 6,2 Monate. Da sind wir hier im progressionsfreien Überleben sozusagen schon darüber, sodass ich bei diesem etwas holprigen indirekten Vergleich nicht glauben würde, dass wir mit FOLFOX sehr viel Land gewinnen würden. Aber die Frage ist in der Tat berechtigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Arnold. – Herr Professor Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München):** Ich kann Herrn Arnold nur zustimmen. Wichtig ist aber auch, dass die Firstlinetherapie eine platinbasierte Therapie ist. Das heißt, der Standard wäre heutzutage entsprechend der ABC-02-Studie Gemcitabin plus Cisplatin und im Zusatz heutzutage dann Durvalumab. Das bedeutet, dass Patienten, die eine platinbasierte Therapie nicht tolerieren, erneut mit einer platinbasierten Substanz exponiert werden. Das kann man machen, ist aber im Einzelfall ein Problem. Wenn die Patienten auf Platin resistent oder auf diese Behandlung refraktär sind, dann eine erneute platinbasierte Therapie einzusetzen, ist gleichfalls diskutabel. Insofern erscheint mir zwar die Möglichkeit, FOLFOX gerade nach Gemcitabin einzusetzen, aber nach Gemcitabin plus Cisplatin bin ich der Meinung, dass ich das zumindest im Alltag nicht tun würde. Weitere Alternativen gibt es natürlich, FOLFIRI oder nanoliposomales Irinotecan plus 5-FU. Aber diese Substanzen sind noch weniger zugelassen und allenfalls durch kleine Studien in ihrer Wirksamkeit belegt. Das spiegelt die Orphan-Situation beim Gallenwegkarzinom wider, bei dem wir keine zugelassenen Medikamente haben. In diesem Aspekt muss ich sagen, ist die Wahl des Placebos in diesem Punkt korrekt gewesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt Herr Professor Bitzer, bitte.

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Ich wollte kurz ergänzen, dass die FOLFOX-Gruppe eine heterogene Gruppe von Patienten darstellt. Es ist zwar eine seltene Erkrankung, aber doch mit sehr unterschiedlichen Krankheitseigenschaften. Wir wissen, dass beim Cholangiokarzinom eine ganze Reihe von Patienten unterschiedliche molekulare Muster aufweisen und für die Patienten mit IDH1-Mutation einen guten Komparator zu finden, ist schwierig. Der direkte Vergleich mit FOLFOX, bei dem wir keine Stratifizierung nach unterschiedlichen molekularen Veränderungen haben, ist ein schwieriger Vergleich, sodass aus meiner Sicht insgesamt – und da kann ich mich meinen Vorrednern anschließen – der Vergleich mit Placebo sinnvoll ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bitzer. – Frau Müller hat eine Nachfrage dazu, dann würde ich wieder zu Herrn Sievers zurückgehen. Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ein Großteil ist schon beantwortet worden. Es wurde jetzt mehr herausgearbeitet. Ich habe es so mitgenommen, dass aufgrund der inzwischen primär empfohlenen Kombitherapie mit Platin in der Firstline, FOLFOX, wo es noch am ehesten Daten gibt, nicht mehr eine so hohe Relevanz hat und für die anderen beiden die Datenlage noch geringer ist. Ihre Empfehlungen sind ja auch so. Sie empfehlen, wenn eine molekular stratifizierte Therapie möglich ist – und das ist hier möglich –, eine entsprechende zielgerichtete Therapie. Die anderen haben keine vergleichenden Daten, die empfohlen werden, was, wenn ich das richtig verstehe, etwas über den Stellenwert von FOLFOX oder

FOLFIRI ausdrückt. Ich habe das so verstanden, dass Sie den wirklich nur da sehen, wo man keine zielgerichtete Therapie machen kann. Wenn Sie das vielleicht noch einmal so sagen, weil wir hier eine Mutation haben, und natürlich sagen wir, was machen wir vorher. Die anderen zielgerichteten Therapien werden aufgrund sehr viel dünnerer Datenlage als hier empfohlen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Wörmann, Herrn Bitzer und Herrn Heinemann. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Um es deutlich zu machen: Der Algorithmus, den wir dazu haben, ist relativ differenziert – einmal etwas verkürzt dargestellt. FOLFOX ist eine der Optionen, die aufgeführt werden. Eine Alternative wären alleine Fluoropyrimidine und ganz wichtig: der Allgemeinzustand der Patienten. Wie Herr Heinemann eben dargestellt hat, würden wir bei Patienten mit dieser Erkrankung, die im Allgemeinzustand reduziert und möglicherweise mit einem Platinpräparat vorbehandelt sind, nicht auf die Idee kommen, noch FOLFOX als Therapieoption einzuschreiben. So ist es aber auch, glaube ich, sehr sorgfältig dargestellt. Wie Sie selbst ausgeführt haben, die primäre Stratifikation im Moment, ob eine molekular gezielte Therapie möglich ist oder nicht, geht für die Patienten deutlich besser einzunehmen und ist regelhaft besser verträglich.

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

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Ich möchte noch kurz aus der Sichtweise der Leitlinie ergänzen, dass wir hier im Algorithmus nach Versagen der Erstlinientherapie eine Berücksichtigung der molekularen Muster für die Planung der Zweitlinie vorschlagen, und da ist FOLFOX im Prinzip eine Möglichkeit für die Patienten, die keine molekulare Stratifizierung haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Bitzer. – Herr Professor Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München):** Entsprechend dem, was Herr Wörmann gerade gesagt hat, ist es für uns Kliniker völlig klar, dass wir in der Zweitlinientherapie heutzutage ganz klar primär nach den molekularen Mustern vorgehen. Das heißt, IDH1-Mutation, FGFR2, HER2-Überexpression oder Amplifikation. Das ist der Weg, wie entschieden wird, und dann gehen wir erst wieder zur Chemotherapie zurück.

Ich will noch einen Satz dazu sagen, Herr Hecken. Ich glaube, das ist das, was momentan nicht so richtig wahrgenommen wird. Die Option, auf eine molekular gezielte Therapie zu gehen, bedeutet für uns, ich sage einmal – in Anführungsstrichen – „chemotherapiefreie Zeit“. Der G-BA hat in seiner Stellungnahme argumentiert, gerade das PFS sei nicht im Bezug zu Symptomen des Patienten zu sehen. Das stimmt auch für die Chemotherapie. Wenn ich es aber einmal von der anderen Seite sehe, dann kann ich auch argumentieren, ein Patient, der eine molekular gezielte Therapie bekommt, die vergleichbar gut verträglich ist wie Ivosidenib – – Auch das hat Nebenwirkungen. Aber wenn Sie die drei, vier Nebenwirkungen anschauen, sehen Sie, dass es relativ gut verträglich ist. Da kann man schon sagen, hier besteht ein Bezug zu Symptomen, weil der Patient im Grunde die Nebenwirkungen, die Symptome einer Chemotherapie in dieser Phase nicht hat. Ich glaube, das zu verstehen und zu berücksichtigen, ist hochrelevant und in meinen Augen der Grund dafür, warum eine derart große Zahl der Patienten im Placeboarm direkt nach „Versagen des Placebos“ zu Ivosidenib gewechselt ist. Ich würde, glaube ich, ganz stark in den Vordergrund stellen, dass das PFS mit einer molekular gezielten Therapie anders zu bewerten ist als unter einer Chemotherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Heinemann. – Jetzt zurück zu Herrn Sievers. Sie hatten das Fragerecht. Ist Ihre Frage beantwortet? Haben Sie weitere Fragen?



**Herr Sievers:** Bezüglich des Komparators ist es beantwortet. Ich hätte noch eine Frage zur Effektmodifikation an die Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Sievers:** Es gab eine Effektmodifikation für den ECOG-Status 0. Hier zeigte sich ein Vorteil. Beim ECOG-Status 1 lag kein statistisch signifikanter Effekt vor. An die Kliniker gerichtet: Gibt es aus Ihrer Sicht eine medizinische Rationale für diese Effektmodifikation? Wie ist sie einzuschätzen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Bitzer, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Entschuldigung, das war noch die Wortmeldung von vorhin, aber vielleicht eine kurze Erklärung: Für mich gibt es dafür keine Erklärung. Ich würde ECOG 0 und ECOG 1 aus klinischer Sicht an dieser Stelle nicht unterscheiden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Arnold.

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Das war im Prinzip meine Wortmeldung, die Herr Bitzer vorweggenommen hat. Ich finde es wahnsinnig schwer, bei Patienten zwischen ECOG-Status 0 und 1 in klinischer Sicht zuverlässig eine Trennlinie einzuziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München):** Man muss hier berücksichtigen, dass die Fallzahlen niedrig sind. Angesichts der vorliegenden Fallzahlen, die mir zur Verfügung stehen, halte ich es für sehr gewagt, hieraus Schlussfolgerungen zu ziehen. Ich würde dringlich davon abraten, sich hier aus dem Fenster zu lehnen und aus so einer sekundären Analyse Resultate herauslesen zu wollen. Das kennen wir aus vielen Interaktionen mit dem G-BA. Das halte ich nicht für sinnvoll.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Sievers?

**Herr Sievers:** Vielen Dank für die Einschätzung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt hatte ich noch Herrn Ezernieks. Ich nehme an, Sie haben die Zahlen gefunden, die Sie Frau Pitura noch schuldig sind. Frau Klein und Frau Rieckmann haben sich auch gemeldet. Aber zunächst Herr Ezernieks.

**Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland):** Ich übergebe an die Kollegin Riediger-Röhm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Bitte.

**Frau Riediger-Röhm (Servier Deutschland):** Die Rücklaufquoten habe ich mittlerweile gefunden. Zu Studienbeginn betragen diese im Ivosidenib-Arm über 90 Prozent. Im Placebo-Arm sind wir bei Studienbeginn bei 87 Prozent. Zu Zyklus 2, Tag 1 unterschreiten wir die 70-Prozent-Grenze und sind im Ivosidenib-Arm bei 54 Prozent und im Placebo-Plus-Best Supportive Care-Arm bei 40 Prozent. Danach nehmend die Rücklaufquoten weiterhin ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Pitura, okay?

**Frau Pitura:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar. – Frau Klein, Sie haben sich auch gemeldet.

**Frau Dr. Klein (Servier Deutschland):** Ich würde noch auf das andere Thema bezüglich ECOG-Status und den Vergleich ECOG 0 und ECOG 1 zurückkommen. Wir sehen im Overall Survival selbst ohne diese Adjustierung einen numerischen OS-Vorteil. Ich glaube, man muss immer im Hinterkopf behalten, dass 70 Prozent der Patienten im Nachhinein geswitcht sind. Da haben wir den numerischen Vorteil von 6,9 versus 5,4 Monaten. Adjustieren wir diese Daten, sinkt das mediane Overall Survival von 5,4 auf 3,9. Auch die Hazard Ratio ist mit 0,74 wesentlich besser. Ich finde, unterstützt werden diese Daten auf jeden Fall auch vom PFS. Wenn man sich die PFS-Werte in beiden ECOG-Gruppen anschaut, dann sind die durch die

Therapie mit Ivosidenib signifikant verbessert. Deshalb finden wir – und das ist auch so –, dass sich die Zulassung von Ivosidenib ohne Einschränkungen auf alle CCA-Patienten mit einer IDH1-Mutation bezieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Klein. – Jetzt Frau Rieckmann, bitte.

**Frau Rieckmann:** Da Sie es gerade herausgestellt haben, würden wir gerne kurz unsere Gründe dafür aufführen, warum wir die Ergebnisse aus dem adjustierten Modell, dem Rank Preserving Structure Failure Time Model, für nicht aussagekräftig halten. Ich habe dazu anschließend zwei Nachfragen. Im Wesentlichen gehen wir nicht davon aus, dass in diesem speziellen Kontext einer so schnell voranschreitenden onkologischen Erkrankung die Annahme des Common Treatment Effects plausibel ist. Der Common Treatment Effect geht davon aus, dass die Wirkung der Therapie unabhängig vom Zeitpunkt der Erkrankung ist, und zwar für alle Patienten. Das ist eine Annahme, die empirisch nicht zu belegen ist und uns hier, wie gesagt, auch nicht plausibel erscheint. Die Patientinnen und Patienten weisen alle zum Zeitpunkt des Crossovers eine weitere Krankheitsprogression auf. Sie befinden sich – und das hat auch die DGHO in ihrer Stellungnahme herausgestellt – in einem späteren Krankheitsstadium. Das heißt, dass hier die Wirkung der Therapie für alle Patientinnen und Patienten die gleiche ist wie in einem früheren Stadium, ist nicht zu belegen und hier für uns wenig plausibel.

Darüber hinaus zeigen die Daten, dass die Gruppe der Patientinnen und Patienten, die überhaupt in die Crossover-Phase eingehen, eine selektierte Stichprobe ist, nämlich diejenigen, die im Vergleich zu denjenigen, die nicht in die Crossover-Phase übergehen, anhand des ECOG-Status einen besseren Funktionsstatus aufweisen. Darüber hinaus möchte ich sagen, dass wir uns mit unserer Einschätzung im Einklang mit der EMA befinden, die die Ergebnisse dieses Modells zwar aufgeführt, aber auch kritisiert und nicht in die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit des Präparats einbezogen hat.

Letztlich möchten wir darauf hinweisen, dass im Ivosidenib-Behandlungsarm 39 Prozent der Patientinnen und Patienten eine Folgetherapie erhalten haben, davon der überwiegende Teil, nämlich 30 Prozent, eine Chemotherapie, während nur eine Person im Placebo-Arm nach dem ersten Progress eine andere Folgetherapie bekam. Herr Professor Heinemann hat das, glaube ich, gerade erklärt. Allerdings werden wir aufgrund dieses Designs nie erfahren, wie sich die Prognose dieser Gruppe unter einer anderen Therapie entwickelt hätte. Letztlich war auch die Rate der Patientinnen und Patienten im Crossover-Arm, die eine Folgetherapie bekommen hat, noch mal 15 Prozent niedriger. – Das vielleicht zu unseren Ausführungen.

Ich hätte, wenn ich darf, zwei Fragen an das Unternehmen, zum einen eine statistische zu dem Modell. Uns ist aufgefallen, dass in dem adjustierten Modell der p-Wert hochsignifikant ist. In der ITT-Analyse liegt er bei 0,18. Es ist eigentlich üblicherweise so, dass sich das Signifikanzniveau bei diesem RPSFT-Modell nicht ändert. Darauf weisen auch einige Methodenpapiere hin, unter anderem von der EMA. Die Stärke des Effekts ändert sich, aber nicht das Signifikanzniveau. Können Sie dazu noch einmal Stellung nehmen?

Des Weiteren haben Sie angeführt, dass das Gesamtüberleben der Crossover-Gruppe dem der Treatment-Gruppe der ursprünglichen nach Crossover ähnelt. Hierzu konnten wir im Dossier keine Abbildung finden, die die Überlebenskurve in der Crossover-Gruppe darstellt, auch keine Analyse, die das Überleben nach Behandlungswechsel aufzeigt. Vielleicht könnten Sie auch dazu noch ausführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Rieckmann. Wer möchte dazu vom pU etwas sagen? – Herr Ezernieks.

**Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland):** Bezüglich der methodischen Diskussion müssen wir leider sagen, haben wir jetzt nicht die Ressourcen da, aber ich denke, das ist sehr intensiv in unserer Stellungnahme dargebracht worden. Insofern haben wir dazu jetzt keine weiteren ergänzenden Punkte, aber ich würde gerne an meine Kollegin Frau Wodtke weitergeben.

**Frau Dr. Wodtke (Servier Deutschland):** Vielleicht eine Ergänzung: Für Ihre Frage zum RPSFT und zur Signifikanz ist die Erklärung, dass wir so einen extrem hohen Crossover hatten. Wenn der so hoch ist – ich kenne keine Studie, wo er wirklich so hoch war –, dann hat man nicht mehr die nötige Menge Patienten für die Signifikanz. Das verfälscht zu sehr, und umso notwendiger ist es, das herauszurechnen, um das Ungleichgewicht in der Placebo-Gruppe zu korrigieren und den tatsächlichen Überlebensvorteil abschätzen zu können. Das geht nicht anders.

Zur Frage zur Folgetherapie: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, waren es 30 Prozent im Ivosidenib-Arm, die eine Folgetherapie hatten, und nur eine Person im Placeboarm. Auch das zeigt im Endeffekt den Mangel an Therapieoptionen für die Personen, die in der Placebogruppe waren. Es war niemand gezwungen zu Ivosidenib zu wechseln. Man hätte problemlos aus Patienten- oder Arztsicht sagen können, nein, wir nehmen eine andere Therapie, aber es haben sich 70 Prozent dafür entschieden, Ivosidenib zu nehmen. Ich denke, das ist ein deutliches Zeichen, wie die Wirksamkeit eingeschätzt wurde und wie wichtig oder drängend der Bedarf ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Rieckmann, haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Rieckmann:** Danke schön. Dazu haben wir keine Nachfrage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Ich sehe Herrn Professor Heinemann.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München):** Frau Rieckmann, Sie haben quasi negativ bewertet, dass im Kontrollarm weniger Patienten eine zweite Therapie bekamen als im experimentellen Arm, 39 gegen 25 Prozent. Man kann es aber auch anders herum sehen. Man kann sagen, das ist genau das, was für den experimentellen Arm spricht, dass die Patienten zum Zeitpunkt der Tumorprogression nicht intensiv chemotherapiert, sondern im Grunde in der Lage waren, nach einer molekularen, relativ gut verträglichen Therapie noch einmal in eine Chemotherapiephase zu gehen. Das würde ich, ehrlich gesagt, genau anders bewerten als Sie und sagen, das ist für mich fast das wichtigste Argument für den Einsatz dieser Window-Therapie mit einem molekularen Medikament, dass man danach noch einmal chemotherapiefähige Patienten hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Heinemann. – Frau Rieckmann, möchten Sie das kommentieren?

**Frau Rieckmann:** Ja, vielleicht, dass wir das aus methodischer Sicht im Sinne eines fairen Vergleichs sehen. Wir sehen schon, dass hier die Treatment Policy damit nicht erfüllt ist. Aber ich denke, das wird noch in der Gesamtschau bewertet.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns früher schon intensiver damit beschäftigt und auch mit dem, was Sie jetzt sagen, mit Treatment Policy. Es ist grundsätzlich ein Problem in der Onkologie, dass nach mehreren Monaten Verlauf die Krankheit nicht mehr dieselbe ist wie zu Beginn der Randomisierung. Das heißt, wir kommen aus diesem Dilemma in der Onkologie nicht heraus, dass sich der Status grundsätzlich etwas verändert hat. Das haben wir schon mit Ihnen diskutiert. Es gab die Diskussion, ob man andere Modelle wie dieses Two-Stage-Model oder so etwas einsetzt, um dem näher zu kommen. Wir haben uns ein wenig biometrische Nachhilfe geholt, und da war schon die Meinung, dass dieses Modell grundsätzlich geeignet ist, wenn man akzeptiert, dass es nicht komplett dieselbe Erkrankung ist, wobei bei uns die Rückmeldung kam, dass man sich gewundert hat, dass die Konfidenzintervalle in dem Modell kleiner wurden, obwohl sie sich methodisch eigentlich nicht verändern dürften. Es gab methodische Fragen, ob das in allen Punkten so eingesetzt wurde, wie wir das sonst üblicherweise gesehen haben. Trotzdem: Aus dem Dilemma kommen wir, glaube ich, nicht heraus. Wenn man eine Bestätigung des Effektes irgendwie

mathematisch herausholen will, dann muss man, glaube ich, ein Modell annehmen, was diese Unschärfe hineinnimmt, dass sich die Krankheit zum Zeitpunkt des möglichen Switchings oder des Crossovers geändert haben wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Klein vom pU.

**Frau Dr. Klein (Servier Deutschland):** Wir sollten aber zusätzlich zu dem Modell die wenigen Evidenzdaten anführen, die wir haben. Nehmen wir einmal die ABC-06-Studie, die vorhin erwähnt wurde. Da ist im Vergleichsarm ein medianes Overall Survival von 5,3 Monaten, was sich sehr gut mit dem deckt, was wir nach der RPSFT-Methode adjustiert ausgerechnet haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Klein. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Nachfrage zu dem Modell, das hatte ich in den Chat geschrieben. Ich hoffe, Sie sehen es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe es.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Nachfrage zu dem, was eben mit den Folgetherapien diskutiert wurde. Die Fb-Med hat als eine Unsicherheit gewertet, dass hier unterschiedliche Anteile an Folgetherapien vorliegen, und Sie sagen, das ist ein Therapieeffekt, Professor Heinemann, wenn ich es richtig verstanden habe, also etwas, was durch die Therapie beeinflusst wird und insofern ein Problem ist, wenn man das heranzieht, um eine Ausgewogenheit, eine Balanciertheit der Charakteristika zu beschreiben. Sehe ich das richtig?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Herr Heinemann, Sie waren direkt angesprochen.

**Herr Prof. Dr. Heinemann (LMU München):** Ich würde es nicht als Problem, sondern als Erfolg der Therapie bezeichnen. Ich habe die Zahlen gerade nachgeschaut. Ich hatte mir gemerkt, Chemotherapie tatsächlich 31 Prozent im experimentellen versus 18 Prozent im Placeboarm. Frau Rieckmann hat darauf hingewiesen, ein Patient, der progredient ist, ist in einer anderen Erkrankung quasi der letztendlich nicht therapierte Patient. Man kann hier festhalten, dass diese molekulare gezielte Therapie den Patienten letztendlich nicht so krank macht, dass er nicht noch fähig wäre, wieder eine intensivere Chemotherapie auf sich zu nehmen. Denken Sie, dass alles, was wir eben diskutiert haben, Kombinationschemotherapie war. Das war FOLFOX oder FOLFIRI oder wie immer Sie das nennen wollen, das Napoli-Regime. Das sind intensive Kombinationschemotherapien, die man relativ gut im Allgemeinzustand noch ertragen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Heinemann. Ich glaube, das war erschöpfend, Frau Müller, oder haben Sie noch Nachfragen?

**Frau Dr. Müller:** Ja, genau. Es ist sozusagen eine Auswirkung der Therapie. Die kann man nicht herausnehmen, aber der Ivosidenib-Therapie, die man praktisch hiermit verwurstet in eine Unsicherheit. Bei der Frage, ob die vergleichbar sind, wird der besonders große Benefit, sagen wir einmal, etwas überspitzt. Je größer der Benefit einer Therapie, desto schwieriger ist es, von einer Vergleichbarkeit auszugehen, wenn man so von hinten herangeht. Ich sage es einmal etwas überspitzt. Wenn es nichts bringen würde, wäre das mit den Folgetherapien wunderschön vergleichbar, nämlich gleich wenig. – Gut, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war die Conclusio von Herrn Heinemann, die die Fb-Med etwas anders gesehen hat. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Groß, GKV-SV.

**Frau Groß:** Nach den Ausführungen zur Folgetherapie muss ich jetzt doch noch eine Frage zur Geeignetheit von Placebo in der Studie stellen, weil wir da eigentlich eine Linie vorher sind. Ich bin jetzt ein wenig verwirrt, dass im Interventionsarm auch sehr viele

Folgetherapien durchgeführt wurden, aber in der Linie vorher Placebo zum Vergleich geeignet war. Ich würde explizit nachfragen wollen, ob in dieser Therapielinie zu der Situation BSC tatsächlich quasi Placebo bzw. BSC dann der geeignete Vergleich wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Arnold hat sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO):** Die weiteren Folgetherapien sind – Ich gehe auf das Argument der Kollegin mit der Platin-auf-Platin-Therapie, die uns immer ein wenig weh tut, insofern ein oder insofern machbar gewesen, weil zwischen dem Ende der ersten Linie und dem Beginn der weiteren Therapielinie, sei es nach Placebo oder nach Ivosidenib, einfach der Zeitfaktor eine Rolle gespielt hat. Die Zeit, die bis zur Wiederaufnahme einer Platintherapie dabei ist, ist relevant. Das heißt, nach Versagen einer Erstlinientherapie wäre wahrscheinlich in der Tat keine platinhaltige Therapie unmittelbar im Anschluss möglich gewesen, aber dann nach weiteren Intervallen, die in etwa dem progressionsfreien Überleben aus beiden Therapiearmen entsprechen, erscheint so etwas für Patienten in beibehaltenem guten oder vielleicht verbessertem Allgemeinzustand vorstellbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Arnold. – Frau Groß, zufrieden?

**Frau Groß:** Es ist zumindest eine Erklärung. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich sehe, Herr Bitzer hat sich noch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Bitzer (DGVS):** Ich wollte kurz ergänzend auf den Evidenzgrad der Folgetherapien eingehen. Wenn man sich die anschaut, ist eigentlich die einzige Phase-III-Studie nach Versagen der Erstlinientherapie zu FOLFOX gegenüber Placebo. Alle anderen weiter empfohlenen Therapien sind mit geringerem Evidenzgrad und auch in einer sehr heterogenen Gruppe von Patienten eingesetzt worden, sodass es wirklich schwer fällt, aus den Folgetherapien eine andere Vergleichstherapie als die hier als Komparator gewählte Therapie zu wählen. Ich würde aus klinischer Sicht sagen, dass die Placebothherapie wirklich der richtige Komparator war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Groß. Wir müssen es zur Kenntnis nehmen.

**Frau Groß:** Ja, so ist es. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Ich stelle mir vor, wir hätten keine Orphanbewertung und eine zVT bestimmt und hätten BSC hineingeschrieben. Aber das sind Gedanken, die sich nicht stellen. Gibt es weitere Fragen? – Keine. – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann kurz antworten: Wenn Sie geschrieben hätten, „Therapie nach Wahl des Arztes“, dann hätten Sie uns auch zerrissen, wenn wir es in den Kontrollarm der Studie geschrieben hätten; auch nicht ohne Berechtigung, weil es einfach schwierig wäre. Wenn wir dann fünf oder sechs Vergleichstherapien hätten, wie wir es diskutiert haben, FOLFOX, Best Supportive Care, Fluoropyrimidin allein, Irinotecan, dann hätten wir, glaube ich, eine schlechtere Aussage über die Substanz als jetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es gibt gewisse Sinnfragen, die sich ab und zu stellen. – Danke schön. Ich sehe keine Wortmeldungen mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen. Herr Ezernieks, Sie machen das wieder, vermute ich.

**Herr Dr. Ezernieks (Servier Deutschland):** Ja, das mache ich gern. Vielen Dank auf jeden Fall für die interessante, durchaus spannende Diskussion und die Anmerkungen, die Sie gemacht haben. Was uns wichtig ist, hier absolut zu betonen: Im vorliegenden Anwendungsgebiet sprechen wir von sterbenskranken Patienten, für die es keine Heilung gibt. Ein vergleichbarer therapeutischer Nutzen, wie ihn Ivosidenib erbringt, konnte bislang nicht für die Patienten mit IDH1-mutiertem, fortgeschrittenem oder metastasiertem CCA erzielt werden. Deshalb ist

Ivosidenib von der EMA positiv bewertet worden. Wie Sie, Herr Hecken, gerade ausführten, befinden wir uns hier im Orphanbereich. Die Studie insgesamt war ohne Crossover nicht durchführbar. Wie schon gesagt 70 Prozent der Patienten haben den Behandlungswechsel in Anspruch genommen, und die Adjustierung anhand robuster Methoden war notwendig.

Abschließend möchte ich sagen, dass Ivosidenib als einzige zielgerichtete Therapie für diese sehr intensiv vorbehandelten und schwerstkranken Patienten einen Vorteil im Gesamtüberleben bei einem gut tolerierten und kontrollierbaren Sicherheitsprofil bietet und unseres Erachtens in der Gesamtschau damit ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ivosidenib vorliegt. Wir danken für die konstruktive und interessante Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns zur Verfügung gestanden haben, um die Fragen zu beantworten. Danke an alle Fragesteller, an alle, die an der Anhörung aktiv teilgenommen haben, selbstverständlich auch an den pharmazeutischen Unternehmer. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das diskutieren, was heute besprochen worden ist. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag und unterbreche die Sitzung für sieben Minuten. Danke schön und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 11:53 Uhr