



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Trastuzumab-Deruxtecan (D-836 + D-837)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 19. Dezember 2022  
von 10:00 Uhr bis 10:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Bauer  
Herr PD Dr. Hess  
Herr Dr. Menzler  
Herr Dr. Ratsch

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS):**

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

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

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Seagen Germany GmbH:**

Frau Briswalter  
Frau Dr. Rancea

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

Frau Dr. Benzinger  
Frau Wecht

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Gilead Sciences GmbH:**

Herr Finzsch  
Herr Hack

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes  
Frau Posnanski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Couybes-Tilz  
Frau Specht

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

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist Punkt 10 Uhr. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Auch wenn es die letzte Woche vor Weihnachten ist, wollen wir mit der schönen Tradition nicht brechen und montags Anhörungen machen.

Wir beginnen mit Trastuzumab-Deruxtecan. Wir haben zwei Dossiers, über die wir hier sprechen, zum einen D-836 und zum anderen D-837. Wir haben bei D-837 Mammakarzinom HER2-positiv mit mindestens zwei Vortherapien und bei dem anderen Dossier dann eben eine Vortherapie. Als Basis der heutigen Anhörung haben wir die Dossierbewertungen des IQWiG vom 27. und 28. Oktober dieses Jahres sowie Stellungnahmen von Daiichi Sankyo, dem pharmazeutischen Unternehmer, von Seagen Germany GmbH, von MSD Sharp & Dohme, von Medac GmbH und Gilead Sciences, von AstraZeneca, außerdem von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Daiichi sind Herr Dr. Ratsch, Herr Dr. Menzler, Herr Privatdozent Dr. Hess und Herr Dr. Bauer zugeschaltet, für die Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Schmidt. Zugeschaltet sein müsste Herr Professor Wörmann für die DGHO; ihn sehe ich nicht. Aber Frau Professor Dr. Lüftner ist für die DGHO zugeschaltet. Für Seagen ist Frau Briswalter nicht zugeschaltet, aber Frau Dr. Rancea. Für Roche sind Frau Dr. Benzinger und Frau Wecht zugeschaltet, für Gilead Herr Hack und Herr Finzsch, für Medac Frau Posnanski und Herr Dr. Johannes, für Astra Frau Specht und Herr Couybes-Tilz sowie Herr Dr. Rasch vom vfa.

Ich sehe gerade, Herr Hack ist jetzt auch drin. Wunderbar. Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Anschließend werden wir wie üblich in die muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Herr Dr. Ratsch.

**Herr Dr. Ratsch (Daiichi Sankyo):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier Stellung zu nehmen.

Zunächst möchte ich Ihnen kurz unser Team vorstellen. Mit mir zusammen in einem Raum in unserem Büro in München sitzen Dr. Jacob Menzler – er hat als Market-Access-Manager das Dossier verantwortet –, Privatdozent Dr. Jürgen Hess, der seitens der Medizin die Dossiererstellung begleitet hat, und Dr. Robert Bauer, der als Mathematiker die Anfertigung der statistischen Analysen betreut hat. Mein Name ist Dr. Boris Ratsch; ich leite den Bereich Market Access Onkologie bei Daiichi Sankyo. Gemeinsam wollen wir mit Ihnen heute die beiden Nutzenbewertungen von Trastuzumab-Deruxtecan diskutieren.

Meine einleitenden Worte möchte ich gerne in drei Abschnitte einteilen: erstens eine kurze allgemeine Einleitung zu Trastuzumab-Deruxtecan und das vorliegende Anwendungsgebiet metastasierter HER2-positiver Brustkrebs, zweitens die Ergebnisse des neuen Datenschnitts der DB03-Studie in der Zweitlinie und die Kritikpunkte des IQWiG und drittens die Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie DB02, die zur Dossiereinreichung noch nicht vorlag und die wir im Rahmen der Stellungnahme eingereicht haben.

Trastuzumab-Deruxtecan, Handelsname Enhertu, ist zugelassen zur Behandlung an Erwachsenen mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vortherapie erhalten haben. Die Zulassung erfolgte in zwei

Schritten, nämlich zuerst am 18. Januar letzten Jahres für die Behandlung in der dritten oder einer späteren Therapielinie, also für Erwachsene mit mindestens zwei gegen HER2 gerichteten Vortherapien, später dann, am 11. Juni dieses Jahres, auch für die Zweittherapielinie, also für Erwachsene mit einer gegen HER2 gerichteten Vortherapie. Beide Nutzenbewertungsverfahren wurden zusammengelegt. Anwendungsgebiet A ist die Zweitlinie, Anwendungsgebiet B die Drittlinie.

Bei Trastuzumab-Deruxtecan handelt es sich um ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Dieses besteht aus einem gegen HER2 gerichteten Antikörper, der eine zielgerichtete Bindung an die Tumorzellen ermöglicht, sowie einer zytotoxischen Komponente, die erst in der Tumorzelle freigesetzt wird und den Tod der Zelle auslöst.

Patientinnen mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs befinden sich in einer palliativen Therapiesituation. Insbesondere nach der zweiten Therapielinie ist das Überleben stark verkürzt. Zudem entwickelt ein Teil der Patientinnen, welche ursprünglich auf eine gegen HER2 gerichtete Therapie angesprochen haben, eine Therapieresistenz. Durch seinen Wirkmechanismus kann Trastuzumab-Deruxtecan die Abnahme der Wirksamkeit nach einer vorherigen gegen HER2 gerichteten Therapie überwinden und somit den dringenden Therapiebedarf in dieser herausfordernden Behandlungssituation decken.

Kommen wir nun zur Zweitlinie. Im Dossier haben wir die Daten des ersten Datenschnitts der randomisierten kontrollierten Studie DESTINY-Breast03 dargestellt, welche Trastuzumab-Deruxtecan mit der zVT und dem bisherigen Therapiestandard Trastuzumab Emtansin vergleicht. In der Stellungnahme haben wir außerdem Daten des neuesten zweiten Datenschnitts vom 25. Juli 2022 eingereicht, bei dem die mediane Beobachtungszeit noch einmal deutlich um 12 Monate verlängert war. Dieser zweite Datenschnitt bestätigt konsistent die Ergebnisse des ersten Datenschnitts. Insbesondere der beträchtliche Vorteil beim Gesamtüberleben durch die Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan im Vergleich zur zVT wurde im neuen Datenschnitt gegenüber dem ersten bestätigt. Die Hazard Ratio beträgt 0,63 mit einer Konfidenzintervallobergrenze von 0,86. Weiterhin bestätigen sich die zahlreichen, teils erheblichen Morbiditätsvorteile bei stabiler Lebensqualität und einem akzeptablen, gut handhabbaren Sicherheitsprofil, das sogar einen statistisch signifikanten Vorteil bei den schweren und schwerwiegenden UEs zeigt.

Ungeachtet der konsistenten Effekte in allen Kategorien leitet das IQWiG allerdings unterschiedliche Ausmaße des Zusatznutzens ab, und zwar entlang einer kalendarischen Altersgrenze von 65 Jahren. Das IQWiG beruft sich hier auf einen isolierten Subgruppeneffekt, der sich unter anderem nicht in den anderen Morbiditätsendpunkten zeigt.

Dieses Vorgehen ist nach unserer Auffassung sachlich nicht gerechtfertigt. Das kalendarische Alter allein hat im Versorgungsalltag keine prognostische oder therapeutische Relevanz und spiegelt sich nicht in den Leitlinien wider. Vielmehr fließen der Allgemeinzustand und eventuell vorliegende Komorbiditäten in eine Therapieentscheidung des Arztes mit ein, und das ist eben nicht vom kalendarischen Alter abhängig. Insbesondere aufgrund des bedeutsamen, deutlichen Überlebensvorteils ist zu erwarten, dass Trastuzumab-Deruxtecan neuer Standard in der Zweitlinientherapie wird. In der Tat empfehlen die ESMO und die AGO es bereits jetzt in der Zweitlinie mit dem höchsten Empfehlungsgrad.

In der Gesamtschau besteht im Anwendungsgebiet inoperabler oder metastasierter HER2-positiver Brustkrebs in der Zweitlinientherapie aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen von Trastuzumab-Deruxtecan bei *allen* Patientinnen.

Für die Drittlinie, also Patientinnen, die zuvor mit dem bisherigen Zweitlinienstandard Trastuzumab-Deruxtecan behandelt wurden, haben wir mit der Stellungnahme den ersten Datenschnitt vom 30. Juni 2022 der randomisierten, direkt vergleichenden Phase-III-Studie DESTINY-Breast02 nachgereicht. Diese Daten lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung

noch nicht vor. Das ursprüngliche Dossier beinhaltete nur die zulassungsbegründende ein-armige Studie DB01. Intern haben wir jedoch alles möglich gemacht, um die verfahrensrelevante Studie DB02 ins Verfahren zu integrieren.

Warum ist die DB02 so wichtig für die vorliegende Bewertung? Die Studie vergleicht Trastuzumab-Deruxtecan gegen die vom G-BA festgelegte zVT, eine Therapie nach Maßgabe des Arztes. Die Studie liefert Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten aller Kategorien. Sicherlich am bedeutendsten für die Patientinnen: Die Ergebnisse der Studie sind in allen Kategorien statistisch signifikant und klinisch relevant.

Das mediane Gesamtüberleben wurde durch die Therapie mit Trastuzumab-Deruxtecan um 12,7 Monate im Vergleich zur zVT verlängert. Die Hazard Ratio beträgt 0,66. Abweichend von der IQWiG-Methodik, die bei der vorliegenden Konfidenzintervallobergrenze von 0,86 einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten würde – 0,8 wäre erheblich –, ergibt sich aus unserer Sicht aufgrund des Medians mehr als ein Jahr längeren Überlebens in diesem fortgeschrittenen palliativen Setting ein erheblicher Vorteil für Patientinnen.

Auch in der Morbidität zeigt sich ein erheblicher Zusatznutzen. Dieser beruht auf dem deutlich besseren Ansprechen im Trastuzumab-Deruxtecan-Arm und in der Konsequenz auf den von Patienten berichteten Symptomen, zum Beispiel Schmerz, Schlaflosigkeit, Diarrhö, Brustsymptome, die sich im Behandlungsarm über lange Zeiträume wesentlich verbessern. Trastuzumab-Deruxtecan zögert zudem die Verschlechterung der Lebensqualität im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes klinisch bedeutsam hinaus. In allen Skalen des QLQ-C30 zeigen sich bei der Zeit bis zur bestätigten Verschlechterung signifikante Vorteile.

In der DESTINY-Breast02 bestätigt sich außerdem das bekannte, gut handhabbare Sicherheitsprofil. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen im Vergleich zur zVT, und auch ansonsten gehen die erheblichen Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan nicht zulasten der Verträglichkeit. In der Gesamtschau liegt in der Drittlinie ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen vor, getragen von dem in dieser späten Therapielinie höchst bedeutsamen OS-Vorteil und unterstützt durch klinisch relevante Vorteile in allen anderen Endpunktdimensionen.

Zusammenfassend gesagt, liegt in beiden Anwendungsgebieten ein Hinweis auf einen Zusatznutzen vor, und dies auf Basis von höchster Evidenz aus zwei direkt vergleichenden randomisierten kontrollierten Studien gegenüber den vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien. In der Zweitlinie besteht ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen, in der Drittlinie sogar ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. – Wir freuen uns auf Ihre Fragen und die Diskussion. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Ratsch, für diese Einführung. – Ich stelle fest: Herr Wörmann ist auch zugeschaltet. – Ich schaue in die Runde: Wer hat Fragen? – Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Wir haben hier die Situation, dass in großem Umfang jetzt noch Daten im Stellungnahmeverfahren nachgereicht worden sind. Deswegen hätte ich tatsächlich ein paar Fragen zu diesen nachgereichten Daten bzw. auch noch eine Nachfrage zu der Studie DESTINY-Breast03; das ist die Studie aus der Zweitlinie.

Wir haben ja an verschiedenen Stellen beschrieben, warum wir Probleme sehen, was die Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext betrifft. Ich hätte konkret eine Frage, weil Sie in der Studie ja auch Patientinnen und Patienten eingeschlossen haben, die bereits mehr als eine vorangegangene Anti-HER2-Therapie hatten; das waren knapp 20 Prozent in der Studie. Im Prinzip wäre es ja möglich gewesen, hier auch eine Teilpopulation der Patientinnen und Patienten auszuwerten, die konkret hier im Anwendungsgebiet sind, also nach *einer* Anti-HER2-Therapie. Das hatten wir in der Dossierbewertung geschrieben und hatten jetzt auch in

der Stellungnahme dazu gar nichts gefunden. Daher meine erste Frage, warum Sie eigentlich nicht eine Teilpopulation ausgewertet haben. Die Frage geht an den Hersteller.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zuerst der Hersteller. – Herr Dr. Menzler.

**Herr Dr. Menzler (Daiichi Sankyo):** Es gab ja eine frühe Beratung zur Definition der Drittlini-  
enpatienten. Da wurde festgestellt, wie es auch in der Leitlinie beschrieben ist, dass eine  
vorhergehende T-DM1-Behandlung stattgefunden haben soll. Die in der Studie DB03 enthal-  
tenen Patienten mit zwei HER2-Vortherapien haben in der Regel einen Tyrosinkinaseinhibi-  
tor bekommen. Über die medizinischen Gründe dafür wissen wir nichts, aber wir sehen diese  
Patienten nicht als Drittlini- enpatienten an, sondern das ist eine Folge der patientenindividu-  
ellen Behandlung. Deswegen wurden sie nicht gesondert ausgewertet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schmidt ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGG):** Gut, das ist jetzt aus meiner Sicht als Therapeut; wir hatten  
das auch in unserer Stellungnahme niedergelegt: Es ist völlig richtig, dass im Idealfall, in der  
besten aller denkbaren Welten, nach Lehrbuch gehandelt werden würde. Das Problem ist  
allerdings, dass die Realität nicht immer nach Lehrbuch geht. Und es gibt eine schöne Aus-  
wertung – ich denke, dazu kann Herr Professor Hartkopf auch noch mehr sagen – vom um-  
fangreichen Register in Deutschland, wie die Behandlungsrealität beim HER2-positiven Mam-  
makarzinom ist. Da war ein bisschen mehr – ich glaube, 52 Prozent der Patienten – über-  
haupt in der Zweitlinie mit T-DM1 behandelt worden, und mehr oder annähernd genauso  
viele waren in späteren Therapielinien behandelt worden. Deswegen denke ich, dass man  
diese Probleme, die vom IQWiG aufgeführt worden waren, was die Übertragbarkeit auf die  
deutsche Therapierealität angeht, aus unserer klinischen Sicht nicht nachvollziehen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hartkopf, wollen Sie ergänzen?

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Ich pflichte Herrn Schmidt bei, ich müsste jetzt die Zahlen aus  
dem Paper noch mal herausuchen. Natürlich ist es so, dass wir durch die Leitlinien einen  
Behandlungskorridor haben, der uns da sagt, dass wir das T-DM1 in der zweiten Linie einset-  
zen, nach Vorbehandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab; dann wäre das T-DXd quasi die  
dritte Linie. Aber die Behandlungsrealität sieht natürlich nicht ganz so aus wie die Leitlinien.  
Wenn Sie mir fünf Minuten geben, suche ich die Zahlen heraus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Das eine Problem ist, dass wir hier auch Patientinnen und Patienten eingeschlos-  
sen haben, die noch kein Trastuzumab Emtansin in der Vorbehandlung erhalten haben, aber  
trotzdem jetzt schon in der Drittlinie sind. In der deutschen Versorgungssituation – ich weiß  
nicht, vielleicht können die Kliniker auch etwas dazu sagen – würde man das eigentlich in der  
Zweitlinie einsetzen.

Meine Frage zielt noch einmal auf etwas anderes ab, denn wir haben ja hier zwei Fragestel-  
lungen, sodass wir in der einen Fragestellung die Patientinnen und Patienten anschauen, die  
jetzt in der Zweitlinie sind, und in der anderen Fragestellung diejenigen Patientinnen, die  
dann in der Drittlinie sind. Für die Situation der Zweitlini- enpatientinnen wäre es auch ein-  
fach möglich gewesen, zumindest die Teilpopulation der Patientinnen und Patienten anzu-  
schauen, die tatsächlich auch in der Zweitlinie sind. Deswegen war meine Frage einfach, wa-  
rum da keine Teilpopulation ausgewertet worden ist. Das zielt noch einmal ein bisschen  
stärker darauf ab, als das jetzt beantwortet worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hartkopf, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Ich muss sagen, ich habe es nicht so hundertprozentig ver-  
standen. Aber ich glaube, viel wesentlicher als diese Aufzählung ist folgender Aspekt: Befin-

den wir uns in der ersten, zweiten oder dritten Linie, haben wir T-DM1 schon gegeben oder nicht? Und genau das wurde ja durch die beiden Studien abgebildet.

Klar, die Tatsache, dass wir Trastuzumab DM1 oder Trastuzumab Emtansin gegeben haben, korreliert natürlich mit der Therapielinie. Aber es geht vor allen Dingen rein klinisch darum: Habe ich das T-DM1 schon gegeben, oder vergleiche ich es mit dem T-DXd? Genau das ist in den beiden Studien gemacht worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Ich kann dem nur beipflichten. Wie ich eingangs schon bemerkte, ist es leider die Realität, dass es nicht in jedem Fall nur nach Leitlinien und nach Lehrbuch geht. Da kommen so viele andere Punkte, die wir als Kliniker berücksichtigen müssen, mit hinein, dass zwar durchaus nachvollziehbar ist, dass das IQWiG das gerne nach S3-Leitlinie oder nach welcher Leitlinie auch immer haben möchte, dies aber einfach nicht uneingeschränkt die Realität ist.

Wie Herr Professor Hartkopf erwähnt hat, ist natürlich die wesentliche Frage: In der 02-Studie sind Patienten in späteren Linien untersucht und damit gegen das T-DXd verglichen worden, während in der anderen Studie, der 03er-Studie, dann der Head-to-Head-Vergleich gegen T-DM1 ging, und dieser direkte Vergleich deckt nicht das Relevante ab, egal ob das jetzt Patienten im Idealfall in der zweiten Linie oder, wie manchmal auch in der Studie aufgetreten, in der dritten Linie sind, oder lassen Sie es auch in der vierten Linie sein. Es ist die Frage: Hat die neue Therapie für uns als Therapeuten einen Mehrwert? Sie hat tatsächlich unserer Meinung nach einen sehr deutlichen Mehrwert im Vergleich zu T-DM1 und erst recht zu den bekannten zugelassenen Tyrosinkinaseinhibitoren. Das ist das, was für uns relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich kann meinem Kollegen nur zustimmen. Ich bin jetzt mal sehr keck und sage: Ich verstehe den pharmazeutischen Hersteller, warum sie das nicht gemacht haben; denn wenn ich ehrlich bin, interessieren diese 20 Prozent auch mich nicht. Das sind Patienten, die wahrscheinlich aufgrund von individuellen Wünschen eine orale Therapie haben wollten, es aus irgendeinem Grund nach hinten geschoben oder Kontraindikationen gehabt haben. Aber eine medizinisch interessante Population würde ich dahinter nicht versteckt sehen wollen. Vielmehr sind genau diejenigen Populationen, die die Kollegen beschrieben haben, interessant: diejenigen, die T-DM1 vorher schon gehabt haben, und die, die es nicht hatten. Das sind diejenigen, die wir auch im zeitlichen Verlauf einer Zulassung an Patienten haben.

Wir haben jetzt noch ein paar Patienten übrig, die sozusagen noch in der Zweitlinie T-DM1 bekommen haben, so wie eben in der DESTINY-Breast02. Sie verschwinden aber zunehmend, weil wir jetzt alle in der Zweitlinie mit T-DXd behandeln wollen. Aber diese anderen 20 Prozent sind zusammengesammelte individuelle Situationen, die nicht nach Leitlinie behandelt worden sind. Wenn ich ehrlich bin: Spannend sind die nicht, wenn ich das mal so sagen darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx, GKV-SV.

**Herr Dr. Marx:** Ich muss sagen, dass uns das Thema auch umgetrieben hat und die Rationale, warum diese 20 Prozent der Patientinnen nicht anders dargestellt worden sind, sich für uns immer noch nicht ergeben hat, auch wenn die Kliniker jetzt ihre Einschätzung der Relevanz geäußert haben.

Ich habe noch eine vorangehende Frage ebenfalls zu dem Therapiezyklus. Nach unserem Verständnis der Leitlinien und der Praxis ist ja Standard im Anwendungsgebiet in der ersten Linie die Kombination Trastuzumab plus Pertuzumab, in der Regel eine Chemotherapie. Unsere Frage ist jetzt: Inwiefern sehen Sie denn hier noch Auswirkungen auf die Aussagesicher-

heit, insbesondere hinsichtlich des Gesamtüberlebens? Denn 40 Prozent der Patientinnen hier haben ja auch andere Vortherapien erhalten als diese Kombination Pertuzumab plus Trastuzumab. Da ist die Frage von uns noch mal: Sehen Sie deshalb die OS-Ergebnisse in irgendeiner Form in ihrer Aussagesicherheit eingeschränkt, oder haben Sie auch Erklärungen dafür, dass in einem so relevanten Ausmaß der Standard, so wie wir ihn sehen, nicht eingesetzt wurde?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte darauf antworten? – Heute herrscht große Zurückhaltung. – Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Ich sehe da einen Hinderungsgrund für die Frage, ist das eine Medikament, also das neue Medikament, besser oder gleich gut oder schlechter ist als das zugelassene Medikament; denn das betrifft ja letzten Endes in einer randomisierten Studie beide Arme. Von daher ist das aus meiner klinischen Sicht nicht nachvollziehbar. Natürlich, im Idealfall hätten alle hundertprozentig duale Blockade und eine Chemotherapie mit einem Taxan bekommen. Aber, noch einmal: Dieser Idealfall findet sich nicht immer im therapeutischen Alltag. Aber zum Vergleich, ist das neue besser ist als das alte – und das ist hier deutlich besser –, ist das relativ egal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht muss ich für Frau Nink und Herrn Marx ein bisschen ausholen. Möglicherweise sind wir so leise, weil wir vielleicht für uns das Gefühl haben, dass wir auf einem völlig falschen Pferd sitzen. Aber vielleicht sind wir auch falsch.

Die Grundidee wäre doch, dass in der Vortherapie etwas gegeben worden ist, was dann entweder mit Emtansin oder mit Deruxtecan interagieren würde. Würde ich das so richtig verstehen? Herr Marx, das wäre die Frage? Das heißt, es geht darum, ob ein Chemomedikament drin war, was wie Emtansin aussieht, oder ein Topoisomeraseinhibitor, der wie Deruxtecan wäre. Das ist in keiner der Vortherapien so üblich. Es variiert, wie viel Trastuzumab noch mal gesetzt wurde oder ob Pertuzumab adjuvant dabei war und dann später noch mal eingesetzt worden ist. Das ist eine gewisse Heterogenität. Aber da geht es um Trastuzumab. Dieser Baustein ist ja in beiden Armen gleich.

Es ginge darum, ob eines der Chemomedikamente einen Einfluss hätte haben können. Und ich glaube, das sehen wir alles nicht, weil keines der Präparate, weder Emtansin noch Deruxtecan von der Chemostruktur, also Resistenzbildung, ähnlich dem ist, was wir dann einsetzen. Ist das die Grundfrage dahinter?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx, wenn Sie sich vielleicht noch einmal äußern?

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank, Herr Wörmann. Sie sind da jetzt schon ein bisschen in der Hypothesengenerierung. Soweit sind wir da eigentlich gar nicht.

Die Frage, die sich uns stellt, ist vielmehr: Wir haben ja evidenzbasiert die Daten aus den Zulassungsstudien und die Bewertungen von Trastuzumab und Pertuzumab, und das ist ja nicht ohne Grund in der Leitlinie – in allen Leitlinien – entsprechend empfohlen und Standard im Anwendungsgebiet. Unsere Frage ist vielmehr, ob Sie da gewisse Einflüsse sehen, wenn diese Standards in der Form in den Studien nicht umgesetzt worden sind, viel weniger als eine konkrete Hypothese, wie diese Resistenzbildung oder so dahintersteht.

Vielmehr ist die eine Frage: Warum wurde hier in einem relevanten Ausmaß eigentlich von den Standards abgewichen, von dem, was die Leitlinien als Standard beschreiben, und hat das eventuell Auswirkungen auf die Aussagesicherheit?

Die andere Frage stelle ich gleich dazu, weil das, was zum Beispiel Herr Schmidt jetzt gesagt hat, dass er da keine Auswirkungen sieht, ja schon in diese Richtung ging. Daher meine Frage: Könnten Sie mögliche Gründe, warum vom Standard abgewichen wurde, noch einmal



darlegen? Für uns ist das ein bisschen widersprüchlich: Auf der einen Seite haben wir die klaren Empfehlungen aus der S3-Leitlinie und den anderen Leitlinien, die auch evidenzbasiert abgedeckt sind und den Nutzen von Trastuzumab-Pertuzumab zeigen, warum es als Standard definiert wurde, und auf der anderen Seite gibt es dann doch in einem relevanten Maß eine Abweichung von diesen Standardempfehlungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Hartkopf – ihn hatte ich eben übersehen –, anschließend Herrn Wörmann, Frau Lüftner und vom pharmazeutischen Unternehmer Herrn Menzler. Dann würden wir mal schauen: Frau Nink hat sich auch gemeldet. Wir haben aber auch noch Herrn Jantschak. – Bitte schön, Herr Professor Hartkopf.

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Wir sehen ja jetzt in zwei Studien sehr ähnliche Ergebnisse bezüglich progressionsfreiem und Overall Survival, sowohl in der DB02 als auch in der DB03. Ich glaube nicht, dass das von der Vortherapie abhängig ist, weil dieser Effekt so konsistent ist, dass ich mir nicht vorstellen kann, warum die Vorbehandlung hier in irgendeiner Form einen Einfluss auf die Ergebnisse haben sollte; das ist ja rein hypothetisch.

Rein klinisch ist es letzten Endes auch so: Wir sind in der Behandlungsrealität mit diesen Situationen konfrontiert. Ich meine, es sind ja auch Situationen, die uns im Alltag begegnen, dass Patientinnen nicht leitliniengerecht vorbehandelt worden sind, und auch für diese Patientinnen möchten wir solche Therapien gerne einsetzen, wenn sie einen so hohen Effekt im Vergleich zur aktuellen Standardtherapie zeigen.

Zur dritten Frage, was die Gründe sind, fällt mir vieles ein. Ich weiß nicht, vielleicht können meine Kollegen das auch noch ergänzen: Es gibt Patienten, die wollen keine Chemotherapie; andere Patienten wollen eine endokrine Therapie, wenn sie vielleicht triple-positiv sind. Zudem kann ich mir vorstellen, dass die Substanzen nicht überall verfügbar sind. Dann gibt es irgendwelche Komorbiditäten, sodass man sagt: Ich will jetzt vielleicht aufgrund irgendwelcher Einschränkungen nur eine HER2-zielgerichtete Therapie machen und nicht beide Antikörper einsetzen. Also, es gibt vielfältige Gründe, warum man da vom Standard abweichen könnte oder sollte.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Erst einmal muss ich Begeisterung über Ihre sorgfältige Durchsicht unserer Leitlinien äußern. Das ist ein großer Fortschritt, das finden wir toll. Wir weisen aber darauf hin, glaube ich, dass nach unserer Definition eine Leitlinie ein Korridor des Handelns ist und *keine* Richtlinie. Darauf legen wir größten Wert.

Ich glaube, Argumente, die jetzt gerade eben und vorhin schon aufgeführt worden sind, spielen hierbei eine Rolle: Zum Beispiel will man eine orale Therapie, zum Beispiel hat man Pertuzumab schon gehabt. Jetzt vermitteln Sie der Patientin, dass das jetzt aber toll wirkt, wenn es vorher nicht gewirkt hat, weil sie ein Rezidiv hat. Das sind Argumente, die nicht vermittelbar sind. Über die Zahlen, die eben von Herrn Schmidt genannt wurden, dass bis zu 50 Prozent der Patientinnen mit ihren Ärzten etwas anderes entscheiden, kann man jetzt herumdiskutieren; aber das ist offensichtlich die Realität.

Ich glaube, wir alle sind uns jetzt hier einig, dass wir keinen Einfluss auf das Ergebnis dieser Studie sehen, vor allem nicht mit diesem fast dramatischen Effekt, was Remissionsrate und PFS angeht, obwohl Überlebensdaten, glaube ich, noch ein bisschen unreif sind.

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Für mich gibt es drei relevante Punkte: Erstens ist Pertuzumab nicht in allen Ländern verfügbar. Es wäre ungut, gerade diesen Patientinnen den Einschluss in eine Studie nicht zu ermöglichen. Zweitens ist es ein randomisiertes Phänomen; das hatte ja Herr Schmidt schon ausgeführt. Zum Dritten: Gäbe man Pertuzumab in einer späteren Linie, um sozusagen das Nichteinsetzen in der Erstlinie auszugleichen, ginge das

fast nirgends, weil es nirgends hierfür zugelassen ist, und es wird auch von den Kostenträgern nicht übernommen.

Die einzige dafür vorhandene Studie, dass man Pertuzumab dann hinten gibt, hatte als primären Endpunkt PFS und hat keinen PFS-Vorteil erzielt, allenfalls einen kleinen, klinisch nicht relevanten Survival Benefit. Diese Studie haben wir nie wirklich verstanden, weil sie kein PFS, aber einen geringen Survival Benefit gezeigt hat. Aber, dass es überhaupt gerade auch in dieser Population so durchgeführt wurde, ist fast auszuschließen, weil es in keinem Land bezahlt wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Menzler vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Dr. Menzler (Daiichi Sankyo):** Ich wollte nur noch anmerken: Es gibt eine entsprechende Subgruppenanalyse, ob die Gabe von Pertuzumab einen Einfluss auf den Behandlungserfolg hat; er ist für beide Arme nicht nachweisbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Nink noch mal. Nachfrage, oder?

**Frau Nink:** Ich glaube, jetzt ist das meiste schon gesagt. Ich wollte nur noch mal kurz etwas zurechtrücken. Uns geht es ja nun genau darum, möglichst für den deutschen Versorgungskontext zu bewerten. Das heißt, wenn Pertuzumab in anderen Ländern nicht verfügbar ist, dann ist es natürlich nicht der deutsche Versorgungskontext, um den es geht.

Meine Frage, die vom pU zumindest aus meiner Sicht noch nicht beantwortet worden ist, betrifft Folgendes: Wir hätten die Möglichkeit gehabt, zumindest in gewissem Umfang die Population, die in der Studie eingeschlossen wurde, besser auf die Fragestellung einzugrenzen, nämlich auf diejenigen Patientinnen und Patienten, die hier erst eine Anti-HER2-Therapie bekommen haben und jetzt das Emtansin in der Vergleichstherapie in der Zweitlinie bekommen würden. Das hätte es ermöglicht, es besser für den deutschen Versorgungskontext zu haben, und es wäre möglich gewesen, in der Studie die Teilpopulation, die relativ groß ist – sie hat mehr als 80 Prozent –, trotzdem auszuwerten. Das war einfach mein Punkt, wo wir nicht genau verstanden haben, warum das einfach nicht gemacht worden ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt hat sich nicht der pU, sondern Herr Professor Schmidt gemeldet. – Herr Schmidt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Ich bin offensichtlich nicht der pharmazeutische Hersteller. Aber, mal ganz ehrlich: Ich bin kein Statistiker; das sind Sie viel eher als ich. Aber je kleiner ich die Subgruppen mache, desto schwieriger ist es, überhaupt einen Effekt nachzuweisen. Bei dieser Ex-post-Betrachtung von klinischen Studien, die alle einem prospektiv geplanten Behandlungs- oder statistischen Analyseplan folgen, würde ich wirklich immer davor warnen, jetzt noch eine Subgruppe einzuführen. Im Endeffekt können wir dann bis zur rothaarigen Linkshänderin gehen, die als Subgruppe auftaucht, und spätestens dann wird man bei den größten Effekten auf null sein. Ganz ehrlich, auch ohne der Hersteller zu sein, kann ich, was den gesunden Menschenverstand angeht, durchaus nachvollziehen, dass man nicht so kleinteilig wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Menzler für den pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Dr. Menzler (Daiichi Sankyo):** Ich möchte einmal noch auf die Pertuzumab-Vorbehandlung eingehen. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme drei Datenquellen eingereicht: einmal das OPAL-Register, weiter eine Ipsos-Marktanalyse und dann die Qualitätsinitiative der AGO, das „QS Mamma“, und in all diesen Datenquellen wird eine Verwendung von Pertuzumab im Rahmen von etwa 50 bis 70 Prozent der Patienten für die vergangenen Jahre dargestellt.

In der vorliegenden Studie DB03 wurden 60 Prozent der Patientinnen mit der dualen Blockade vorbehandelt, liegen also genau im Bereich des deutschen Versorgungskontextes, weshalb ich denke, dass man hier sehr gut bejahen kann, dass die Population sehr gut übertragbar ist. Wir sehen hinsichtlich dieser deutlich unter 20 Prozent Patienten, die noch eine zweite HER2-Therapie, aber eben nicht den für die Zweitlinie doch definierenden Standard T-DM1 bekommen haben, nicht, dass dies hier eine eigene Auswertung rechtfertigt, zumal sie sich dann eben gar nicht auf die mit T-DM1 vorbehandelten Patientinnen in der dritten Linie angleichen lassen. Also, es ist aus unserer Sicht keine günstige Analyse, das gesondert darzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Professor Hartkopf.

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Ich will auch noch einmal auf die Frage von Frau Nink eingehen, ob die Studie bezüglich des Argumentes, dass Pertuzumab nicht überall verfügbar ist, für den deutschen Behandlungskontext repräsentativ ist.

Ich habe jetzt noch mal in unserem PRAEGNANT-Register nachgesehen, das mittlerweile 5.000 Patienten mit metastasiertem Mammakarzinom über die Jahre in den Therapien verfolgt. Es ist mitnichten so, dass auch in Deutschland, wo Sie alle Therapien verfügbar haben, die Therapien so durchgeführt werden, wie es in den Leitlinien steht; das haben wir ja jetzt schon mehrfach angesprochen. Herr Wörmann hat diesen sehr wichtigen Begriff „Behandlungskorridor“ genannt.

Laut dem Paper, das wir 2020 veröffentlicht haben, wurde 40 Prozent T-DM1 in der Zweitlinie gegeben. Jetzt kann ich natürlich noch aufführen, in welchen Linien es sonst noch gegeben wurde. Jedoch wurde der überwiegende Teil in der Zweitlinie gegeben, aber hier eben auch nur 40 Prozent. Die Vorbehandlung mit Trastuzumab und Pertuzumab vor T-DM1 haben im deutschen Versorgungskontext 60 Prozent, wie Herr Schmidt auch schon gesagt hat. Es ist nicht so, dass, nur weil wir in Deutschland sind, das alles exakt nach Leitlinie gemacht wird; dafür gibt es vielfältige Gründe.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage zu einem anderen Themenkomplex. Das IQWiG differenziert hinsichtlich des Zusatznutzens nach Altersgruppen. Das heißt, wir haben einen Vorschlag für einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die < 65, und bei denjenigen älter 65 Jahre haben wir eine Diskussion, ob der Zusatznutzen nicht belegt ist. Hierzu ist meine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, ob sich Hinweise ergeben, dass bei den älteren Patienten eine geringere Wirksamkeit anzunehmen ist oder möglicherweise vermehrt mit Nebenwirkungen zu rechnen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Es gibt aus meiner Sicht keine Hinweise; es ist auch nicht logisch. Das führt letzten Endes zu dem, was ich vorhin etwas angedeutet hatte: Je mehr wir es slicen, desto wahrscheinlicher ist es, dass wir die Subgruppe irgendwie finden, wo wir auf einmal keinen Effekt mehr sehen können. Also, biologisch gibt es keinen Grund, warum es bei Patienten, die älter als 65 sind, schlechter wirken sollte als bei Patienten, die bis 65 sind. Das ist eine kalendarische Festlegung, die früher, als das Renteneintrittsalter mit 65 war, sicherlich noch eine gewisse Berechtigung hatte. Aber mittlerweile, so wie ich das mitbekomme, ist ja auch das Renteneintrittsalter über 65, sodass sogar diese Analogie nicht mehr funktioniert.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es ist ein großes Thema für uns, ob wir Gruppen von Patienten anders behandeln sollten oder nicht mit solch einer Therapie behandeln sollten. Ich glaube, im Moment sind wir eher der Meinung, dass das, was wir schon hatten, also Vorthe-

rapien, aber auch Aggressivität der Krankheit und Komorbidität, relevant sind und weniger das kalendarische Alter. Das hatte Herr Schmidt etwas pointiert eben gesagt. Ich glaube nicht, dass wir einmal so weit kommen, dass 67 jetzt als Altersgrenze gewertet wird.

Der wichtigere Punkt für uns ist meines Erachtens folgender: Wenn ich die Zahl richtig behalten habe, sind nur ungefähr 20 Prozent der Patientinnen über 65 gewesen, und die Anzahl der Ereignisse war 15 Todesfälle. Das ist toll, dass es nur 15 Ereignisse gibt. Aber daraus eine eigene Subgruppenanalyse abzuleiten, würden wir uns nicht trauen, in Leitlinien zum Beispiel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Menzler.

**Herr Dr. Menzler (Daiichi Sankyo):** Ich möchte dem nur anfügen, dass wir in den anderen Endpunkten ja einen deutlichen Vorteil auch bei den über 65-jährigen Patienten sehen und keine Nachteile in der Sicherheit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Hartkopf.

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Ich würde auf keinen Fall irgendwelche kalendarischen Grenzen ziehen, egal ob die Gruppe groß genug ist oder nicht groß genug ist. Natürlich stimme ich dem zu, was meine Vorredner gesagt haben: Ich erachte die Subgruppe ebenso wie die Zahl der Ereignisse als sehr klein. Aber ich wäre ganz vorsichtig, das Alter als Marker für die Effektivität einer Therapie heranzuziehen, weil Alter wirklich individuell so unterschiedlich ist; das wissen wir alle, das brauche ich jetzt auch gar nicht medizinisch groß auszuführen. Also, Alter ist ein ganz, ganz, ganz schlechter Marker, um irgendwelche Grenzen oder irgendwelche Subpopulationen zu definieren, wer von einer Therapie profitiert und wer nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, Frage beantwortet?

(Herr Dr. Jantschak: Ja, vielen Dank!)

Danke. – Weitere Fragen, bitte! – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage zur Drittlinientherapie an die Vertreter der Fachgesellschaften: Welchen Stellenwert hat das Tucatinib dort?

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

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Ja, das ist letzten Endes mittlerweile der Standard, was die späteren Linien angeht, einfach, weil es ganz klar gezeigt hat, dass es besser als die Vergleichstherapie ist – das ist in der Tucatinib-Studie ja Treatment beyond Progression gewesen –, und das ist natürlich der Punkt.

Ich meine, glücklicherweise für unsere Patienten tut sich gerade beim HER2-positiven Mammakarzinom in den letzten Jahren extrem viel. Das heißt also, heute würde man so eine Drittlinienstudie natürlich gegen Tucatinib laufen lassen. Aber als diese Studien vor, was weiß ich, fünf, sechs, sieben Jahren begonnen wurden, war Tucatinib auch noch in den frühen Phasen der klinischen Studie. Das heißt, man konnte das aus meiner Sicht nicht vergleichen, weil man das noch nicht wissen konnte. Nur: Derzeit ist es sicherlich eine Therapie, die aus dem therapeutischen Index oder aus dem therapeutischen Armamentarium nicht mehr wegzudenken ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professorin Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich bin sehr dankbar, dass wir jetzt bei einer klinisch relevanten Fragestellung angekommen sind, die es tatsächlich auch für die individuelle Patientin zu diskutieren gilt. Die Leitlinie, auf die wir jetzt schon mehrfach verwiesen haben, bedeutet eben hier auch gewisse Hilfestellung, wie man in der Dialektik zwischen T-DXd und Tucatinib plus Capecitabin und Trastuzumab vorzugehen hat. Dabei ist das Vorhandensein einer Hirnmetastasierung relevant, insbesondere die Unterscheidung zwischen einer sogenannten

aktiven Hirnmetastasierung – eigene Definition – und einer stabilen oder stabilisierten Hirnmetastasierung; da gibt es Orientierungshilfen. Bei den aktiven würde man Tucatinib sehr ernsthaft in Erwägung ziehen. Ansonsten ist aufgrund der besseren Hazard Ratio und bei Nichtvorhandensein einer Hirnmetastasierung gemäß Leitlinien T-DXd bevorzugt zu geben. Aber das ist jetzt tatsächlich eine relevante Frage, für den Kliniker jedes Mal.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak, Frage beantwortet oder Nachfrage?

(Herr Dr. Jantschak: Die Frage ist beantwortet, vielen Dank!)

Danke schön. – Dann jetzt Herr Marx, GKV-SV.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe noch eine Frage an den pU. Wir haben jetzt viel über die Subgruppen oder die Effektmodifikation anhand des Alters gesprochen. Wir hatten Sie ja auch beraten, und es gibt da eine Stratifizierung. Trotzdem haben Sie als pU keine Subgruppenanalyse nach Region und nach dem Hormonrezeptorstatus durchgeführt und vorgelegt. Ich wollte noch einmal fragen, was die Rationale war; denn zumindest haben Sie danach auch stratifiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Bauer.

**Herr Dr. Bauer (Daiichi Sankyo):** Zur Region kann ich sagen, dass wir die Subgruppenanalysen sehr wohl für beide Studien durchgeführt haben. Da hat sich jeweils keine signifikante Interaktion ergeben, sodass da eben kein Unterschied zwischen den Subgruppen zu sehen ist. Für den Hormonrezeptorstatus haben wir dies auch gemacht. Da ist es das Gleiche; das habe ich gerade noch einmal nachgeschaut. Also, auch da gibt es keinen Subgruppenunterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Marx?

(Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank!)

Okay. – Weitere Fragen! – Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Ich hätte noch Fragen zu den Daten, die jetzt auch im Stellungnahmeverfahren vorgelegt wurden.

Das eine wäre eine Nachfrage zu den EORTC-Analysen. In beiden Studien wurde der EORTC mit dem QLQ-C30 und dem brustkrebspezifischen Modul erhoben. Wir haben beim EORTC eine besondere Situation, jetzt auch in der Diskussion um die 15 Prozent und die 10 Punkte. Wir haben schon an verschiedenen Stellen beschrieben, zuletzt in der Dossierbewertung von A22-40, dass es hier nur bei einzelnen Skalen Unterschiede bei den Response-Schwellen gibt, abhängig davon, ob man 10 oder 15 Punkte heranzieht, weil der jeweilige Änderungsschritt, der da zugrunde liegt, der gleiche ist.

Jetzt beim QLQ-C30 gibt es ausschließlich zwei Skalen, wo dies einen Unterschied machen kann, also beispielsweise beim QLQ-C30 die Skala „Fatigue“ oder „körperliche Funktion“. Wir haben auch zuletzt in der A22-40 beschrieben, dass die 10 Punkte hier im Rahmen der Dossierbewertung eine hinreichende Annäherung an die 15-Punkte-Auswertung sind, und so ist es ja auch in den FAQs des G-BA beschrieben. Wir hatten jetzt in der Studie zur Zweitlinie – das ist die Studie DESTINY-Breast03 – für den ersten Datenschnitt Auswertungen zu beiden Response-Schwellen vorliegen. Da haben wir dann auch entsprechend die Daten zur Response-Schwelle 10 Punkte herangezogen.

Daraus ergeben sich für mich zwei Fragen: Zum einen haben Sie es für die jetzt neu eingereichte Studie DESTINY-Breast02 – das ist die Drittlinienstudie – anders gemacht. Da haben Sie uns ausschließlich die 15 Punkte vorgelegt. Daher die Frage: Warum haben Sie keine 10-Punkte-Auswertung vorgelegt?

Die andere Frage. Für den neuen Datenschnitt der Studie DESTINY-Breast03 wird zwar in der Stellungnahme auf den Anhang 4G und darauf verwiesen, dass dort eine 10-Punkte-Auswertung vorliege. Faktisch ist es aber so, dass es die identische Auswertung zu den 15 Punkten ist. Daher die Frage, wie es mit der 10-Punkte-Auswertung auch für diesen zweiten Datenschnitt für die Studie DESTINY-Breast03 ist. – Das waren erst mal meine Fragen zum EORTC.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Bauer.

**Herr Dr. Bauer (Daiichi Sankyo):** Wir haben bei den beiden nachgereichten Studien, eben DB03 zweiter Datenschnitt und bei der DB02, die 15 Prozent genommen. Das wird auch in den „Allgemeinen Methoden“ erst einmal als die wesentliche Schwelle so vorgeschlagen, und Sie haben ja auch gesagt, dass das eigentlich nur bei zwei Skalen einen kleinen Unterschied ausmachen kann.

Zu der Frage, warum wir jetzt die 15 genommen hatten: Wir mussten sowieso sozusagen noch einmal neu rechnen, weil eben in der Operationalisierung im Studienprotokoll Tod als Verschlechterungsereignis mitgezählt wird. Daher dachten wir, es ist das beste Herangehen, die 15 Prozent zu nehmen, um eben den „Allgemeinen Methoden“ des IQWiG zu folgen.

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

**Frau Nink:** Ja, das muss ich jetzt so zur Kenntnis nehmen.

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

**Frau Nink:** Genau. Wir haben in den vorangegangenen Verfahren immer die 10 Punkte genommen, und das ist ja auch so beschrieben.

Ich hätte noch eine weitere Frage zu den Daten. Sie hatten mit der Nachreichung der Studie zu DESTINY-Breast02 beschrieben, dass der Studienbericht noch nicht vorliege und voraussichtlich Ende Dezember vorliegen werde. Da einfach die Frage, weil es ja jetzt quasi Ende Dezember ist, ob dieser Studienbericht noch vorliegen wird, insbesondere auch in Verbindung damit, weil jetzt auch aus Modul 4 sich nicht alle Informationen ergeben. Beispielsweise fehlen uns Angaben zu antineoplastischen Folgetherapien, zur konkreten Operationalisierung bestimmter spezifischer UEs oder auch zur Vorbehandlung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Sie wieder, Herr Bauer?

**Herr Dr. Bauer (Daiichi Sankyo):** Der aktuelle Stand ist, dass der Studienbericht leider immer noch nicht fertig ist. Wir sind mit unseren Kollegen in R & D in Kontakt, aber im Moment ist er noch nicht fertig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke. – Frau Nink.

**Frau Nink:** Okay. Das heißt, wir können davon ausgehen, dass er dieses Jahr nicht mehr vorliegen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Alles klar. – Wer hat weitere Fragen? – Herr Wörmann hat eine Anmerkung, keine Frage.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ausdrücklich keine Frage, natürlich nicht. Es geht noch einmal um die Frage der Nebenwirkungen. Es ist ja bisher nicht so laut besprochen worden. Natürlich ist gerade bei dieser Gruppe von Patientinnen das Nebenwirkungsprofil enorm wichtig, um es anzuschauen. In der Studie war deutlich geworden, dass die Abbruchrate unter dem neuen Präparat höher ist, verglichen mit Trastuzumab Emtansin.

Ich wollte eigentlich hier eine Lanze dafür brechen, nicht zu aggressiv die Wichtigkeit dieses kurzfristigen Nebenwirkungsmanagements zu betonen. Der Hintergrund war: In der ersten Studie zu Trastuzumab Emtansin war die Abbruchrate 20 Prozent, 18,3 ganz genau, und jetzt

beträgt sie noch 7,3 Prozent. Das heißt, wir sehen offensichtlich, dass es eine Lernkurve gibt, wie mit solchen Nebenwirkungen bei Trastuzumab Emtansin umzugehen ist.

Wir sehen jetzt hier eine Abbruchrate, die für Deruxtecan ebenfalls etwas höher ist, denken aber auch, dass es da eine Lernkurve gibt – das betrifft für uns vor allem die neue Nebenwirkung der Pneumonitis –, dass alle, nachdem es auf allen Kongressen sehr intensiv diskutiert worden ist, jetzt wissen, dass diese Patienten engmaschig gemonitort werden. Mein persönlicher Eindruck ist, wenn ich so höre, was in der Versorgung passiert, dass die Rate niedriger ist als in der Studie. Das liegt aber, glaube ich, daran, weil wir mehr darauf achten.

Ich weiß nicht, ob die Kollegen das noch kommentieren wollen. Ich wollte es nur sagen, damit es hier nicht unter den Tisch fällt. Das Nebenwirkungsmanagement ist schon relevant; aber wir sehen insgesamt bei diesem Präparat eine deutliche Lernkurve.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Gibt es dazu noch Ergänzungen? – Ich sehe Schweigen. Okay, dann haben wir das auch.

Weitere Fragen? – Keine. Ist ein bisschen zäh heute; Weihnachtswoche. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, noch einmal zusammenzufassen, sofern das gewünscht ist. – Herr Dr. Ratsch.

**Herr Dr. Ratsch (Daiichi Sankyo):** Ich fasse das gerne noch mal aus unserer Sicht zusammen. Ich möchte mich erst einmal für die intensive Erörterung insbesondere der Studienlage und der Versorgungssituation in dem vorliegenden Anwendungsgebiet, dem metastasierten HER2-positiven Brustkrebs, bedanken. Ich möchte mich auch noch einmal bei allen bedanken, die sich im Rahmen dieses Verfahrens mit den zusätzlich eingereichten Daten beschäftigt haben. Das war ein relativ knappes Zeitfenster. Die intensive Diskussion dazu hat uns aber gezeigt, dass deren Bedeutung für die Ableitung des Zusatznutzens hoch ist.

Ich fasse noch einmal die Gesamtsituation aus unserer Sicht zusammen: In beiden Anwendungsgebieten haben wir randomisierte kontrollierte Studien mit höchster Evidenzlage und patientenrelevanten Endpunkten in allen Kategorien vorgelegt und dies verglichen gegenüber der vom G-BA festgelegten zVT. Wir haben intensiv die Übertragbarkeit diskutiert. Ich fand, es ist deutlich geworden, dass die Übertragbarkeit gegeben ist, dass die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Wir haben in beiden Therapielinien bisher nicht erreichte Überlebensvorteile in den Studien gezeigt, die von den zahlenreichen, teils erheblichen Vorteilen in der Morbidität und der patientenberichteten Lebensqualität getragen werden.

Wir haben jetzt zum Schluss noch einmal ganz kurz das Sicherheitsprofil angesprochen. Es gibt Therapiebesonderheiten. Dessen sind wir uns als Unternehmer bewusst und haben daher mitgeholfen und die Fachgesellschaften auch dabei unterstützt, international Prophylaxe und Management in Empfehlungen zu etablieren. Daher können auch wir unterstreichen, dass wir glauben, dass das zukünftig im Therapiealltag gut handhabbar sein wird.

Wir bedanken uns für die Diskussion heute, wünschen allen eine schöne Weihnachtszeit und freuen uns auf das nächste Jahr. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dr. Ratsch, für diese Zusammenfassung. – Ich sage auch herzlichen Dank an die Vertreterinnen und Vertreter der Fachgesellschaften, ebenso an Ihre Kollegen, Herr Dr. Ratsch, die uns jetzt Rede und Antwort gestanden haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das zu wägen haben, was hier diskutiert worden ist.

Auch von hier aus wünsche ich frohe Weihnachten und dass wir irgendwie gut ins nächste Jahr kommen und dass es vielleicht ein bisschen besser wird, also gar nicht vom AMNOG her, sondern mit Blick auf die Gesamtlage, die sich so um uns herum abspielt. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:57 Uhr