



Mündliche Anhörung

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

hier: Tucatinib D-654

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin – Videokonferenz –
am 26. Juli 2021
von 12:16 Uhr bis 13:29 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma Seagen Germany GmbH:

Herr Dr. Altmann

Herr Koch

Herr Prof. Dr. Ruof

Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmende der Firma MSD Sharp & Dohme GmbH:

Frau Miller

Frau Dr. Schubert

Angemeldete Teilnehmende der Firma Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:

Herr Dr. Menzler

Herr Dr. Ratsch

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS):

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V.:

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmende der Universität München:

Frau PD Dr. Würstlein

Angemeldete Teilnehmende der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie (DEGRO):

Herr Prof. Dr. Brunner

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

Herr Prof. Dr. Tesch

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Hanusch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Für einige ein erneutes Willkommen, für andere ein erstmaliges herzliches Willkommen im Unterausschuss Arzneimittel. Wir sind heute wieder mit §-35-a-Anhörungen unterwegs, jetzt Dossier 654, Tucatinib zur Behandlung des Mammakarzinoms, HER2-positiv, mindestens zwei Vortherapien, Kombination mit Trastuzumab und Capecitabin.

Im Stellungnahmeverfahren haben wir Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Seagen Germany GmbH erhalten, zum anderen von Daiichi Sankyo, von MSD Sharp & Dohme, außerdem von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Radioonkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, von Frau Privatdozentin Dr. Rachel Würstlein, Geschäftsführende Oberärztin an der Ludwig-Maximilians-Universität, Klinikum in München-Großhadern, und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt wieder die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Herr Altmann, Herr Schwenke, Herr Ruof und Herr Koch anwesend sein, weiter Herr Professor Hartkopf für die Deutsche Gesellschaft für Senologie, Herr Professor Schmidt, Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Herr Professor Brunner, Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie, Herr Professor Wörmann und Herr Professor Tesch von der DGHO sowie Herr Hanusch vom vfa, Frau Dr. Schubert und Frau Miller von MSD Sharp & Dohme sowie Herr Dr. Menzler und Herr Dr. Ratsch von Daiichi.

Dann geben wir jetzt als Erstes dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht der Dinge zur Dossierbewertung auszuführen. Danach werden wir uns in das Frage-und-Antwort-Spiel begeben. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Koch, bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Koch (Seagen): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank, dass wir heute die Möglichkeit zur Stellungnahme und zur Diskussion haben. Da dies für Seagen sozusagen die Premiere beim G-BA ist, möchte ich Ihnen zunächst kurz unser Team vorstellen. Mit mir dabei sind, wie genannt, Markus Altmann; er vertritt den Bereich Medizin. Carsten Schwenke ist verantwortlich für den Bereich Biostatistik, Jörg Ruof hat uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt. Ich bin Yves Koch; ich leite den Bereich Market Access bei Seagen.

Ich möchte im Folgenden auf drei Punkte näher eingehen, die uns besonders wichtig sind, zum einen auf die aktuelle Therapiesituation im Anwendungsgebiet von Tucatinib, zum anderen auf die Zweckmäßigkeit einer Trastuzumab-basierten Vergleichstherapie und abschließend auf die hohe Qualität und die sehr guten klinischen Ergebnisse der HER2CLIMB-Studie, unserer Zulassungsstudie, besonders bei Patientinnen mit Gehirnetastasen.

Zur aktuellen Therapiesituation. Brustkrebs ist nach wie vor und mit Abstand die häufigste Krebserkrankung der Frauen in Deutschland. Der metastasierende Brustkrebs ist dabei noch immer eine unheilbare Krankheit, die zwangsläufig innerhalb von Monaten oder von wenigen Jahren zum Tod führt. Das heißt, wir haben es hier mit einer palliativen Behandlungssituation zu tun. Auch wenn sich in den vergangenen Jahren die Überlebenszeit dieser Patientinnen unter anderem durch neue Therapieoptionen deutlich verbessert hat, so zeigt sich aber auch, dass bei den in unserer Studie erfassten Patientinnen nach Ausschöpfung dieser Therapieoption die Überlebenszeit bei nur noch rund 19 Monaten lag, bei Patientinnen mit Gehirnetastasen sogar durchschnittlich nur noch bei einem Jahr, und das bei einem doch noch recht jungem Patientenkollektiv von im Median 55 Jahren. Daher ist der medizinische Bedarf für eine wirksame und sichere Therapie für ebendiese Patientenpopulation nach wie

vor entsprechend hoch. Die Zulassung von Tukysa mit dem Wirkstoff Tucatinib erfolgte in Europa im Februar dieses Jahres, und zwar für ebendiese Patientinnen, die die definierten Therapielinien ausgeschöpft haben.

Als Zweites möchte ich auf die Zweckmäßigkeit einer Trastuzumab-basierten Vergleichstherapie eingehen. Die Verfahrensordnung des G-BA gibt verschiedene Kriterien vor, wie die zweckmäßige Vergleichstherapie zu bestimmen ist. Hierbei spielt die Zulassung eine Rolle; aber mindestens ebenso relevant sind die vorhandene Evidenz, die aktuellen medizinischen Erfahrungen und die praktischen Anwendungen im Anwendungsgebiet.

Wie vom IQWiG in seinem Bericht bestätigt, existiert heute keine allgemein anerkannte Standardtherapie im Anwendungsgebiet von Tucatinib. Auch fehlt unseres Erachtens jegliche klinische Evidenz der im Anwendungsgebiet zugelassenen Therapien. Das, wenn man so möchte, therapeutische Dilemma spiegelt sich in den Daten aus dem Therapiealltag wider. Das deutsche PRAEGNANT-Register zeigt, dass eine Vielzahl verschiedener Regime eingesetzt wird, am häufigsten Lapatinib und Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Wir sehen daher eine Diskrepanz zwischen den vormals zugelassenen und den in der täglichen Praxis eingesetzten Therapien. Die vom G-BA vorgeschlagene Lapatinib-basierten Regime bilden daher die zweckmäßigen Vergleichstherapien nicht vollständig ab.

In Abstimmung mit den Zulassungsbehörden haben wir im Vergleichsarm Trastuzumab und Capecitabin gewählt, Trastuzumab sozusagen als Rückgrat der HER2-Therapie auch über den Progress hinaus und Capecitabin als eine wirksame Chemotherapie bei metastasiertem Brustkrebs. Unsere Wahl wurde durch die aktuelle Fachinformation von Lapatinib bestätigt. Dort wird darauf hingewiesen, dass Lapatinib in Kombination mit einer Chemotherapie weniger wirksam ist als Trastuzumab in Kombination mit einer Chemotherapie. Daher ist die von uns gewählte Vergleichstherapie als mindestens gleichwertig zu den vom G-BA vorgeschlagenen Vergleichstherapien anzusehen. Auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin, dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse sowie der praktischen Anwendung halten wir daher Trastuzumab und Capecitabin für zweckmäßig und damit relevant für die Nutzenbewertung von Tucatinib.

Abschließend möchte ich auf die HER2CLIMB-Studie eingehen, die erstmalig im vorliegenden Anwendungsgebiet einen deutlichen Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt hat, und dies basierend auf einer qualitativ hochwertigen randomisierten und kontrollierten Studie. Das mediane Gesamtüberleben verlängerte sich dabei statistisch signifikant um 4,5 Monate. Im aktuellen Datenschnitt vom Februar dieses Jahres verlängerte es sich sogar um 5,5 Monate auf knapp 25 Monate, und das Ganze trotz eines Cross-over.

Besonders hervorzuheben ist dabei, dass die HER2CLIMB-Studie zum ersten Mal überhaupt Patientinnen mit aktiven Gehirnmetastasen eingeschlossen hat, ein Patientenkollektiv, das bis dato regelmäßig aus klinischen Studien ausgeschlossen wird. Etwa die Hälfte der Patientinnen hatten zu Studienbeginn Gehirnmetastasen. Der Gesamtüberlebensvorteil bei diesen besonders schwer zu behandelnden und vulnerablen Patientinnen betrug im primären Datenschnitt 6,1 Monate, im letzten Datenschnitt vom Februar jetzt sogar 9,1 Monate. Das heißt, das Gesamtüberleben hat sich von vorher rund 12 Monaten auf rund 21 Monate verlängert und damit fast verdoppelt.

An dieser Stelle möchte ich noch einmal betonen, dass für alle Patientinnen eine leitliniengerechte Behandlung der Hirnmetastasen sowohl vor, während als auch nach der randomisierten Behandlungsphase gewährleistet war. Die diesbezügliche Kritik des IQWiG weisen wir deutlich zurück und würden dies auch gerne in der anschließenden Diskussion nochmals vertiefen. Dazu ergänzend hat die FDA erst kürzlich die HER2CLIMB-Studie gerade wegen der präspezifizierten Aufnahme von Patientinnen mit Gehirnmetastasen als eine Landmark-Studie bezeichnet. Die überzeugenden Ergebnisse und die Qualität der HER2CLIMB-Studie haben zudem bereits wenige Monate nach der Zulassung dazu geführt, dass Tucatinib in für

Deutschland relevante Leitlinien aufgenommen wurde und dort bevorzugt gegenüber allen anderen Therapieoptionen empfohlen wird.

Zusammenfassend möchte ich festhalten: Bei Tucatinib handelt es sich um die erste Substanz, die nach Ausschöpfung der definierten Therapielinien in einer qualitativ hochwertigen Studie einen Gesamtüberlebensvorteil nachweisen konnte. Dieser lag bei der Gesamtpopulation bei 5,5 Monaten, bei Patientinnen mit Gehirnmetastasen bei 9,1 Monaten. Dies entspricht im Sinne der Verfahrensordnung einer bisher mit keiner anderen Therapie erreichten, jedoch zweifellos deutlichen Verbesserung des therapielevanten Nutzens.

Unter Berücksichtigung der besonderen Therapie- und Versorgungssituation und der außerordentlichen Studiendaten sind aus unserer Sicht die Daten der HER2CLIMB-Studie sowie die Zweckmäßigkeit der eingesetzten Vergleichstherapie vollumfänglich anzuerkennen und ist der Zusatznutzen von Tucatinib zu bestätigen. – Vielen Dank. Jetzt freue ich mich auf Ihre Fragen und die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Koch, für diese Einführung. Die erste Frage geht an die Kliniker. Herr Koch hat sie auch gerade angesprochen, und sie ist ja auch zentraler Gegenstand der von Ihnen vorgelegten und eingereichten Stellungnahmen: Ist die Kombination von Trastuzumab plus Capecitabin ebenfalls eine zweckmäßige Vergleichstherapie? Daraus folgt die Frage: Könnte somit der direkte Vergleich aus der Studie herangezogen werden, yes or no?

Die insgesamt etwas unbefriedigende Evidenzlage ist ja auch dargestellt worden. Deshalb die Frage an die Kliniker: Welchen Stellenwert messen Sie der Behandlungsoption Trastuzumab plus Capecitabin, die wir jetzt hier sehen, in der Vergleichbarkeit zu der von uns als zVT genannten Behandlungsoption, bei der es eben nicht nur um Trastuzumab ging, bei? Wie bewerten Sie diesbezüglich den alleinigen Vergleich, den uns der pU jetzt vorgelegt hat? Denn das ist ja – darum brauchen wir gar nicht herumzureden – die entscheidende Frage, ob man die Studie anschaut oder nicht. In der Studie sieht man dann, wenn man sie sich anschaut, Effekte, die Herr Koch auch erwähnt hat. Vor diesem Hintergrund ist die Frage relativ bedeutsam, ob das so zutrifft, wie es auch vom pharmazeutischen Unternehmer ausgeführt worden ist.

Dazu haben sich jetzt im ersten Aufschlag Herr Professor Wörmann, Herr Professor Hartkopf und Herr Professor Schmidt gemeldet. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe mich in den Chat eingetragen. Ich glaube, die anderen hatten sich sogar eher gemeldet. – Also, unser kritischer Punkt ist, dass wir uns nicht völlig auf eine Therapie festlegen. Ich glaube, die Registerdaten, die gerade schon zitiert wurden, zeigen, dass wir sehr, sehr nah an diesen intensiv vorbehandelten Patientinnen sind. Das ist meines Erachtens ein kritischer Punkt für uns gewesen, warum wir uns so deutlich positioniert haben, dass wir das als Vergleichstherapie akzeptieren.

Es gibt eine vergleichende Studie, die CEREBEL-Studie; sie zeigt einen leichten Überlebensvorteil für Trastuzumab und Capecitabin gegenüber Lapatinib und Capecitabin.

(Zuruf von Herrn Koch [Seagen]: Was?)

– Es gibt durchaus auch Interpretationsthemen. Aber auf keinen Fall ist Trastuzumab/Capecitabin die schlechtere Therapie. Sie war sogar in dieser Studie mit einem Hazard Ratio von 1,30 um 30 Prozent besser als der Lapatinib-Arm.

Anders gesagt: Wir sind so ein bisschen irritiert. Wir waren einmal hier zu einer Diskussion über das Hodgkin-Lymphom; da gab es die neue Diskussion Brentuximab Vedotin. Dazu haben wir von unserer Seite in Deutschland gesagt: Wir können auf keinen Fall einen schlechteren Standard akzeptieren. Das war in dieser Studie COPP ABVD. Bei uns in Deutschland ist BEACOPP der Standard, und wir können nicht akzeptieren, gegen einen schlechteren Stan-

dard zu vergleichen. Ich glaube, wir hätten den pharmazeutischen Unternehmer hier gekreuzigt, wenn er den schlechteren Arm genommen hätte. Ich glaube, wir würden nicht so weit gehen zu sagen, dass es wirklich der bessere ist, den er genommen hat. Aber ich glaube auf keinen Fall, dass er den schlechteren Arm genommen hat. Deswegen denken wir, dass das als Vergleich gewertet werden muss.

Jetzt dürfen die Kollegen mir wahrscheinlich noch bestätigen, dass es in der Realität genauso ist, aber es ist, glaube ich, nicht möglich, zu sagen: Man muss Lapatinib und Capecitabin nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Hartkopf, Herrn Schmidt und Herrn Tesch, dann eine Frage von Frau Müller. – Herr Professor Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich kann mich dem, was Herr Wörmann gesagt hat, nur anschließen. Wir haben ja erste Registerstudien aus der PRAEGNANT-Studie, die aus meiner Sicht durchaus eine repräsentative Stichprobe hat, weil dort sowohl universitäre Kliniken als auch Praxen und größere Brustzentren ihre Patienten einbringen und relativ systematisch alle Patienten erfassen. Da hatten wir für diese Kombination mit Lapatinib nur rund 20 Prozent in dieser Linie. Die anderen Kombinationen waren deswegen nicht häufiger, aber es zeigt einfach, dass es hier einfach keinen Standard gibt und dass das Bild ein sehr buntes ist. Um definitiv zu sagen, was die bessere Variante für einen Standard wäre, müsste man eine Studie machen; aber ich denke, das wäre in der jetzigen Situation nicht zielführend. Deswegen gehe ich davon aus, dass der Vergleichsarm mindestens genauso effektiv ist wie die anderen Therapien und letzten Endes der klinischen Realität entspricht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Herr Professor Schmidt, dann Herr Tesch.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Guten Morgen auch von meiner Seite. – Man muss ganz klar sagen, obwohl schon alles gesagt ist: Ganz klar, das Trastuzumab plus Capecitabin ist ein von der Effektivität her absolut adäquater Vergleichsarm, wie es die Kollegen schon geschildert hatten. Er hat aus meiner Sicht auch für die Patientinnen den Vorteil, dass die Verträglichkeit schon subjektiv besser ist als mit Capecitabin und Lapatinib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Herr Professor Tesch.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Auch ich kann mich nur meinen Kollegen anschließen. Wir befinden uns ja hier in einer schwierigen Situation. All diese Patienten haben ja bereits mehrere Therapielinien in der metastasierten Situation hinter sich.

Der Meilenstein wurde mit Trastuzumab und Pertuzumab plus Chemotherapie in der ersten Linie mit einem richtig großen Survival Benefit für die Patientinnen von mittlerweile mit über 50 Monaten gesetzt. Das war eigentlich unerreicht in vielen Jahren und hat den ersten Standard gesetzt. Danach kam eine weitere Therapie mit dem Trastuzumab-Antikörper-Konjugat, dem T-DM1, was noch einmal einen Gesamtüberlebensvorteil hatte. Wir sind also jetzt in der dritten Therapielinie, und dann sind die Zeiten der Algorithmen schon fast vorbei, weil es einfach noch weitere Substanzen gibt, die eben genannten. Da muss man wirklich überlegen, den Patientinnen eine Therapie anzubieten, die gut verträglich und hocheffektiv ist.

Es gibt keine Head-to-Head-Vergleiche für alle diese gegebenen Möglichkeiten. Deswegen ist es pragmatisch, die Kombination zu wählen. Sie wird auch am häufigsten eingesetzt, und zwar global am häufigsten eingesetzt, nicht nur in Deutschland. Mit dem Lapatinib haben wir zwar auch Erfahrungen, aber nicht die besten. Mit Trastuzumab/Capecitabin haben wir die besten Erfahrungen; das setzt sich in der Praxis um. Das ist heute eigentlich eine der am häufigsten eingesetzten Kombinationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch. – Jetzt Frau Müller, GKV-SV – Entschuldigung, Kassenärztliche Bundesvereinigung –, anschließend Herr Hastedt, GKV-SV, dann Herr Kaiser, IQWiG. – Bitte schön, Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Ich habe die Seiten noch nicht gewechselt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das wäre ja mal spannend. Wir lösen das demnächst mal aus.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Nachfrage, weil sich die Kliniker unter den Stellungnehmern eben sehr deutlich für den Studienkomparator Trastuzumab plus Capecitabin ausgesprochen haben, zum einen wegen der Relevanz in der Praxis, die tendenziell ja noch höher als die von Lapatinib und Capecitabin eingeschätzt wird, wenn ich das richtig verstanden habe, möglicherweise mit einer Tendenz zu weniger Nebenwirkungen, aber zum anderen größtenteils nicht auf direkte Vergleiche oder auch auf die CEREBEL-Studie abgehoben haben.

Ich möchte einfach noch einmal etwas dazu hören, weil das IQWiG das auch angeführt hat. Sie haben ja darauf hingewiesen – das ist auch richtig –, dass die Patientinnen in dieser Studie in einer früheren Linie waren – ich gehe jetzt nicht auf die Details ein –, aber in einer deutlich früheren. Sie mussten ja nicht einmal eine HER2-Therapie haben. Ein Teil hatte es, aber eben nicht alle. Und Folgendes ist ein ganz wichtiger Punkt: Wir haben in der HER2-CLIMB-Studie hier ungefähr die ersten Patientinnen mit Hirnmetastasen, mit ZNS-Filiae drin. Es ist auch ein ganz wichtiges Ergebnis, dass für sie auch das Overall Survival noch günstiger ist als insgesamt; es ist ja insgesamt schon sehr günstig. Diese Patientinnen waren in der CEREBEL-Studie aber ausgeschlossen. Da wurde nun gerade auf Endpunkt untersucht, ob sich ZNS-Filiae manifestieren.

Jetzt ist meine Frage: Wie interpretieren Sie diese Limitation in der CEREBEL-Studie, dass man das praktisch auf die Drittlinie und auf Patientinnen überträgt, die mindestens teilweise schon zu Studienbeginn ZNS-Metastasen hatten, vielleicht auch vor dem Hintergrund, inwieweit für die zugelassenen Optionen denn überhaupt Evidenz für die Drittlinie vorliegt? Sie sind ja schon ab der Zweitlinie zugelassen. Also: Evidenzlage insgesamt in der Drittlinie. Herr Hecken hat auch schon kurz angesprochen, dass die Evidenzlage recht dünn ist.

Meine andere Frage wurde bisher noch gar nicht angesprochen. Es gab auch massive Kritik vom IQWiG daran, dass in der HER2CLIMB-Studie keine leitlinienkonforme lokale Therapie möglich war, also Strahlentherapie oder OP. Auch die systemische Kortikosteroid-Therapie ist genannt; aber hauptsächlich haben wir die Lokaltherapie.

Sie haben sich dazu geäußert, ich weiß das; aber ich hätte gern, dass Sie nochmal dazu ausführen, wie Sie das hier in der Studie von dem Patientenkollektiv her sehen, das eingeschlossen wurde, was ja entweder keine behandlungsbedürftigen ZNS-Metastasen zu Beginn oder solche hatte, die vorbehandelt waren und zum Moment des Einschlusses nicht behandlungsbedürftig waren. Ist das Studienprotokoll so, wie es vom IQWiG interpretiert wurde – das war ja in einer Stellungnahme tatsächlich drin –, richtig oder falsch interpretiert worden? Das ist meine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Müller. – Ich habe jetzt Herrn Professor Wörmann und Herrn Professor Schmidt mit Antworten dazu. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich führe ein bisschen aus, was ich gerade eben aus der CEREBEL-Studie sagte, die im *Journal of Clinical Oncology* gut publiziert wurde. Ich hatte schon versucht anzudeuten, dass diese Studie nicht in allen Punkten auf die jetzige Situation übertragbar ist – da sind wir ganz vorsichtig –, und das merken Sie auch an den Daten der PRAEGNANT-Registerdaten. Wir sind nicht so weit, dass wir sagen können: Auf die jetzige Situation nach der intensiven und üblicherweise sehr langen Vorbehandlung dieser Patientinnen können wir die damals erhobenen Daten heute noch komplett übertragen. Ich glau-

be, wir können trotzdem daraus schließen, dass der Arm Trastuzumab/Capecitabin auf keinen Fall schlechter als ein Lapatinib-haltiger Arm ist. Deswegen glaube ich, dass man nicht sagen kann: Nur der eine darf der jetzige Standard sein. – In diese Richtung sollte unsere Eingabe auch zu verstehen sein.

Der zweite Punkt ist: Wir hatten – das sage ich fürs Protokoll vorsichtig – ein bisschen den Eindruck, dass sich die Fortschritte der Strahlentherapie aus den letzten 20 Jahren nicht vollständig im IQWiG-Bericht niedergeschlagen hatten. Deswegen haben wir die Diskussion mit den Strahlentherapeuten aufgenommen und hier sogar – ich darf es noch einmal ganz deutlich machen – einen Strahlentherapeuten gebeten, noch einmal deutlich zu machen, wie er den Standard sieht. Da geht es zum einen um die Symptomlinderung, aber zum anderen natürlich auch darum, dass es bisher keine Daten gibt, dass die Gesamtüberlebenszeit durch Strahlentherapie von Metastasen verlängert werden könnte. Vielleicht wäre es fair, hier den Kollegen aus Magdeburg zu Wort kommen zu lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir das doch. – Herr Schmidt, wenn Sie einverstanden sind, nehmen wir zuerst Herrn Professor Brunner. – Herr Professor Brunner, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Brunner (DEGRO): Guten Tag noch mal! – Ich wollte einfach kurz dazu sagen, dass wir letztendlich von den Ganzhirnbestrahlungen weggekommen sind und jetzt weitestgehend, wenn nur wenige Metastasen da sind, eine stereotaktische Radiotherapie durchführen und dadurch auch bessere Lokalkontrollen erzeugen.

Wenn wir das auf die zur Debatte stehende Zulassung von Tucatinib übertragen, dann ist es bei der Studie, um die es geht, so gewesen, dass nur Patientinnen eingeschlossen werden konnten, die nach der Bestrahlung stabil waren oder wenn sie eine lokale Behandlung in der Screeningphase hatten, bzw. dass Patientinnen, die vorbehandelte progrediente Metastasen hatten, nur eingeschlossen werden konnten, wenn keine erneute lokale Behandlung indiziert war. Dann ist es so, dass bei unbehandelten Hirnmetastasen diese nur rekrutiert werden konnten, wenn es keine Indikation für eine lokale Therapie gab.

Mit anderen Worten: Die meisten Patientinnen – das waren von den 291 über 200 – hatten vorher eine Bestrahlung oder eine andere Lokaltherapie erhalten, während die Resektion, was ja auch häufig letztendlich bei diesen Patientinnen der Fall ist, auch dazu dient, um noch einmal den Mutationsstatus zu überprüfen, der sich unter der Therapie ändern kann. Von daher sehen wir eigentlich schon, dass es keine Missachtung der Lokaltherapien gab. Im Gegenteil, es wurde sehr genau darauf geachtet. Insbesondere war es so, dass eben diese Fortführung der Systemtherapie – das ist das Tucatinib – mit dem Monitor jenseits des Progresses mit einer Lokaltherapie überprüft werden musste.

Es war vom IQWiG her, glaube ich, andersherum interpretiert worden, dass man quasi eine Strahlentherapie zulassen musste. Ich meine, es war umgekehrt gemeint, dass nach Progress von Hirnmetastasen und Lokaltherapie derselben eine Fortsetzung der Studientherapie – damit ist das Tucatinib gemeint – durchführbar wurde. Von daher sehen wir von der Strahlentherapie her keine Einwände in Bezug darauf, wie diese Studie geplant und durchgeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzungen, Herr Professor Brunner. – Jetzt haben wir Herrn Professor Schmidt. Dann geht es in der Fragerunde mit Herrn Hastedt und Herrn Kaiser weiter. – Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Zur ersten Frage. Es stimmt sicherlich, die Situation ist nicht eins zu eins vergleichbar. Aber man muss doch sagen: Es ist immerhin eine große Phase-III-Studie gewesen, die einzige große Phase-III-Studie, die diese beiden Therapieschemata miteinander verglichen hat. Wie bereits angeklungen ist, kann man sicherlich trotz aller Einschränkungen sagen: Auf keinen Fall ist Trastuzumab/Capecitabin die schlechtere Variante.

Zur Frage der Lokalthherapie, speziell der Radiatio, hat der Kollege Brunner als Strahlentherapeut die Situation optimal dargestellt. Da sollte man also keine Mängel an einer Studie suchen, wenn in diesem Zusammenhang eben keine vorhanden sind. – Danke sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Jetzt Herr Hastedt, GKV-SV, dann Herr Kaiser, IQWiG.

Herr Dr. Hastedt: Auf die Studie CEREBEL wollten wir auch hinaus. Ich habe doch die Frage, ob Sie uns noch einmal genau erklären könnten, wieso Sie daraus ableiten können, dass Trastuzumab plus Capecitabin in dieser Situation nicht schlechter sein könnte als die vom G-BA bestimmte zVT. Unserer Ansicht nach ist es durchaus ein großer Unterschied, ob man sich mit einer Anti-HER2-Therapie in der ersten, zweiten oder eben dritten Therapielinie befindet. Ich möchte auch darauf hinweisen, dass das Trastuzumab im Regelfall schon vorher in der Therapiesequenz gegeben wurde und wir in der CEREBEL-Studie auch Patientinnen haben, die noch nicht einmal eine einzige Anti-HER2-Therapie bekommen haben. Das ist unserer Ansicht nach schon ein relativ großer Unterschied zu der hier zu bewertenden Therapiesituation.

Außerdem bitte ich Sie erstens, noch einmal die vom G-BA bestimmte zVT und das Trastuzumab/Capecitabin hinsichtlich des Zulassungsstatus einzuordnen, um das hier festzuhalten. Zweitens frage ich, ob Sie uns noch ein paar weitere konkrete Informationen geben können, welche Evidenz es denn nun eigentlich neben der CEREBEL-Studie für den Einsatz von Trastuzumab und Capecitabin in der dritten Linie beim HER2-positiven Mamma-Ca gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Wer möchte? – Herr Ruof und dann Herr Altmann.

Herr Prof. Dr. Ruof (Seagen): Zu den beiden Fragen, zunächst zur CEREBEL-Studie. Es ist so, wie Sie bereits gesagt haben: Die Datenlage in dieser Situation ist sehr dünn. Die ganze Fragestellung trifft auch für die Zulassungssituation zu. Die Zulassung von Lapatinib in dieser Therapiesituation, in diesem Anwendungsgebiet, das wir heute diskutieren, hat keine Datengrundlage. Das heißt, die Lapatinib-Zulassung wurde 2008 ausgesprochen und ist heute entsprechend nicht mehr ganz aktuell; sie beinhaltet die kürzlichen Entwicklungen mit der Zulassung der gesamten Antikörper nicht mehr. So viel vielleicht zu dem Zulassungsstatus.

Die CEREBEL-Studie ist nun einmal die einzige Studie, die einen Head-to-Head-Vergleich auf höchstem Niveau mit einer guten Datengrundlage zwischen den beiden möglichen Regimen erlaubt, dem Lapatinib- und dem Trastuzumab-basierten Regime. Sie zeigt, wie Professor Wörmann bereits geschildert hat, einen Vorteil für das Trastuzumab-basierte Regime. Von daher denken wir, es ist auf keinen Fall eine Untertherapie. Natürlich ist die Übertragbarkeit nicht gewährleistet; aber sie ist in jede Richtung nicht gewährleistet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ruof. – Ergänzend Herr Altmann.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Ich glaube, Herr Schmidt hatte sich gerade auch noch gemeldet. Ich würde ihm als Kliniker den Vortritt lassen.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank. – Vielleicht noch als Ergänzung zu der dritten Frage, die aufgetaucht war: Was gibt es sonst an Evidenz für Trastuzumab/Capecitabin? Da ist die Treatment Beyond Progression Studie zu nennen, die tatsächlich als erste Studie das eigentlich onkologisch auf den ersten Blick Kontraintuitive gezeigt hat, dass es durchaus Sinn machen kann, auch nach Progress einen Teil der Therapie noch fortzuführen, nämlich das Trastuzumab beizubehalten und das mit einer anderen Chemotherapie zu kombinieren. Das ist sicherlich das, was den Ausschlag gegeben hat, weswegen diese Therapieform sehr häufig eingesetzt wird.

Den Punkt, dass in der Situation selbstverständlich auch Capecitabin/Lapatinib keine Evidenz hat und sich heutzutage wahrscheinlich mit einer Zulassung auch sehr schwer tun würde, hat

Herr Ruof schon angesprochen. Das ist eine ganz andere Situation, 13 Jahre sind ins Land gegangen seit der Zulassung von Capecitabin/Lapatinib. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Jetzt Herr Altmann.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Ich wollte dazu eigentlich nur noch abschließend sagen, was auch Herr Koch schon im Eingangsstatement hatte: Die beste Evidenz ist wahrscheinlich die Fachinformation von Lapatinib, in der unter den Warnhinweisen die Kombination mit Capecitabin eindeutig als einer Kombination von Trastuzumab mit Capecitabin unterlegen genannt wird. Also, wie oft gesagt: Die Evidenz ist nicht da, aber wenn selbst die Fachinformation davon spricht, ist das, denke ich, eine gut begründete These. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt, Frage beantwortet, oder Nachfrage?

Herr Dr. Hastedt: Wenn ich es jetzt richtig verstanden habe, ist es so: Die Lapatinib-Zulassung besteht nach wie vor, und die letztlich einzige Evidenz beim Einsatz von Trastuzumab plus Capecitabin in der Situation, über die wir hier sprechen, ist die CEREBEL-Studie. So wie wir das verstanden haben, wurde jetzt auch herausgearbeitet, dass sie nur sehr begrenzt auf das vorliegende Anwendungsgebiet passt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Hartkopf dazu.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich würde das, was Herr Hastedt gesagt hat, nicht ganz so im Raum stehen lassen. Es stimmt schon, dass es die einzige Evidenz ist. Das Problem ist: Wir haben für das Lapatinib keine richtige Evidenz. Das ist so ein bisschen die Schwierigkeit, denn die Evidenz von Lapatinib bezieht sich nicht mehr auf die Patienten, die aktuell für diese Studie rekrutiert werden, und auch nicht mehr auf die Patienten, die wir in dieser Linie HER2-zielgerichtet behandeln.

Das heißt: Klar, man kann sagen, wir haben keinen Head-to-Head-Vergleich in der Therapielinie für Lapatinib im Vergleich zu Trastuzumab; aber wir haben in dieser Therapielinie genauso wenig eine eindeutige Evidenz für Lapatinib. Deswegen würde ich doch dasjenige als Vergleichstherapie nehmen wollen, was in der Behandlung durchgeführt wird, und da entscheiden wir uns häufig aus eben genannten Gründen, insbesondere auch was die Verträglichkeit betrifft, für die Trastuzumab-Kombination.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Noch mal zurück. Herr Hastedt?

Herr Dr. Hastedt: Wie gesagt, der Unterschied ist: Wir haben einen zugelassenen Wirkstoff – sicherlich kann man auch darüber diskutieren, ob bei Lapatinib die Evidenz gut ist und wie sie da ist –, und wir haben Trastuzumab plus Capecitabin, wo wir an dieser Stelle auch eher begrenzte Evidenz haben. – Aber vielen Dank für Ihre Ausführungen dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt habe ich Herrn Kaiser, dann Frau Müller. – Herr Kaiser, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich würde mich gern zu beiden Punkten kurz äußern und auch Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer stellen. Das eine bezieht sich auf das Thema Hirnmetastasen, das andere auf die Wahl der Therapie in der Studie.

Vielleicht kurz zu den Hirnmetastasen. Wir haben uns durchaus mit den Leitlinien zu der Behandlung des Mammakarzinoms und zur Strahlentherapie beschäftigt. In unserem Bericht steht an keiner Stelle, dass wir denken, die Strahlentherapie verlängere das Gesamtüberleben. Aber hier sind auch andere Endpunkte untersucht worden, zum Beispiel die Morbidität. Ich entnehme den Leitlinien auch nicht, dass Strahlentherapie irrelevant wäre, weil dies das Gesamtüberleben nicht verlängert; vielmehr gibt es ja auch andere Indikationen dafür.

Unser Punkt ist auch nicht, dass am Anfang beim Eingang in die Studie entsprechend die Patientinnen und Patienten gewählt wurden, vielleicht im Screening auch dieses oder jenes gemacht worden ist, sondern dass im Studienverlauf – so steht es im Studienprotokoll wortwörtlich – alle Anstrengungen unternommen werden sollen, um lokale Maßnahmen für die Hirnmetastasen möglichst zu vermeiden. – Da steht auch eine Rationale, und das kennen wir auch aus anderen Studien: Man möchte einen möglichst unverschmutzten Effekt auf die Progression der Hirnmetastasen durch die systemische Therapie haben. Das ist die Rationale, weshalb man das gemacht hat.

Das heißt also, es ist – und das haben Sie als pharmazeutischer Unternehmer ja auch beschrieben – natürlich sehr sinnvoll, solche Patientinnen und Patienten tatsächlich jetzt einmal in eine solche Studie aufzunehmen und das zu untersuchen. Aber Sie haben dann an der Stelle eben auch den Ansatz, dass Sie möglichst unverschmutzt den tatsächlichen Effekt der von Ihnen eingesetzten Therapie untersuchen wollen. Das war Ihr Ansatzpunkt in dieser Studie. Dass das potenziell gar keine Auswirkungen auf das Gesamtüberleben hat, ist eine ganz andere Frage. Es gibt ja, wie gesagt, mehrere Endpunkte.

Ich habe in dem Zusammenhang mit den Hirnmetastasen folgende Frage; sie hängt jetzt gar nicht so sehr damit zusammen, was da gemacht worden ist oder was nicht. Das ist vielleicht auch ein bisschen falsch aufgenommen worden. Für uns bedeutet das nicht, dass deswegen die Studie grundsätzlich unbrauchbar wäre, sondern man muss sich halt fragen, an welchen Effekten das eventuell etwas macht.

Hier ist in verschiedenen Verfahren schon über die Erhebungsmethodik gesprochen worden, was Hirnmetastasen, was vielleicht auch die Progression von Hirnmetastasen, was das Neuauftreten von Hirnmetastasen angeht. Da ist auch darüber gesprochen worden, dass die RANO-Kriterien hier sehr sinnvoll wären. Sie hatten ursprünglich in der Studie geplant, hier den ganzen Komplex Hirnmetastasen mit den RANO-Kriterien zu erheben, und Sie haben das dann in Folgeprotokollen wieder weggenommen und auf die hier schon in anderen Verfahren als wenig geeignet diskutierten RECIST-Kriterien zurückgeführt. Können Sie beschreiben, was Ihre Rationale war, warum Sie von den eigentlich besser geeigneten RANO-Kriterien auf die RECIST-Kriterien zurückgegangen sind? Ich würde die nächste Frage zu der Vergleichstherapie und die Punkte danach ansprechen, damit wir vielleicht erst einmal in den einzelnen Komplexen bleiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Jetzt hat sich unmittelbar dazu Herr Altmann vom pU gemeldet, dann Herr Professor Hartkopf und Herr Schwenke als Biostatistiker für den pU. – Zunächst Herr Altmann, dann Herr Professor Hartkopf, dann Herr Schwenke.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Herr Kaiser, ich wollte nur, weil Sie aus dem Protokoll zitiert haben, sagen, dass es möglichst vermeidbar wäre. Es steht im Protokoll aber auch genauso, dass die letztendliche Entscheidung jeweils beim behandelnden Arzt lag. Deswegen sprechen wir auch hier von keinerlei Unterversorgung.

Natürlich wurde es mit dem Monitor besprochen. Das bedingt auch die Unterbrechung bei isolierten Hirnmetastasen, die Sie auch in Ihrem Statement explizit erwähnt haben. Diese Patienten konnten die Therapie unterbrechen, konnten eine lokale Therapie bekommen und dann wieder weitermachen; das heißt, auch sie wurden optimal versorgt, was, glaube ich, auch Herr Professor Brunner schon erwähnt hat.

Und, wie gesagt, auch da gilt: Eine Progression der Hirnmetastasen war im Endeffekt auch ein Ende des PFS und damit auch ein Ende der Studientherapie. Also kann man auch hier nicht davon sprechen, dass Patienten gewaltsam in der Studie gehalten wurden, so wie Sie das ein bisschen ausgedrückt haben, sondern es war eine deutliche Absprache zwischen dem Arzt und der Patientin, was zum Wohle der Patientin getan werden sollte. Viele der Patientinnen sind ausgeschieden und sind dann behandelt worden, wie auch beschrieben,

eben nach dem Ausscheiden oder nach dem Ende der Studienmedikation. – So viel zu dem „möglichst vermeidbar“.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Altmann. – Jetzt Herr Professor Hartkopf, dann Herr Schwenke.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich wollte gar nicht auf die Frage eingehen, die Sie erst am Ende Ihrer Ausführungen gestellt hatten, sondern tatsächlich auf diesen Punkt, dass alle Anstrengungen unternommen werden müssen, um eine Bestrahlung zu vermeiden. Klar, natürlich formuliert man so etwas im Studienprotokoll mit dem Ziel, vor dem Hintergrund, ein sauberes Ergebnis hinzubekommen. Aber rein aus klinischer Sicht ist das etwas, was wir auch in der Klinik so machen, weil wir, wenn es irgendwie geht, eine Bestrahlung vermeiden möchten, und zwar einerseits wegen der Toxizität, aber andererseits deshalb – und das ist das Hauptproblem –, weil man eine Bestrahlung nicht so oft durchführen kann wie man möchte. Das heißt, wenn ich es jetzt einmal für eine bestimmte Metastasenlokalisation oder vor allen Dingen auch für die Ganzradiatio betrachte, so haben Sie eine, maximal zwei Chancen, das zu bestrahlen. Dieses Pulver versuchen Sie, wenn es irgendwie geht, nicht zu verschließen. Von daher ist es ein ganz normales Vorgehen, eine Strahlentherapie zu verzögern oder, wenn es klinisch zu rechtfertigen ist, nicht durchzuführen, was wir auch außerhalb der Studie so machen.

Von daher sehe ich eigentlich nicht, dass da irgendwie Patientinnen eine andere Therapie oder lokale Therapie vorenthalten wurde, sondern im Gegenteil: Das ist eine der wenigen Studien, wo tatsächlich auch einmal die Möglichkeit besteht, medikamentöse Therapien für Patientinnen mit Hirnmetastasen zu untersuchen. Das ist tatsächlich etwas, was fehlt, weil die lokalen Maßnahmen einfach so begrenzt sind. Wir brauchen hier dringend weitere Therapiebausteine, und die können nur in der medikamentösen Behandlung liegen, weil Sie Bestrahlung und Chirurgie zwei-, dreimal machen können, und dann war's das.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Brunner, Sie hatten sich dazu gemeldet, dann Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Brunner (DEGRO): Ich wollte dazu noch ergänzen, dass die Einschlusskriterien so gefasst waren, dass letztendlich alle Patientinnen, die eine Indikation für die Lokaltherapie hatten, gar nicht in die Studie hinein durften.

Dann ist eben auch gut formuliert, dass Target Lesions, also letztendlich Messmetastasen im Gehirn, die nicht lokaltherapiebedürftig sind, nicht ohne Grund bestrahlt werden sollten. Das ist ein sehr wichtiger Endpunkt, weshalb man, wenn man das PFS messen möchte, eine Target Lesion, die für diesen Endpunkt notwendig ist, damit man überhaupt messen kann, nicht ohne Grund bestrahlt. Von daher ist es schon sehr verantwortungsbewusst auch im Sinne der Patientinnen formuliert, dass man einerseits Lokaltherapien da, wo sie notwendig sind, im Therapiekonzept zulässt, aber andererseits natürlich auch an den Endpunkt denken muss.

Ich glaube, das ist in dieser Studie sehr gut gelungen, so muss ich jetzt einmal sagen, von der Seite aus, dass man die Therapie letztendlich anbietet, die eben hier bei den Patientinnen nicht zur Anwendung gekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Brunner. – Herr Ruof, konkret dazu oder nach Herrn Schwenke? Herr Ruof, Sie müssen das jetzt entscheiden.

Herr Dr. Ruof (Seagen): Herr Schwenke gerne voran.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Schwenke, danach Herr Ruof, anschließend ist Herr Kaiser mit seinen weiteren Fragen wieder dran, und dann habe ich immer noch Frau Müller auf dem Zettel.

Herr Dr. Schwenke (Seagen): Vielleicht darf ich zum Target Point noch etwas sagen. Zum einen: Herr Kaiser, es freut mich sehr, dass Sie das Ansprechen offensichtlich, weil Sie nach den RANO-Kriterien fragen, auch als relevant ansehen. Für die RANO-Kriterien braucht man

das 3D-Matching. Das war nicht überall gewährleistet, weswegen wir dann insgesamt RECIST genommen haben, weil die Daten aus der Bildgebung für RECIST vorlagen, aber für RANO eben nicht überall. Wir haben als primären Endpunkt in der HER2CLIMB-Studie das PFS, wo wir eindeutig einen signifikanten Effekt sehen, der sich dann auch in das OS überträgt, sodass wir hier sagen können: Selbst wenn man sich das Ansprechen nur auf den RECIST-Kriterien anschaut, sehen wir deutliche Effekte, die sich dann auch in das Gesamtüberleben übertragen, sodass wir hier einen deutlichen Vorteil sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schwenke. – Jetzt Herr Ruof und dann wieder Herr Kaiser.

Herr Dr. Ruof (Seagen): Das Wichtigste, was in dieser Diskussion aus meiner Sicht nicht verloren gehen sollte und was Herr Kaiser selbst gesagt hat, ist der Punkt, dass die Strahlentherapie bislang nicht nachgewiesen hat, dass sie irgendeinen Effekt auf das Überleben hat. Das heißt, die neun Monate Überlebenszeitgewinn, die wir hier haben, also 12 versus 21 Monate, sind so oder so unabhängig von der ganzen Diskussion, die wir hier im Moment hinsichtlich der Bestrahlung führen. Das festzuhalten ist noch mal wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Aufgrund der letzten Eingabe von Herrn Ruof stelle ich vielleicht noch eine Zwischenfrage, die aber genau auch mit dem Effekt auf das Gesamtüberleben und mit dem Thema hier – Metastasenpopulation, Population ohne Metastasen – zu tun hat. Meine Zusammenfassung daraus ist: Ich kann mit den Argumenten, die Sie beschreiben, nachvollziehen, dass hier potenziell kein oder zumindest kein großes Problem besteht.

Ich glaube, was man in Bezug auf Metastasen lernen könnte und vielleicht lernen sollte, ist, entsprechende Formulierungen im Studienprotokoll sehr, sehr zurückhaltend oder gar nicht festzuschreiben. Diese Verknüpfung, möglichst alles zu vermeiden, um einen unverschmutzten Endpunkt zu haben, ist nicht unproblematisch. Wenn das, was Herr Hartkopf beschrieben hat, im Grunde genommen sei das ja sowieso die Art, wie agiert werde, zutrifft, dann brauche ich auch keine Formulierung im Studienprotokoll, die darauf noch irgendwie aufmerksam macht. Deswegen ist das vielleicht jetzt erst einmal für mich persönlich die Zusammenfassung, was man eventuell daraus lernen kann.

Jetzt aber die Zwischenfrage. Herr Ruof, Sie haben gerade von neun Monate längerem Überleben der Patienten mit Hirnmetastasen gesprochen. Sie sprechen selber im Dossier davon, dass es keine Effektmodifikation gibt. Also, was ist es jetzt? Ist es eine unterschiedliche Überlebenszeit, ein Zugewinn bei denen, die Hirnmetastasen haben oder nicht haben? Wenn ja: Wie ist denn das Gesamtüberleben? Nach meiner Sichtung der Daten gibt es keinen statistisch signifikanten Vorteil bei denen, die keine Hirnmetastasen haben. Aber das ist natürlich nicht richtig und korrekt statistisch interpretiert, weil Sie eben keine Effektmodifikation haben.

Aber man muss irgendwie bei einem Weg bleiben: Entweder man sagt, man schaut sich die Gesamtstudie an – das kann ich sehr gut nachvollziehen, da gibt es einen Effekt –, aber dann gilt das eben erst einmal vom Grundsatz her auch für alle Patientinnen, mit oder ohne Hirnmetastasen; oder man geht den Weg, den Sie gegangen sind, und sagt, hier gebe es einen Vorteil von neun Monaten bei Patientinnen mit Hirnmetastasen. Dann müssen Sie aber auch das Gegenteil sagen, nämlich: kein signifikanter Vorteil bei denen ohne Hirnmetastasen. Deswegen sehe ich noch ein bisschen Widersprüche in der statistischen Interpretation dieser Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Herr Schwenke dazu.

Herr Dr. Schwenke (Seagen): Im Modul 4, also im Dossier und in der Stellungnahme, haben wir uns immer auf die Gesamtpopulation bezogen. Wir haben zu den Rückinformationen auch die Gruppe der Patienten mit Hirnmetastasen noch einmal extra ausgeführt, aber ein-

zig aus dem medizinischen Grund, dass für diese Patientinnen in der Regel sonst keine Daten vorliegen und wir das noch einmal explizit darstellen wollten. Aber der Zusatznutzen basiert in der Tat ausschließlich auf der Gesamtpopulation, und für die Gesamtpopulation sehen wir den signifikanten Effekt. Die Studie ist ja auch so angelegt, sie ist so gepowert, sie ist so durchgeführt und zeigt ja auch die Effekte, die wir dann im Modul 4 sehen. Also das nur dazu.

Ja, Sie haben völlig recht: Die Interaktion ist nicht signifikant. Wir teilen also nicht auf, sondern unser zentraler Punkt ist die Gesamtpopulation, wo wir die Vorteile im OS und – das darf man auch nicht vergessen – keine signifikanten Nachteile in den unerwünschten Ereignissen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung, Herr Schwenke. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank. Dann ist die Inkonsistenz ja geklärt.

Mein zweiter großer Punkt betrifft die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir hatten auch in unserer Bewertung beschrieben, dass es – das zeigt sich sowohl in den Leitlinien als auch in den konkreten Versorgungsdaten, bei aller Limitation dieser bislang vorliegenden Daten – einfach ein sehr heterogenes Feld der Behandlung gibt.

Vielleicht eine Korrektur zu manchen Aussagen: Die Aussage zu Trastuzumab und Capecitabin, diese Kombination sei die am häufigsten verwendete, lässt sich aus den wenigen deutschen Daten so nicht ableiten; vielmehr ist, wenn man etwas als Häufigstes nehmen kann, dies aus den wenigen Daten der PRAEGNANT-Studie Lapatinib plus Capecitabin. Das ist allerdings, so muss man sagen, äußerst problematisch: 85 Patientinnen, die selber auch nur ein Drittel derjenigen darstellen, die man eigentlich untersuchen wollte, weil da bei zwei Dritteln die Werte fehlten. Aber wenn überhaupt jemand oben in der Liste steht, auch nur mit ungefähr 25 Prozent, dann ist das Lapatinib plus Capecitabin.

Frage an den Hersteller: Sie hatten in Ihrem Dossier beschrieben, dass es aus Ihrer Sicht ein so heterogenes Feld gibt und man deswegen verschiedene Optionen, abhängig von der Vorbehandlung und vom Risikostatus der Patientinnen, wählen können sollte. Nun haben Sie es in Ihrer Studie so nicht gemacht. Vielmehr haben Sie eine ganz spezifische Kombinationstherapie gewählt. Was war denn der Anlass und was waren vielleicht auch Kriterien für die Patientinnen und Patienten in dieser Studie, dass Sie ausgerechnet diese Kombination gewählt haben und zum Beispiel Lapatinib und Capecitabin nicht als eine Option hatten? Das hätte man ja machen können; es gibt ja solche Studiendesigns mit Physician's Best Choice, sodass man aus den verfügbaren Optionen wählen kann.

Da nur als ergänzender Hinweis: Das ist ein Punkt, den die EMA auch in dem Bewertungsbericht aufmacht, dass für die Patientinnen mit Hirnmetastasen – und Sie beziehen das auf die Auswahl durch niedergelassene Onkologen – potenziell Lapatinib und Capecitabin vielleicht sogar die bessere Option gewesen wäre. Sie sind ja genau in der CEREBEL-Studie nicht untersucht worden. Also da einfach die Frage: Was waren das für Kriterien, warum Sie hier ausgerechnet alleine diese Kombination zur Verfügung gestellt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kaiser. – Wer macht das für den pU? – Herr Altmann, bitte.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Die Vergleichstherapie ist in Absprache und mit Diskussion mit FDA und EMA bestimmt worden. Das heißt, das war das Erste. Das heißt, beide großen Zulassungsbehörden haben diesen Vergleichsarm so akzeptiert, so gefordert, wie man es auch immer sehen möchte.

Ich glaube, wir haben einiges schon erwähnt, warum diese Kombination die einzige Kombination sein musste. Es wurde schon öfter gesagt, es gibt Treatment Beyond Progression, also

eine Trastuzumab-basierte Therapie, die weitergeführt werden sollte. Das haben wir gemacht. Das heißt, Trastuzumab ist im Vergleichsarm mit beteiligt worden.

Hinzu kommt – auch das wurde schon öfter erwähnt –, dass wir in einer Patientenpopulation sind, die bereits drei Antikörper gesehen hat. Das heißt, wir haben potenziell bei HER2 zwei, drei äußerst wirksame, hochwirksame Vergleichstherapien in diesem Patientenkollektiv bereits gesehen, und auch hier wird empfohlen, dann eine breit wirkende Chemotherapie zu geben. Das heißt, die Kombination aus Trastuzumab und Capecitabin war für uns und auch für die Zulassungsbehörden diejenige Kombination, die am besten geeignet ist, um diese Patienten zu versorgen, außerdem natürlich mit unserer Substanz noch dazu.

Deswegen wurde auch kein Best Treatment Choice oder Physician's Choice gewählt, weil die Absprache mit den Zulassungsbehörden gezeigt hat, dass man von dieser Kombination ausgehen möchte, um den Effekt zu zeigen. – Ich hoffe, das beantwortet Ihre Frage, warum wir diese Kombination genommen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Altmann. – Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, das beantwortet mir die Frage nur insofern, als dass Ihr ganz wesentliches Argument ist, dass Sie das mit den Zulassungsbehörden abgestimmt haben. Diese Studie hat ja 2016 begonnen. Haben Sie eine Beratungsanfrage zu dieser Phase-III-Studie beim G-BA gestellt?

Herr Dr. Altmann (Seagen): Dazu darf ich vielleicht auch gleich noch Stellung nehmen: 2016 war Seagen in Europa noch nicht aktiv. Das heißt, 2016 hatten wir noch keine Niederlassung in Europa. Ja, das ist natürlich kein Grund, aber 2016 war es eine Studie, die noch nicht einmal von Seagen geführt wurde; wir haben es erst hinterher übernommen. Das war eine damals im amerikanischen Markt konzipierte Studie; sie wurde erweitert, wurde global erweitert. Wir hatten damals leider noch keinen Einfluss auf ein Beratungsgespräch.

Was wir gemacht haben, ist, sobald wir die Möglichkeit hatten, eine Anfrage beim G-BA zur Vergleichstherapie zu stellen. Denn sobald wir das konnten, haben wir das getan. Hier ist Seagen einfach eine sehr, sehr neue Firma. Wir werden in Zukunft lernen; aber damals hatten wir leider noch keine Möglichkeit dazu, weil die Substanz noch nicht in unseren Händen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser noch mal.

Herr Dr. Kaiser: Ja, nur ganz kurz: Die Antwort, die Sie dann bei Ihrer ersten Anfrage bekommen haben, war ja eindeutig. Sie war nämlich, dass das, was Sie gewählt haben, nicht geeignet war.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Dass es nicht geeignet war wegen des Zulassungsstatus, aber nicht wegen der anderen Kriterien, die genauso möglich wären.

Herr Dr. Kaiser: Genau. – Nein, nein. Das ist die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Genau. – Aber nur aufgrund von einem von vier Kriterien, und die anderen drei Kriterien treffen wir, glaube ich, ganz gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Darüber haben wir eben schon eine Dreiviertelstunde gesprochen. Wir können das gerne noch mal nachspielen. Herr Kaiser, weitere Fragen?

Herr Dr. Kaiser: Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich muss folgende Frage nach dem Fall, den Herr Kaiser eben angesprochen hat, noch einmal etwas anders an die Kliniker stellen, weil das hier so relevant ist, nämlich dass der pU im Prinzip in dem, was er argumentativ in der Stellungnahme vertreten hat, auf etwas abgestellt hat, wofür man mehrere Therapien anbieten müsste.

Ich möchte von den Fachgesellschaften wissen: Gibt es vor dem Hintergrund der von Ihnen beschriebenen sehr schlechten Evidenzlage in der Drittlinie, übrigens auch für die zugelassenen Dosierungen, die ja gar nicht untersucht werden – das sind ja Altzulassungen –, überhaupt halbwegs belastbare Kriterien für die eine oder die andere Option? Das Einzige, was ich dazu gehört habe, war bisher Treatment Beyond Progression für Trastuzumab, wozu es ja ein bisschen Evidenz gibt, was der pU auch für die Wahl genau dieser Option angeführt hat, was aber off Label ist. Gibt es in der Praxis irgendwelche Kriterien, nach denen Sie sich für die eine oder die andere dieser Optionen entscheiden, also die Lapatinib-haltigen Kombis und die Trastuzumab-haltigen Kombis? Dass es dazu keine Studien gibt, wissen wir jetzt. Und: Gibt es noch weitere Optionen, die relevant wären? Das sind meine Fragen.

Danach habe ich noch eine ganz kurze Frage an den pU wegen des nachgereichten aktuellen Datenschnittes; sie würde ich dann gleich im Anschluss stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte? – Herr Wörmann, dann Herr Schmidt, anschließend Herr Tesch.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will die bisherigen Daten nicht so schlecht machen – es gibt immerhin eine Studie mit 540 Patientinnen –, weil hier ein Vergleich gemacht wurde: Trastuzumab/Capecitabin gegenüber dem Lapatinib-Arm. Da kommt heraus, dass das PFS unter Trastuzumab signifikant verbessert war: Das PFS liegt bei 0,02, Hazard Ratio bei 1,30, und beim Overall Survival von 1,34 war der p-Wert 0,095, also nicht signifikant auf 0,005-Niveau, aber immerhin ein Unterschied. Das war der Grund, warum wir am Anfang so deutlich argumentiert haben, dass man, glaube ich, eine Studie nicht gegen diesen Arm machen kann, ohne ihn zu berücksichtigen.

Noch mal die Wiederholung von vorhin: Wenn es anders gelaufen wäre, man Lapatinib genommen hätte, dann hätten wir jetzt hier gesessen, auch von uns aus, und hätten den Arm zerrissen, weil die Sorge gewesen wäre, dass man einen unterwertigen Arm genommen hätte, und argumentiert, es sei so schön, einen Gewinn für die neue Substanz gegen einen unterwertigen Arm zu finden.

Bezüglich der Auswahl der Patienten kann ich von mir aus sehr deutlich formulieren: Ja, ich glaube, jemand, der zur Diarrhö neigt, ist keiner, der Capecitabin nehmen sollte. Das haben wir beim Hand-Fuß-Syndrom schon einmal erlebt; derjenige sollte es auch nicht bekommen. Aber da würde ich gerne den Kollegen den Fall herüberspielen.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich denke, das Kriterium ist in der palliativen Situation natürlich im Idealfall eine Verlängerung des Überlebens, ganz klar. Aber genauso wichtig ist selbstverständlich auch die Lebensqualität der Patienten. Wenn man die Patienten sieht, wie wir sie natürlich über die vielen Jahre gesehen haben, in denen Capecitabin und Lapatinib zugelassen sind, dann hat man schon gesehen, dass das ein Regime ist, das doch eine nicht unerhebliche Toxizität hat, die sich oft auch nachteilig auf die Lebensqualität auswirkt.

Deswegen kann ich aus meiner Praxis – ich nehme an, dass ich da auch für die meisten meiner Kolleginnen und Kollegen sprechen kann – durchaus sagen: Okay, es stimmt, es gibt grundsätzlich mehrere Wege, die nach Rom führen; aber in der Situation würde ich den Weg wählen, der mit den geringsten Missliebigkeiten und Nebenwirkungen für die Patientinnen verknüpft ist, und das ist mit Sicherheit Trastuzumab/Capecitabin. Dass dies im Zweifelsfall sogar der eher noch etwas aktivere Weg ist, trotz aller Limitationen, die wir jetzt hoch und runter und runter und hoch diskutiert haben, ist jetzt bereits hinreichend gesagt worden. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Herr Schmidt hat es schon gesagt: In solcher Situation mit einer ungünstigen Prognose ist die Lebensqualität entscheidend. Eine Kombination einzusetz-

zen, die relativ hohe Nebenwirkungsraten hinsichtlich der Diarrhöen hat, die die Patienten extrem belasten, würde uns schwerfallen, wenn wir Alternativen haben. Wir haben Alternativen in der Situation, indem die Kombination Trastuzumab/Capecitabin doch deutlich besser vertragen wird. Das kann man, glaube ich, cum grano salis sagen. Das Management ist besser, die Lebensqualität der Patienten ist besser, und das ist auch nachgewiesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch. – Jetzt noch mal Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Worauf Sie jetzt nicht eingegangen sind – ich erwähne es nur noch einmal –, ist das Konzept Treatment Beyond Progression, wobei Trastuzumab weiter gegeben wird, auch wenn es in der Vortherapie möglicherweise schon enthalten war. Die Vortherapie ist ja auch ein mögliches Kriterium. Ich weiß nicht, ob dazu jemand noch kurz etwas sagen will.

Was ich noch ganz wichtig finde, adressiert an den pharmazeutischen Unternehmer: Sie haben einen aktuellen Datenschnitt vom 08. Februar 2021 nachgereicht. War dieser Datenschnitt präspezifiziert und/oder von einer Zulassungsbehörde irgendwie angefordert? Der finale Datenschnitt für die EMA soll ja erst im Juni 2023 vorgelegt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer kann etwas zu dem Datenschnitt sagen? Herr Schwenke, oder wer macht das? – Herr Altmann, bitte.

Herr Dr. Altmann (Seagen): Es ist mit einem Satz gesagt: Es war präspezifiziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Das ist ja eine wichtige Information, Frau Müller. Okay? Weitere Frage, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. – Nein, das war's eigentlich. Wie gesagt, ich habe herausgehört, dass ich nicht so wirklich harte Kriterien habe, wann ich das eine und das andere nehme. So habe ich das jetzt herausgehört, dass man nicht sagen kann: Es gibt außer dem Nebenwirkungsspektrum, was natürlich immer eine Rolle spielt, kein ganz hartes Kriterium. – Wenn das nicht so ist, bitte widersprechen Sie mir.

Ich habe auch herausgehört, dass der hier gewählte Komparator aus Klinikersicht tendenziell der geeignete ist, dass es aber mehr gibt, aber keine wirklich harten Kriterien: Ich nehme A oder B oder C. – Ich bitte um den Widerspruch jetzt und an dieser Stelle, weil das für uns wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, und danach möge er für immer schweigen. Da sind wir so ähnlich wie in der Kirche. – Herr Ratsch.

Herr Dr. Ratsch (Daiichi): Ich finde, es ist eine sehr relevante Diskussion, die wir zur Zweckmäßigkeit der jeweiligen Vergleichstherapien, die im Raum stehen, momentan führen. Ich frage mich jetzt in diesem Kontext, aber natürlich auch vorher schon, warum wir hier nicht über Trastuzumab Emtansin sprechen.

Ich weiß, dass dies für die beobachtete Population innerhalb der Studie keine Rolle spielt, weil die Patienten vortherapiert sind und dementsprechend nicht nochmals mit Trastuzumab Emtansin behandelt werden sollten. Schauen Sie mir aber das Anwendungsgebiet von TUKYSA an, steht dort: für Patienten, die zuvor mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten haben. Mittlerweile sind die Therapieschemata so, dass zwei HER2-gerichtete Therapieschemata bereits gegeben sein können, bevor T-DM1 angewendet wurde.

Schauen Sie in die PRAEGNANT-Daten, auch in die Publikation, die eingereicht und heute auch schon diskutiert worden ist, so sind in der Publikation von Laakman et al. nur die Patienten analysiert, die bereits TDM-1 bekommen haben, während es 50 Prozent noch nicht

bekommen haben. 50 Prozent der Patienten in dieser Linie, in dieser Auswertung hatten aber schon TDM-1.

Aus meiner Sicht, aus der Sicht von Daiichi Sankyo, ist TDM-1 eine alternative zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Anwendungsgebiet, ganz losgelöst von der Diskussion, wie die verschiedenen Schemata, die anderen beiden Schemata mit Capecitabin, Lapatinib und Trastuzumab, jetzt für diese Population im Rahmen der HER2CLIMB-Studie gehalten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ratsch; wir nehmen das zur Kenntnis. Sie hatten das ja auch geschrieben, und wir nehmen das jetzt auch noch einmal zu Protokoll. Ich glaube, das ist die Position sozusagen eines Mitbewerbers, aber das brauchen wir nicht zu diskutieren. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Worauf Herr Ratsch aufmerksam macht, ist der Punkt, dass selbst dann, wenn man sagt, dass aufgrund der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien der HER2CLIMB-Studie vielleicht genau diese Population dann die geeignete für die gewählte Vergleichstherapie ist, sich die Frage stellt, weil das Anwendungsgebiet durch die EMA nicht auf die Einschlusskriterien der HER2CLIMB-Studie beschränkt worden ist, wie viele Situationen es eigentlich sonst noch gibt, zum Beispiel eine Nichtvorbehandlung mit Trastuzumab Emtansin, und ob dann in der Situation andere Therapien zum Tragen kommen. Das ist die Diskussion, die wir oft haben, ob eine Studie geeignet ist, und wenn sie geeignet ist, welche Teilgebiete des Anwendungsgebietes sie abdeckt, ob das, was in der Vergleichstherapie gewählt wurde, das einzig Relevante ist oder nur für die Population relevant ist etc. Ich glaube, darauf macht das Gesagte noch mal aufmerksam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber er hat es auch schriftlich vorgetragen. Ich nehme das zur Kenntnis, weil ich ja jetzt nicht noch die Stellungnahmen anderer pharmazeutischer Unternehmer hier diskutieren möchte.

Weitere Wortmeldungen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Gelegenheit geben, jetzt die letzten anderthalb Stunden noch einmal zusammenzufassen. – Bitte spielen Sie die Diskussion wörtlich nach, damit wir alles zum siebten Mal hören. Also, Teile haben wir fünfmal gehört und dann kriegen wir es jetzt noch zum sechsten und siebten Mal. Wer möchte das machen? Dankbare Aufgabe! – Herr Koch, bitte.

Herr Koch (Seagen): Besten Dank für die anregende Diskussion. – Ich denke, viele von Ihnen würden mir zustimmen, wenn ich für uns sage, dass trotz der jüngsten Fortschritte in der Behandlung von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs der medizinische Bedarf für eine wirksame und sichere Therapie nach wie vor hoch ist.

Wir haben in aller Ausführlichkeit die Diskrepanz zu der vom G-BA vorgeschlagenen zweckmäßigen Vergleichstherapie intensiv diskutiert. Verschiedene Experten haben bestätigt, dass dies die Versorgungsrealität nicht komplett abbildet. Wir haben auch über die Evidenz und den Zulassungsstatus von Lapatinib gesprochen. Hier möchte ich noch kurz auf den EPAR der EMA bezüglich Tucatinib verweisen, die explizit bestätigt, dass vor Tucatinib bislang keine Substanz spezifisch in diesem Indikationsgebiet zugelassen ist.

Wir sind daher der Meinung, dass Trastuzumab und Capecitabin auf Grundlage der evidenzbasierten Medizin, des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse und des regelhaften Einsatzes im Anwendungsgebiet eine adäquate und zweckmäßige Vergleichstherapie darstellt. Bei Tucatinib handelt es sich schließlich um die erste Substanz, die nach Ausschöpfung der definierten Therapielinien einen Gesamtüberlebensvorteil nachgewiesen hat: bei der Gesamtpopulation 5,5 Monate und bei den Patienten mit Hirnmetastasen 9,1 Monate. Diesen Nutzen hat auch erst kürzlich die französische Zulassungsbehörde ANSM mit einem ANSM-3-Rating, also einem moderaten Nutzen, bestätigt. Zudem wurde Tucatinib bereits in mehrere nationale und internationale Leitlinien aufgenommen und wird dort bevorzugt empfohlen.

Uns ist aber auch bewusst, dass es sich um eine besondere Therapie- und Versorgungssituation handelt. Aber unseres Erachtens rechtfertigen die außerordentlichen Ergebnisse der HER2CLIMB-Studie einen Zusatznutzen von Tucatinib gegenüber den aktuell verfügbaren Therapieoptionen. – Besten Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Koch, für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank an alle klinischen Experten, auch an den pharmazeutischen Unternehmer und an die Mitbewerber für die Beteiligung an der Diskussion.

Wir werden das Diskutierte zu gewichten haben. Herr Schmidt hat es eben so schön gesagt: Viele Wege führen nach Rom. Hier gibt es ein paar Spezifika, was die zVT angeht, die eigentlich für diesen gewählten Weg sprechen; dann haben wir aber die unschöne Zulassung, die möglicherweise, obwohl Patienten davon vielleicht profitieren, dem entgegenstehen könnte. Herr Wörmann hat ausgeführt, ebenso Herr Tesch – das hat eigentlich die Gesamtheit der klinischen Experten gesagt –: Die Evidenzlage ist insgesamt schwach, aber die Frage wäre, was wäre, wenn man mit dem anderen Arm gekommen wäre. – Das alles werden wir zu gewichten haben, und das werden wir in unsere Bewertung einbeziehen und dann schauen, was damit zu machen ist.

Ich bedanke mich dafür, dass Sie sich an dieser aus meiner Sicht wieder einmal sehr spannenden Diskussion beteiligt haben. Ich schließe diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 13:29 Uhr