



Mündliche Anhörung

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

hier: Capivasertib (D-1110)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 10. Februar 2025
von 13:59 Uhr bis 14:38 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH (AstraZeneca)**:

Frau Specht
Frau Dr. Hell
Frau Sendelbeck
Herr Schulze

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH (Daiichi)**:

Herr Dr. Allignol
Frau Badke

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH (MSD)**:

Frau Laufenböck-Wendl
Frau Strahwald

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Pfizer Pharma GmbH (Pfizer)**:

Frau Dr. Strunz
Herr Kullack

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG (Roche)**:

Frau Dr. Sobel
Frau Dr. Chizari

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Menarini Stemline Deutschland GmbH (Menarini)**:

Frau Schwarz
Frau Dr. Deichmann

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Novartis Pharma GmbH (Novartis)**:

Herr Dr. Roos
Herr Höllrich

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Lilly Deutschland GmbH (Lilly)**:

Herr Dr. Wagner
Frau Wohlleben

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. Dr. Lüftner
Herr Prof. Dr. Tesch

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

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie im Unterausschuss Arzneimittel. Wir sind in der Anhörung zu Capivasertib zur Behandlung des ER-positivem, fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinoms mit verschiedenen Alterationen.

Basis der heutigen Anhörung zur Markteinführung dieses Wirkstoffes sind die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember des vergangenen Jahres und natürlich das zugrunde liegende Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Dazu haben als pharmazeutischer Unternehmer AstraZeneca, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmen Daiichi Sankyo, Lilly, Menarini Stemline, MSD Sharp & Dohme, Novartis Pharma, Pfizer Pharma und Roche Pharma AG Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. – Für AstraZeneca sind Frau Specht, Frau Dr. Hell, Frau Sendelbeck und Herr Schulze zugeschaltet. Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sind Herr Professor Wörmann und Herr Professor Tesch zugeschaltet; Frau Professor Lüftner sehe ich derzeit nicht, dort vermerke ich ein Fragezeichen. Herr Professor Schmidt für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe fehlt; auch dort vermerke ich ein Fragezeichen. Für den vfa ist Herr Bussilliat zugeschaltet. Zudem sind Herr Dr. Allignol und Frau Badke für Daiichi, Frau Laufenböck-Wendl und Frau Strahwald für MSD, Frau Dr. Strunz und Herr Kulack für Pfizer, Frau Dr. Sobel und Frau Dr. Chizari für Roche, Frau Schwarz und Frau Dr. Deichmann für Menarini Stemline, Herr Dr. Roos – zugeschaltet, aber sein Mikrofon geht im Moment nicht – und Herr Höllrich für Novartis sowie Herr Dr. Wagner – Fragezeichen – und Frau Wohlleben für Lilly zugeschaltet. Dann frage ich noch mal, ob Frau Professor Lüftner und Herr Professor Schmidt mittlerweile zugeschaltet sind. – Das scheint nicht der Fall zu sein.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das?

(Frau Specht [AstraZeneca]: Das mache gerne ich, Herr Professor Hecken!)

– Bitte schön, Frau Specht, Sie haben das Wort.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank. – Guten Tag auch von unserer Seite! Sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns sehr, dass wir heute die Möglichkeit haben, zu Capivasertib Stellung zu nehmen. Bevor ich beginne, stelle ich noch einmal ganz kurz das Team vor, welches heute mit mir da ist: Frau Dr. Hell und Frau Sendelbeck repräsentieren den Bereich Medizin von AstraZeneca, und Herr Schulze und ich repräsentieren den Bereich Markt und Erstattung von AstraZeneca.

Wir haben hier heute aufgrund der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Stellungnahmeverfahren eine etwas komplexere Verfahrenslage. Deswegen werde ich meine weiteren Ausführungen entsprechend strukturieren. Ich werde als Erstes auf das hier vorliegende Anwendungsgebiet und die Therapiesituation eingehen. Ich möchte dann gerne die vorhandene Evidenz beschreiben und die Fragestellungen der Nutzenbewertung, die sich ergeben, schließlich werde ich etwas detaillierter auf die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen eingehen.

Als Erstes, wie angekündigt, zur Therapiesituation. Wir sprechen heute über einen neuen Wirkstoff, Capivasertib, der seit Oktober letzten Jahres in Deutschland verfügbar ist.

Capivasertib ist zugelassen in Kombination mit Fulvestrant für die Behandlung der Patientinnen mit einem Östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Mammakarzinom, die eine oder mehrere PIK3CA/AKT1/PTEN-Alterationen aufweisen. Es handelt sich um ein Patientenkollektiv, welches bereits ein Rezidiv oder eine Progression in der Erkrankung während oder nach einer endokrinen Therapie erlitten hat. Dabei konnte die Behandlung mit der ersten endokrin-basierten Therapie entweder im frühen Stadium, also neoadjuvant oder adjuvant, oder im fortgeschrittenen Stadium erfolgt sein. Wir sprechen also in diesem Anwendungsgebiet von Patientinnen mit fortgeschrittener Erkrankung und einem hohen Leidensdruck, die bereits eine endokrine Therapie durchlaufen haben und bei denen es trotz aller Bemühungen zu einer Progression gekommen ist. In dieser Situation ist nur eine palliative Behandlung möglich.

Die durchschnittliche Lebenserwartung liegt in diesem Stadium nur noch bei etwa zwei bis drei Jahren nach dem ersten Auftreten von Metastasen. Das zentrale Ziel der Behandlung ist demnach die Kontrolle der Erkrankung, um das Fortschreiten zu verlangsamen und somit das Gesamtüberleben zu verlängern. Die Therapiemöglichkeiten nach einer weiteren Progression sind deutlich eingeschränkt. Bisher haben mehr als 80 Prozent der Patientinnen als Folgelinie eine Chemotherapie erhalten.

Noch herausfordernder ist die Behandlung der Patientinnen, die durch spezifische Alterationen im AKT-Signalweg betroffen sind. Jede zweite Frau mit hormonsensitivem Mammakarzinom weist mindestens eine dieser Alterationen auf. Die Hyperaktivierung des Signalwegs wird als bedeutender Faktor für die Tumorprogression angesehen und ist mit einer noch ungünstigeren Prognose verbunden. Aufgrund der bisher fehlenden Verfügbarkeit von AKT-Inhibitoren in Deutschland bestand somit eine Versorgungslücke, die nun mit der Markteinführung von Capivasertib geschlossen wird.

Ich komme nun zur Evidenz und zu den Fragestellungen der Nutzenbewertung. Die von uns im Dossier dargestellte Evidenz umfasst zwei hochwertige randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studien. Das sind die pivotale Phase-III-Studie CAPitello-291 und die zulassungsunterstützende Phase-II-Studie FAKTION. In beiden Studien wurden die Wirksamkeit und Sicherheit von Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant gegenüber Placebo plus Fulvestrant verglichen. Somit stehen für die Ableitung des Zusatznutzens zwei direkt vergleichende RCTs zur Verfügung, die wir im Dossier metaanalytisch zusammengefasst haben. Dieses Vorgehen entspricht der anerkannten IQWiG-Methodik und wurde auch im Bericht zur Nutzenbewertung seitens des IQWiG als grundsätzlich sachgerecht erachtet.

In dem von uns vorgelegten Nutzendossier wurde der bis dahin gültigen Festlegung der zVT gefolgt, die uns kurz vor Verfahrensstart noch mal bestätigt wurde. Basierend auf der nun veralteten Definition der zVT war die Unterteilung der Zielpopulation in sechs Teilpopulationen notwendig, basierend auf dem Zeitpunkt der endokrinen Vortherapie, des Geschlechts und des Menopausenstatus. Nach Verfahrensstart informierte uns der G-BA über die Anpassung der zVT, die wiederum eine Anpassung der Teilpopulationen notwendig machte. Somit waren die von uns im Dossier vorgelegten Analysen nicht mehr relevant.

Mit diesem letzten Stand der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte keine Differenzierung der Teilpopulationen auf Basis des Menopausenstatus mehr, wonach Fulvestrant als zVT-Option bei allen Frauen im Anwendungsgebiet gilt. Es ergeben sich lediglich Teilpopulationen in Abhängigkeit des Zeitpunktes der vorherigen endokrinen Therapie und des Geschlechts.

Insgesamt ergeben sich im Rahmen der Nutzenbewertung vier Fragestellungen: Fragestellung eins sind die Frauen, die im frühen Stadium, also neoadjuvant oder adjuvant, mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden. Fragestellung zwei sind die Männer, die in einem frühen Stadium endokrin vorbehandelt wurden. Fragestellung drei sind die Frauen, die die endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben. Und Fragestellung vier

sind wiederum die Männer, die die endokrine Therapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben.

Ich möchte nun gerne etwas detaillierter auf die Ergebnisse der relevanten Teilpopulationen eingehen. Wir haben aufgrund der Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie im Verfahren heute vermutlich eine besondere Situation, da nicht alle Teilnehmer der mündlichen Anhörung die relevanten und die neu analysierten Ergebnisse kennen. Deswegen gehe ich an dieser Stelle gerne etwas detaillierter auf die Ergebnisse ein.

Als Erstes zu den Teilpopulationen der Männer. Es sei angemerkt, dass die Männer insgesamt weniger als 1 Prozent aller an Mammakarzinom Erkrankten ausmachen. Analog hierzu waren lediglich zwei Männer in den relevanten Teilpopulationen in den Studien eingeschlossen, sodass uns für die Fragestellungen zwei und vier keine Daten vorliegen.

Kommen wir nun zu der Fragestellung eins. Das sind die Frauen, die im frühen Stadium bereits mit einer endokrinen Therapie vorbehandelt wurden. Repräsentativ für diese Teilpopulation haben wir mit der Stellungnahme die Analyseergebnisse aus dem Dossier für die ursprüngliche Teilpopulation a2 herangezogen. Diese ursprüngliche Teilpopulation unterscheidet sich von der finalen Population um lediglich fünf Patientinnen. Die aktualisierten Analyseergebnisse für die Fragestellung eins inklusive dieser fünf weiteren Frauen haben wir dann noch zusätzlich nachgereicht.

Die neuen Analysen für die Fragestellung eins zeigen konsistente Ergebnisse zu den bereits im Dossier dargestellten Daten. Insbesondere zeigt sich hier ein statistisch signifikanter und klinisch hochrelevanter Vorteil im progressionsfreien Überleben zugunsten von Capivasertib mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant allein. Wir sehen hier eine Reduktion des Risikos für den Progress oder Tod um 64 Prozent. Das entspricht einem erheblichen Ausmaß und ist auch vor dem Hintergrund der geringen Stichprobengröße dieser Teilpopulation ziemlich bemerkenswert. Insgesamt sprechen wir hier von 44 Patientinnen, die in den Studien für die Fragestellung eins infrage kommen.

Zuletzt möchte ich nun detaillierter auf die Fragestellung drei eingehen. Das sind Patientinnen, die im fortgeschrittenen Stadium eine endokrine Therapie erhalten haben. Diese Teilpopulation macht mit knapp 90 Prozent den Großteil der Patientinnen in den beiden Studien aus. Die aktualisierten Ergebnisse der Metaanalyse, die wir im Rahmen unserer schriftlichen Stellungnahme eingereicht haben, demonstrieren einen deutlichen Behandlungsvorteil von Capivasertib. Hervorzuheben ist eine statistisch signifikante und bislang nicht erreichte Verbesserung des Gesamtüberlebens von erheblichem Ausmaß. Wir sehen hier eine Reduktion des Risikos, zu versterben, um 43 Prozent. Des Weiteren wurde eine statistisch signifikante und klinisch relevante Verbesserung im PFS erreicht; die Risikoreduktion beträgt hier 50 Prozent.

Neben den Vorteilen im Gesamtüberleben und im PFS konnte auch die allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität im Vergleich zur Kontrolle aufrechterhalten werden. Bezüglich des Nebenwirkungsprofils sehen wir einige Nachteile für Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant im Vergleich zu Fulvestrant allein. Bei den aufgetretenen Nebenwirkungen handelte es sich um typische und bekannte Sicherheitssignale von Inhibitoren des AKT-Signalwegs, wie zum Beispiel Diarrhö, Hautausschlag und Hyperglykämie. Diese Nebenwirkungen waren jedoch überwiegend transient, niedriggradig und sind vorwiegend in den ersten ein bis drei Monaten der Behandlung aufgetreten.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Fragestellung drei, also für Patientinnen, die bereits im fortgeschrittenen Stadium eine endokrine Therapie erhalten haben, ergibt sich ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Ich möchte an dieser Stelle gerne noch einmal unterstreichen, dass Capivasertib in Kombination mit Fulvestrant für dieses schwer behandelbare Kollektiv mit einer oder mehreren Alterationen im AKT-Signalweg die einzige verfügbare zielgerichtete Therapie darstellt.

An dieser Stelle bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns, die Ergebnisse mit Ihnen zu diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. – Ich will mit dem letzten Punkt, den Sie angesprochen haben, beginnen. Die Fachgesellschaften haben ja in ihrer Stellungnahme auch ausgeführt, dass sie es als nicht nachvollziehbar ansehen, dass in der vorliegenden palliativen Behandlungssituation ein aus ihrer Sicht statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im Gesamtüberleben, der aus ihrer Sicht dann auch mit einer Verlängerung der Zeit bis zum Abfall der Lebensqualität verbunden sei, vom IQWiG offensichtlich durch das Auftreten von supportiv gut therapiebaren unerwünschten Nebenwirkungen negiert werde. Deshalb konkret die erste Frage an die Fachgesellschaften: Wir haben ja gesehen, dass es in der CAPItello-Studie bei einem Drittel der Studienteilnehmer unter Capivasertib zu Therapieunterbrechungen oder Dosisreduktionen gekommen ist. Können Sie dies und auch die weiteren auftretenden Nebenwirkungen für uns noch mal einordnen – wie gesagt, Sie sind in der Stellungnahme darauf eingegangen –, und das insbesondere auch unter Bezug auf die Behandlungssituation und im Vergleich zu den Therapiealternativen? Wer möchte dazu was sagen? – Herr Tesch.

Herr Prof. Tesch (DGHO): Bei den Nebenwirkungen der Therapie muss man berücksichtigen: Wir vergleichen hier eine Monotherapie mit Fulvestrant mit einer Kombination von Capivasertib und Fulvestrant. Wie Frau Specht schon gesagt hat, ist das eine zielgerichtete Therapie für Patientinnen, die in einem Pathway Mutationen haben. Das heißt – wie wir das von vielen anderen zielgerichteten Therapien schon wissen –, wir sparen damit Patientinnen aus, die diese Mutationen nicht haben. Und wir haben einen Überlebensvorteil – progressionsfreies Überleben, Gesamtüberlebensvorteil – für die Patientinnen, die mit der Kombination behandelt werden. Diese Patientinnen werden weiterhin mit einer sogenannten endokrinen Kombinationstherapie behandelt – das heißt, wir ersparen ihnen eine Chemotherapie in dieser Situation –, und die wirkt sowohl in der endokrin-sensiblen wie in der nicht endokrin-sensiblen Phase. Das heißt, die meisten Patienten können hier ohne Chemotherapie behandelt werden.

Was die Nebenwirkungen angeht – Diarrhö, Hyperglykämie und andere –: Es ist häufig so, dass die Kombination mehr Nebenwirkungen hat als die Monotherapie mit Fulvestrant – die ist ja lange bekannt –, aber mit einem deutlichen Vorteil für die Effektivität verbunden ist. Diese häufigeren Nebenwirkungen – Diarrhö, Hyperglykämie – kennen wir von anderen Substanzen. Es gab ja schon mal das Alpelisib, das auch auf dem Markt gewesen ist für eine PIK3CA-Mutation. Mit diesen Nebenwirkungen können wir umgehen. Man kann mit ihnen häufig, wie Herr Hecken schon gesagt hat, mittels Dosisreduktionen umgehen. Das heißt, dass diese Nebenwirkungen nicht gravierender werden, sondern sie werden in den frühen Phasen erfasst und durch entsprechende Maßnahmen behandelt, die wir in der Praxis aus diesem Pathway gut und schon lange kennen. So gesehen sind das keine Nebenwirkungen, die für uns unbekannt sind. Wir können mit ihnen umgehen, sodass sie die Patienten weniger belasten, was auch in den Lebensqualitätsdaten zum Ausdruck kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Tesch. – Ich sehe jetzt auch, dass Frau Lüftner zugeschaltet ist. – Ergänzungen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Wörmann (DGHO): Ich kann eigentlich nur kurz ergänzen, was Herr Tesch gerade gesagt hat. Er hat auf das Alpelisib abgehoben, das wir hier ja auch diskutiert hatten. Ich habe noch mal nachgeschaut: Damals gab es schwere Nebenwirkungen in 76 Prozent der Fälle, hier sind wir jetzt bei 41,7 Prozent. Das ist überhaupt nicht schönzureden und absolut ernst zu nehmen. Es braucht ein ganz sorgfältiges Nebenwirkungsmanagement bei diesen Patien-

ten. Aber die Rückmeldungen aus der Versorgung sind, dass das managebar ist und deutlich besser verträglich ist als das erwähnte Alpelisib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Dann habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, bevor ich die Runde öffne. Die EMA hat ja die Einreichung von Interimsanalysen und der finalen Analysen zum OS von Ihnen angefordert. Wann rechnen Sie damit, dass diese Daten vorliegen? Können Sie uns das vielleicht noch sagen?

Frau Specht (AstraZeneca): Die finalen Analysen zum OS erwarten wir so ungefähr im Sommer dieses Jahres.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dann? – Frau Junge vom IQWiG.

Frau Junge (IQWiG): Es wurde jetzt schon länger ausgeführt, dass wir neue Auswertungen bekommen haben, die jetzt auch die in der Dossierbewertung geäußerte Kritik adressieren, sprich: Die prä- und perimenopausalen Patientinnen gehen in die Analysen ein.

Hierzu hätte ich wenige Nachfragen, einmal betreffend das Thema „osteoprotektive Therapie“. Gemäß Leitlinienempfehlung wird ja bei Knochenmetastasen eine solche Therapie empfohlen. In der Dossierbewertung hatten wir beschrieben, dass für die Studie CAPItello keine Angaben dazu vorlagen, wie viele Patienten in den relevanten Teilpopulationen jeweils Knochenmetastasen hatten und wie viele von diesen Patienten dann eine osteoprotektive Therapie erhalten haben. Mit der Stellungnahme wurden dann entsprechende Analysen vorgelegt.

Ich beziehe mich nachfolgend auf die Fragestellung drei. Demnach, also nach den nachgereichten Daten, hatten 21 Patientinnen im Interventionsarm und 12 Patientinnen im Vergleichsarm Knochenmetastasen. Diese Anzahl entspricht der Anzahl an Patientinnen mit Knochenmetastasen aus der Subgruppenanalyse Metastasenlokalisierung „nur Knochen“.

Wenn man sich jetzt die Patientencharakteristika anschaut, sieht man: Der Anteil an Patientinnen mit Metastasen im Bereich „Knochen und Bewegungsapparat“ ist deutlich höher, nämlich 124 versus 94 Patientinnen. Bezogen auf die vorgelegten Analysen zu Patientinnen mit Knochenmetastasen erscheint uns der Anteil dann relativ gering, weswegen wir die Vermutung haben, dass die vorgelegten Auswertungen zu Patientinnen mit Knochenmetastasen ausschließlich die Patientinnen umfassen, die wirklich nur Knochenmetastasen haben, also jene Patientinnen nicht in die Analysen eingehen, die neben Knochenmetastasen noch Metastasen anderer Lokalisation haben.

Grundsätzlich würden wir aber denken, dass eine osteoprotektive Therapie auch für solche Patientinnen, die noch weitere Metastasen vorweisen, angezeigt ist. Diesbezüglich möchte ich einmal den Hersteller bitten, hierzu auszuführen, also dazu, ob unsere Vermutung stimmt und, wenn das der Fall ist, ob wir entsprechende andere Analysen vorgelegt bekommen könnten, die dann wirklich alle Patientinnen mit Knochenmetastasen umfassen, unabhängig davon, ob noch weitere Metastasierungen vorliegen. – Und nachfolgend habe ich dann noch zwei Nachfragen an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Junge. – Wer vom pU kann was dazu sagen?

(Frau Sendelbeck [AstraZeneca]: Das mache gern ich!)

– Bitte schön, Frau Sendelbeck.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Diese Diskrepanz, würde ich sagen, ist möglich. Es kann sein, dass es hier zu einem Missverständnis mit der Statistik gekommen ist, sodass hier tatsächlich nur die Patienten ausgewertet wurden, die in der Subgruppenanalyse „nur Kno-

chenmetastasen“ eingeschlossen waren. Wir haben keine Analyseergebnisse vorliegen, die alle Patienten mit Knochenmetastasen umfassen, also auch diejenigen Patienten, deren Metastasen auch in anderen Lokalisationen aufgetreten sind.

Was sich allerdings sagen lässt, ist, dass der Wert, den wir in der Stellungnahme angegeben haben und den auch Sie in Ihrer Nutzenbewertung errechnet haben von rund 60 Prozent der Patienten, die eine osteoprotektive Therapie erhalten haben, deckungsgleich ist mit dem, was wir für die Gesamtpopulation in dem klinischen Studienreport sehen. Das heißt, das wäre vermutlich auch der Wert, der für die Patienten, die auch Metastasen in anderen Regionen haben, erwartbar wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Junge, ist das annähernd das, was Sie sich auch denken?

Frau Junge (IQWiG): Das kann ich, ehrlich gesagt, nicht beurteilen. Wenn es jetzt keine anderen Analysen gibt, dann ist das so. Aber vielleicht kann ich dann direkt noch meine Nachfragen an die Kliniker stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Junge (IQWiG): Es wurde ja jetzt gesagt, etwa 60 Prozent der Patientinnen mit Knochenmetastasen hatten eine osteoprotektive Therapie bekommen. Meine Nachfrage an die Kliniker ist, ob das der Versorgung entspricht, also dass ein gewisser Anteil keine osteoprotektive Therapie bekommt, obwohl Knochenmetastasen vorliegen. Und wenn das so ist, welche Gründe kann es geben, auf eine osteoprotektive Therapie bei Knochenmetastasen zu verzichten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu was sagen? – Herr Tesch, bitte.

Herr Prof. Tesch (DGHO): Ich denke, da haben wir vielleicht nicht alle Daten vorhanden. Ich meine, ich kann jetzt nicht die einzelnen Patienten sehen. Aber zu den 60 Prozent bei Patienten mit Knochenmetastasen: Ich gehe davon aus, dass die meisten Patienten bei Knochenmetastasen eine osteoprotektive Therapie bekommen haben, es sei denn – manchmal sind diese Therapien auch nicht so gut verträglich, und sie wurden von Patienten abgelehnt –, es gibt Kieferprobleme, Zahnprobleme, wo diese Therapien teilweise zu einer Verschlechterung führen können, zur Osteonekrose führen können, oder Niereninsuffizienzen, erhöhte Kreatininwerte. Also, es gibt klinische Parameter, wo man durchaus auch mal auf die osteoprotektive Therapie verzichten oder diese pausieren muss. Ansonsten – da gebe ich Ihnen recht – ist die die Standardbehandlung für alle Patienten mit Knochenmetastasen.

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

Herr Prof. Wörmann (DGHO): Nur kurz zur Ergänzung, dass ich mich außerordentlich bedanke, dass Sie gerade diese Parameter des progressionsfreien Überlebens bei Ihrer Frage so in den Vordergrund stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Junge, zweite Frage.

Frau Junge (IQWiG): Mit der osteoprotektiven Therapie bin ich dann durch. – Ich habe dann noch eine Frage an den Hersteller, und zwar geht es um das Thema „Subgruppenanalysen zum Merkmal Menopausenstatus in der metaanalytischen Zusammenfassung der Studien CAPItello und FAKTION“. Wir haben ja jetzt die neuen Auswertungen vorgelegt bekommen, und wir haben in der Dossierbewertung beschrieben, dass Subgruppenanalysen zum Menopausenstatus vorgelegt werden sollten. Für die metaanalytische Zusammenfassung dieser beiden Studien ist das nicht erfolgt. Für den Endpunkt Gesamtüberleben wäre das ja auch nur möglich gewesen, basierend auf den vorliegenden Daten. Hier die Nachfrage an den Hersteller, ob entsprechende Subgruppenanalysen noch nachgeliefert werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Das beantworte gern wieder ich. – Die Studie FAKTION war eine extern gesponserte Studie. Das heißt, uns liegen hier ausschließlich die Ergebnisse vor, die in der Vollpublikation veröffentlicht wurden. In dieser Vollpublikation lagen keine Subgruppenanalysen nach Menopausenstatus vor. Das heißt, wir können die Patienten hier entsprechend nicht nach den Ergebnissen hinsichtlich der Effektivität trennen.

Was wir allerdings eingereicht haben, sind die Subgruppenanalysen, die wir post hoc für den Menopausenstatus bzw. für den Grund der Postmenopause durchgeführt haben. Die haben wir für die CAPItello-291 durchgeführt und vorgelegt. Und hier zeigt sich keine Effektmodifikation in keinem der untersuchten Endpunkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Junge.

Frau Junge (IQWiG): Soweit wir das den Daten entnehmen konnten, wurden ja ausschließlich postmenopausale Frauen in die Studie FAKTION eingeschlossen. Deswegen würde man die dann komplett in die Merkmalsausprägung postmenopausal einstufen. Also, theoretisch sind da schon Subgruppenanalysen möglich.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Verzeihung, ich fürchte, das habe ich gerade missverstanden. Wir haben die Metaanalyse nur für die Studie FAKTION mit der größeren Population der postmenopausalen Frauen mit endokriner Vortherapie im metastasierten Setting eingereicht. Ich kann, ehrlich gesagt, nicht ganz nachvollziehen, wie wir an dieser Stelle jetzt noch eine weitere Subgruppenanalyse hätten durchführen sollen. Meinen Sie, dass die Studie FAKTION sozusagen nur mit den funktionell postmenopausalen Frauen hätte zusammengefasst werden sollen und nicht mit den vormals prämenopausalen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Junge.

Frau Junge (IQWiG): In der CAPItello haben wir ja Patientinnen, die prä- und perimenopausal waren, und der größere Teil war postmenopausal. In der Studie FAKTION haben wir ausschließlich postmenopausale Patientinnen. Theoretisch kann man die postmenopausalen aus den Studien CAPItello und FAKTION einfach zusammenrechnen. Dann gehören die halt alle zusammen zu den postmenopausalen versus die prä- und perimenopausalen aus der Studie CAPItello. Das wäre grundsätzlich schon möglich.

Frau Sendelbeck (AstraZeneca): Das erschien uns in diesem Zusammenhang jetzt ehrlicherweise nicht sachgerecht. Es wurden vier Subpopulationen festgelegt. Die Trennung nach Menopausenstatus wurde aufgelöst. Wie auch von den Fachgesellschaften in vergangenen Anhörungen mehrfach bestätigt, sind auch die Frauen, die mit medikamentöser Therapie in die Postmenopause versetzt werden, als funktional postmenopausal anzusehen. Dementsprechend haben wir die gemeinsam verarbeitet, gemeinsam analysiert. Die Ergebnisse haben wir in der Stellungnahme dargelegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

(Frau Junge [IQWiG]: Wenn ich noch ganz kurz etwas dazu sagen darf!)

– Ja, bitte.

Frau Junge (IQWiG): Wir haben in der Dossierbewertung beschrieben, dass wir gerne Subgruppenanalysen zum Menopausenstatus vorgelegt haben möchten, und das auch basierend auf der Grundlage, dass der G-BA auch auf diese Subgruppenanalysen hingewiesen hatte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir haben sie jetzt nicht, und wir werden das im Nachgang dann noch mal diskutieren. Ich glaube, es bringt nichts, jetzt noch weiter darüber zu diskutieren. – Weitere Fragen? – Frau Groß, bitte.

Frau Groß (GKV-SV): Ich habe eine Frage zur Identifizierung der Patientinnen, die für Capiwasertib infrage kommen. Laut Fachinformationen soll ein Test mit CE-Kennzeichnung verwendet werden bzw., wenn ein solcher nicht vorhanden ist, ein anderer validierter Test. In den Angaben zur Studie findet sich, dass ein Test namens „FoundationOne CDx“ verwendet wurde. Meine Frage ist: Um welchen Test handelt es sich da? Ist der vergleichbar mit dem Test, der in der anderen Studie verwendet wurde? Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer etwas dazu sagen. Es wäre ja wichtig, dass es da eine Vergleichbarkeit mit dem Test gibt, der anderen in der Studie verwendet wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das vom pU?

(Frau Dr. Hell [AstraZeneca]: Ich mache das!)

– Ja.

Frau Dr. Hell (AstraZeneca): Was verwendet wurde, ist ein sogenannter Next-Generation-Sequencing-Test; ein durchaus gebräuchliches Verfahren. Das war jetzt ein spezieller Test, der in CAPitello-291 verwendet wurde; aber ähnliche Tests gibt es auch in der klinischen Praxis. In China wurde zum Beispiel ein anderer NGS-Test verwendet. Das sind CE-zertifizierte Tests in der klinischen Praxis. Wir empfehlen, die zu testen am Gewebe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß, Nachfrage oder reicht das?

Frau Groß (GKV-SV): Vielleicht noch eine Nachfrage an die Kliniker: In der Praxis stellt das für Sie also kein Problem dar, die Patientinnen zu identifizieren? Das würde mich einfach auch noch mal vonseiten der Kliniker interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Lüftner (DGHO): Das ist kein Problem, die Patienten zu identifizieren. Das haben wir ja sozusagen auch schon unter Alpelisib gemacht. Jetzt haben wir einen erweiterten Pathway. Da schicke ich einfach einen Überweisungsschein an meinen lieben Pathologen, und dann kriege ich das Ergebnis. Also, das ist wirklich gar kein Problem. Und die haben ja auch die entsprechenden Ringversuche gestartet bzw. haben es ja teilweise schon lange etabliert gehabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Tesch.

Herr Prof. Tesch (DGHO): Ich sehe das ganz genauso wie Frau Lüftner: Das ist eigentlich molekulare Routine in den pathologischen Labors in Deutschland. Die sind sehr streng, was ihre Qualitätskontrollen angeht. Und wir möchten natürlich nicht unbedingt nur von den USA oder nur von einer Firma, die diesen Test einsetzen, testen lassen, sondern auch von denjenigen, die schon etabliert sind. Es gibt natürlich mehrere, aber die stimmen sehr gut überein, und wir bekommen relativ schnell Ergebnisse aus diesen Tests im NGS-Verfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß.

Frau Groß (GKV-SV): Alles klar, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Anmerkungen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Wörmann (DGHO): Wenn ich ausnahmsweise eine Anmerkung machen darf: Es geht um die Frage, wie wir die Männer in diesen Bewertungen miteinbeziehen. Der Hintergrund ist, dass das virile Mammakarzinom schon ein eigenes Thema für uns ist. Das sind zum Teil BRCA2-belastete Männer – also BRCA1 und BRCA2, vor allem aber BRCA2 –, und dann ist da die Gruppe der XXY-Männer, der Klinefelter-Syndrome, die diese Disbalancen von Östrogen und Testosteron haben und dadurch ein deutlich höheres Risiko für Mammakarzinome haben. Und dann haben wir die dritte Gruppe derjenigen, die da nicht reinpassen. Das macht es aber schwierig, wenn sowieso so wenige Männer drin sind und wir heute so differenziert

denken, die dann auch noch mit reinzutun. Also, ich verstehe, dass das eine eigene Gruppe ist, aber hier eine eigene Subgruppe in so einer Studie zu bilden, ist für uns schwierig.

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

Frau Prof. Lüftner (DGHO): Ich wollte vorhin auch schon sagen: Dieses Immer-wieder-Herausgreifen von 1 ½ bis 2 ¾ Männern bringt überhaupt nichts. Das macht nur allen viel Arbeit, aber am Ende des Tages kommt nichts dabei herum.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Kritikpunkte? – Nichts mehr. Dann kann der pU noch mal zusammenfassen, und dann sind wir mit dieser Anhörung durch. Wer macht das? Wieder Frau Specht?

Frau Specht (AstraZeneca): Das übernehme ich gerne. – Wir haben heute einige Themen diskutiert. Für uns bleibt hervorzuheben, dass wir für die Nutzenbewertung zwei robuste randomisierte klinische Studien vorliegen haben. Das ist tatsächlich selten der Fall. Beide Studien alleine, aber auch metaanalytisch zusammengefasst zeigen statistisch signifikante Vorteile für das Gesamtüberleben. Metaanalytisch zusammengefasst sehen wir hier sogar einen erheblichen Effekt.

Wir haben über das Nebenwirkungsmanagement in der Klinik gesprochen und darüber, wie diese Nebenwirkungen zu adressieren sind, dass sie durchaus managebar sind. Wir haben über die osteoprotektiven Maßnahmen gesprochen. Hier möchte ich auch noch mal betonen, dass uns keine Effekte der osteoprotektiven Maßnahmen auf die Effektivität von Capiasertib oder auch anderen Substanzen bekannt sind. Das sollte hier also tatsächlich keinen Einfluss auf die diskutierten Ergebnisse haben.

Wir haben noch mal die Subgruppen nach Menopausenstatus diskutiert. Vielleicht hier auch noch mal ein Hinweis: Wir haben natürlich die Subgruppen nach Menopausenstatus, weil das der alten zVT entsprach, auch im Dossier dargelegt. Dem kann man ja auch einige Informationen entnehmen, was für Effekte sich sozusagen in der metaanalytischen Zusammenfassung mit der FAKTION im Bereich der postmenopausalen Frauen abbilden. Da kann man also auch in die alten Analysen reinschauen.

Von unserer Seite bedanken wir uns noch mal für die Diskussion und möchten auch noch mal hervorheben, dass wir aus unserer Sicht einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Patientinnen in Fragestellung drei sehen, die in der fortgeschrittenen Situation bereits endokrin vorbehandelt sind. – Vielen Dank für die rege Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie, Frau Specht, und Ihr Team. Herzlichen Dank auch Herrn Wörmann, Frau Lüftner und Herrn Tesch. Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir werden selbstverständlich diskutieren, was heute hier besprochen worden ist, und in unsere Entscheidungsfindung miteinbeziehen. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke schön und bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 14:38 Uhr