

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

hier: Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (D-901)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 5. Juni 2023

von 10:00 Uhr bis 10:34 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Fischer

Frau Dr. Fasan

Herr Dr. Ratsch

Frau Dr. Dettmar

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Stahl

Angemeldete Teilnehmende für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Prof. Dr. Arnold

Herr Prof. Dr. Lordick

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Dr. Knox

Frau Dr. Rupp

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

Frau Dr. Griß

Frau Seypt

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

Herr Couybes-Tilz

Frau Wißbrock

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind exakt bei 10 Uhr und damit voll im Plan. Ich begrüße Sie zur Anhörung zum neuen Anwendungsgebiet von Trastuzumab-Deruxtecan, nämlich jetzt Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. April dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Daiichi Sankyo Deutschland, und zum anderen als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb und MSD Sharp & Dohme, als Fachgesellschaften die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der Deutschen Krebsgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, die eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben haben, und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Daiichi sind Frau Fischer, Frau Dr. Fasan, Herr Dr. Ratsch und Frau Dr. Dettmar anwesend. Für die DGHO sehe ich Herrn Professor Dr. Wörmann und Herrn Professor Dr. Stahl. Ist Herr Professor Dr. Arnold für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie anwesend? – Den habe ich noch nicht gesehen; da mache ich mal ein Fragezeichen. Herrn Professor Dr. Lordick, ebenfalls für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie, habe ich aber gesehen. Für Bristol-Myers Squibb sind Frau Dr. Knox und Frau Dr. Rupp, für MSD Frau Dr. Griß und Frau Seypt und für AstraZeneca Herr Couybes-Tilz und Frau Wißbrock anwesend. Dann ist noch Herr Dr. Rasch vom vfa anwesend.

Dann würde ich jetzt gern dem pU die Möglichkeit geben, in das neue Anwendungsgebiet und die Dossierbewertung einzuführen. Danach würden wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde machen. – Wer macht das für Daiichi?

Frau Fischer (Daiichi Sankyo Deutschland): Ich übernehme die ersten Worte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Fischer.

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

Gerne möchte ich Ihnen zu Beginn kurz unser Team vorstellen. Mit mir zusammen in einem Raum sind Dr. Annette Fasan, die als Market-Access-Managerin das Dossier verantwortet, weiterhin Dr. Kirsten Dettmar, die den Bereich „Medizin/Onkologie“ leitet, und natürlich auch Dr. Boris Ratsch, der den Bereich „Market Access/Onkologie“ leitet. Mein Name ist Tina Fischer; ich leite den Bereich „Health Technology Assessment/Onkologie“ bei Daiichi Sankyo.

Wir haben am heutigen Tag direkt hintereinander zwei Anhörungen zu sehr unterschiedlichen onkologischen Indikationen und Trastuzumab-Deruxtecan, welches jetzt seit etwas mehr als einem Jahr in Deutschland verfügbar ist. In dieser Runde möchten wir mit Ihnen nur die Nutzenbewertung von Trastuzumab-Deruxtecan zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben, diskutieren.

Zunächst etwas zum Krankheitsbild. Die durchschnittliche Lebenserwartung in fortgeschrittenen Stadien des Magenkarzinoms beträgt zum Zeitpunkt der Erstdiagnose nur noch etwa ein Jahr. Bei der Erkrankung des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens beziehungsweise des gastroösophagealen Übergangs handelt es sich dementsprechend um

eine schnell tödlich verlaufende Erkrankung mit begrenzten, rein palliativen Therapieoptionen. Die Patienten werden durch Krankheitssymptome wie Fatigue, Appetitverlust, Schmerzen und Atemnot in ihrer Lebensqualität stark beeinträchtigt.

Für das HER2-positive Magenkarzinom steht bisher mit Trastuzumab nur für die Erstlinie eine zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Alle früheren Versuche, zielgerichtete HER2-Therapien nach Versagen von Trastuzumab zu entwickeln, sind gescheitert. Daher musste bislang bei einem Rezidiv oder Refraktärität nach einer Trastuzumab-basierten Therapie auf nicht zielgerichtete Therapieoptionen zurückgegriffen werden. Den Behandlungsstandard und damit die zweckmäßige Vergleichstherapie stellt in diesem Fall eine Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Berücksichtigung von Docetaxel, Irinotecan, Paclitaxel und Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel dar. Neben den bis dato nicht genutzten Therapien kommt das zugelassene Trifluridin/Tipiracil zusätzlich ab der dritten Therapielinie in Betracht. Um dieser Versorgungsrealität jedoch Rechnung zu tragen, bedarf es einer Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das zu bewertende Anwendungsgebiet.

Die dargelegte Behandlungssituation mit den limitierten Optionen hat deutlich gemacht, dass ein erheblicher Bedarf an HER2-gerichteten Therapiemöglichkeiten für die Patienten vorliegt. Mit Trastuzumab-Deruxtecan steht nun glücklicherweise erstmals seit der Einführung von Trastuzumab vor mehr als zehn Jahren eine klinisch wirksame und verträgliche HER2-gerichtete Therapie für die betroffenen Patienten zur Verfügung. Die Zulassung von Trastuzumab-Deruxtecan im fortgeschrittenen HER2-positiven Magenkarzinom erfolgte Ende 2022 auf der Grundlage der beiden Phase-II-Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02. Die Kombination aus einem monoklonalen HER2-Antikörper mit einem potenten Payload über einen tumorspezifischen spaltbaren Linker stellt ein klinisch hochwirksames Therapiekonzept dar. Besonders bemerkenswert für das vorliegende Anwendungsgebiet ist der Bystander-Antitumoreffekt, durch den neben HER2-positiven Tumorzellen auch benachbarte Tumorzellen mit niedriger oder fehlender HER2-Expression eliminiert werden. Dadurch wird die ausgeprägte inter- und intratumorale Heterogenität der Tumorzellen und die teilweise niedrige HER2-Expression des HER2-positiven Magenkarzinoms überwunden.

Im Gegensatz zum IQWiG sehen wir einen beträchtlichen Stellenwert von Trastuzumab-Deruxtecan für die Patienten. Unter Berücksichtigung des hohen therapeutischen Bedarfs und der sehr limitierten Therapieoptionen sind die Ergebnisse der beiden Studien aus unserer Sicht für die Bewertung des Zusatznutzens heranzuziehen. Die Ergebnisse der Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 sind in unserem Dossier detailliert aufgeführt. Am bedeutendsten ist die bisher nicht erreichte beträchtliche Verlängerung der Überlebensdauer der Patienten zu bewerten. In der DESTINY-Gastric01 wurde gezeigt, dass die mediane Überlebenszeit unter Trastuzumab-Deruxtecan mit einem signifikanten Hazard Ratio von 0,60 um 3,6 Monate länger im Vergleich zu einer Therapie nach Maßgabe des Arztes ist und somit 12,5 Monate beträgt. Zudem bewirkt Trastuzumab-Deruxtecan eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und ein deutlich verbessertes Tumorsprechen, was für den Patienten mit einer Abschwächung von schwerwiegenden Symptomen des fortgeschrittenen Magenkarzinoms einhergeht. Vergleichbar hohe Überlebensdauern und Ansprechraten wurden bisher mit keiner anderen Therapie nach einer Trastuzumab-Vorbehandlung berichtet. Das Sicherheitsprofil ist gut handhabbar; der Gesundheitszustand und die Lebensqualität werden nicht negativ beeinflusst. Die Auswertungen der Studie DESTINY-Gastric02 sind konsistent und komplementieren die bisher nicht erreichten Ergebnisse der DESTINY-Gastric01.

Ich darf zusammenfassen: Nach jahrelangem Stillstand gibt es nun endlich einen bedeutsamen Fortschritt für die medikamentöse Behandlung des fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs. Mit dem herausragenden Wirkmechanismus, insbesondere mit dem Bystander-Antitumoreffekt, wurden in den aussagekräftigen Studien DESTINY-Gastric01 und DESTINY-Gastric02 beträchtliche Vorteile unter anderem durch die Verlängerung der medianen Überlebenszeit um 3,6 Monate auf 12,5 Monate mit einem signifikanten Hazard Ratio von 0,6 gegenüber einer Therapie nach Maßgabe

des Arztes erreicht. In der Zusammenschau mit dem insgesamt vorhersehbaren und beherrschbarem Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil ergibt sich für Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der Therapie nach Maßgabe des Arztes ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung, Frau Fischer! – Meine erste Frage an die Kliniker schließt an das an, was Sie bezüglich der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesagt haben. Wir haben ja gesehen, dass in der DESTINY-Gastric01 Patienten mit zwei oder mehr Vortherapien eingeschlossen wurden und im Kontrollarm der Studie die Patientinnen und Patienten eine Chemo bestehend entweder aus Irinotecan oder Paclitaxel erhalten haben. Diese Therapieoptionen entsprechen nicht der von uns vorgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, weil wir davon ausgehen, dass die beiden Wirkstoffklassen früher, das heißt im Anschluss an die vorhergehende Erstlinientherapie, eingesetzt werden.

Da bräuchten wir ein paar Hinweise von Ihnen als klinischen Praktikern: Wie sehen Sie den Stellenwert von Irinotecan oder Paclitaxel in späteren Therapielinien bzw. nach mindestens zwei Vortherapien? Ist das da eigentlich noch ein vernünftiger und in der Versorgungspraxis relevanter Komparator, der eingesetzt wird, oder wie würden Sie das beurteilen, jetzt bezogen auf die von uns festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie? Das ist ja auch bezogen auf die Verwertbarkeit der vorgelegten Studien die entscheidende Frage. – Ich sehe Herrn Professor Lordick, der sich gemeldet hat. Bitte schön, Herr Prof. Lordick.

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Ich möchte den Anfang machen, weil ich als Erstautor ja auch verantwortlich für die Onkopedia-Guidelines und auch für die europäischen Leitlinien bin.

Ich sehe die Vergleichstherapien, die dort in der DESTINY-Gastric01-Studie gewählt wurden, schon als sehr realistisch an. Das ist das, was Kliniker in der Realität tun. Wir haben mit Paclitaxel einen in Deutschland auch verfügbaren, zugelassenen Wirkstoff, der sehr häufig in der zweiten Linie eingesetzt wird, aber nicht immer. Wir haben mit Irinotecan einen im Prinzip in der Europäischen Union für das Magenkarzinom so nicht zugelassenen, aber häufig, sogar sehr häufig verwendeten Wirkstoff, der dann entsprechend oftmals in einer dritten oder vierten Linie zur Anwendung kommt. Das sind genau die Substanzen, die eine Rolle spielen. Ich würde vielleicht das, was Frau Fischer gesagt hat, unterstreichen; das sind, denke ich, alles sehr korrekte Ausführungen gewesen.

Ein echtes Problem, das wir haben, ist, dass Patienten eben wirklich sehr früh versterben und es oft überhaupt nicht der Realität entspricht, dass eine zweite, dritte oder gar eine vierte Linie dann überhaupt noch zum Einsatz kommt. Wir wählen die Therapien, die wir zum Einsatz bringen, entsprechend den Möglichkeiten aus, also danach, in welchem Zustand Patienten sind und welche Vortherapien sie hatten. Manche Patienten hatten zum Beispiel in einer perioperativen Situation, die nicht zu diesen Linien dazuzählt, schon eine Menge Medikamente; dazu zählen Taxane. Wir schauen also auch darauf: Was können Patienten hinsichtlich der Nebenwirkungen, die sie vielleicht schon erlitten haben, noch vertragen?

Insofern sehen Sie bitte dieses Armamentarium, das wir für Magenkarzinome verwenden, wirklich als eine Art Werkzeugkasten an, als eine Apotheke, die wir haben. Wir haben schon typische Vorgehensweisen, sehen aber häufig auch im Wechsel von der ersten zur zweiten, von der zweiten zur dritten Linie dann einfach auch: Was passt in der individuellen Situation des Patienten am besten?

Aber ich bestätige noch einmal: Irinotecan und Paclitaxel sind ganz bestimmt für uns sehr, sehr häufig im Gebrauch befindliche Medikamente in einer zweiten oder einer dritten Behandlungslinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lordick. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das nur ergänzen, und ich kann direkt auch noch ergänzen, dass wir unsere Meinung nicht geändert haben. Wir haben ja hier auch schon mit Ihnen über Irinotecan in vorherigen Therapien geredet und darauf hingewiesen, dass es trotz fehlender Zulassung eines der wichtigen Bausteine ist, die regelhaft in der Versorgung eingesetzt werden, weil es gut handhabbar und aus anderen Erkrankungsindikationen gut bekannt ist.

Die Diskussion ging bei uns gar nicht so sehr alleine in die Richtung, ob die Vergleichstherapie korrekt ist, sondern eine der kritischen Fragen war eher, ob die ausschließlich in Japan durchgeführte Zulassungsstudie in allen Aspekten auf das europäische, kaukasische Patientenkollektiv übertragen werden konnte. Deswegen sind wir für das etwas ungewöhnliche Vorgehen ganz dankbar, dass es zusätzlich eine Phase-II-Studie gab, die auch in einem Kollektiv in der EU durchgeführt wurde. Wenn Sie die Daten sehen, erkennen Sie, dass es dabei exakt dieselben Ergebnisse gab wie in der Zulassungsstudie im Arm für das Trastuzumab-Deruxtecan.

Noch ein Punkt, der für uns wichtig wäre – den hätte auch Herr Lordick machen dürfen, weil er das sehr konstruktiv in die Leitlinie eingebracht hatte –: Eine der kritischen Fragen beim Indikationsgebiet ist, ob die HER2-Positivität noch besteht. Das ist für uns ein ganz wichtiger Punkt, da sich herausgestellt hat, dass ein Teil der Patienten diese hohe HER2-Expression verliert. Deswegen haben wir in die Leitlinie im Wesentlichen reingeschrieben, dass es vor einem Einsatz eine erneute Diagnostik geben sollte, um sicher zu sein, dass die Sensitivität gegenüber diesem Präparat überhaupt noch besteht.

Das heißt, wir sehen das sehr differenziert. Zu dem, was Sie fragten: Ja, die Vergleichstherapie ist korrekt. Aber wir würden da eine erneute Diagnostik vorschlagen und dann dieses Präparat einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Pitura von der KBV. Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Meine Frage schließt sich an die Eingangsfrage an, und zwar wollten wir mit den Klinikern auch gerne über den Stellenwert der zugelassenen und nicht zugelassenen Wirkstoffe in der zVT sprechen. Für dieses Anwendungsgebiet wird ja infolge des BSG-Urteils eine Überarbeitung der zVT notwendig sein. Wir haben hier als zVT Therapien festgelegt, die nicht für die Indikation zugelassen sind: Irinotecan, Docetaxel und Paclitaxel. Meine Frage wäre, wie der Stellenwert der zugelassenen Therapien, also Ramucirumab und die Kombination von Ramucirumab mit Paclitaxel, in der klinischen Praxis ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Pitura. – Herr Professor Stahl.

Herr Prof. Stahl (DGHO): Das ist eine Kombination, die für uns der Standard in der zweiten Linie ist. Wenn wir also wirklich über die dritte und fortgeschrittene Linie reden, dann reden wir über Patienten, die in der Regel Ramucirumab und, meistens eben in der Kombination, auch Paclitaxel gehabt haben. Da müssten wir dann eher über das weitere zugelassene Medikament Trifluridin/Tipiracil, also das Lonsurf, sprechen. – Aber ansonsten gilt das, was meine Kollegen ja schon vorher gesagt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Prof. Stahl. – Frau Pitura, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ich hätte noch eine Anschlussfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Pitura: Und zwar haben wir jetzt gerade schon über die Äußerung in der Stellungnahme gesprochen. Sie haben in der Stellungnahme geschrieben, dass Sie mit der zVT einverstanden sind, Sie aber zunehmend von der Terminologie der Erst-, Zweit- und Drittlinientherapie weggehen. Stattdessen definieren Sie Refraktärität nach Art der Vortherapie. Da wollte ich um Erläuterung bitten: Bewerten Sie das so, dass die Patienten in diesen zwei Gruppen, die in der

zVT festgelegt wurden, also nach der Zweittherapie und nach der Dritttherapie, grundsätzlich anders sind? Unterscheiden sich diese Patienten grundsätzlich?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das sind so grundsätzliche Fragen. Wir, Herr Lordick und ich, sind ja gerade – bei uns ist es kurz nach 3 Uhr morgens – auf dem ASCO Meeting in Chicago. Die große Diskussion, die wir derzeit haben, ist, ob bei Tumoren, die eine schlechte Prognose haben und lokal fortgeschritten sind, vor der Operation zum Beispiel eine Chemotherapie stattfindet. Wir diskutieren das nicht allein beim Magenkarzinom, sondern auch in anderen Indikationen. Da löst sich dann dieses Thema „Erst-, Zweit-, Drittlinientherapie“ auf.

Bisher war es so: Die Erstlinientherapie ist die Therapie im ersten metastasierten Stadium. Es ist aber wichtig, ob jemand dasselbe schon vor der Therapie bekommen hat und möglicherweise darunter auch Progress hatte. Das gilt formal nicht als Erstlinie, sondern das gilt als präoperative Therapie. Deswegen ist es für uns ganz wichtig, wenn wir den individuellen Patienten anschauen, zu wissen: Was hat er vorher bekommen? Worauf ist er resistent, und was kann man ihm dann sozusagen nicht mehr geben, weil von vornherein klar ist, dass es nicht wirkt? – Deswegen hatten wir das hier in die Diskussion eingebracht.

Ja, wir wissen, dass formal diese Einteilung weiter gilt. Wir wissen für uns aber auch, dass in der Situation, wo wir den Patienten sehen und gucken müssen, worauf er nicht mehr anspricht und was wir nicht mehr geben können, dieses ganz fixe Schema „Erst-, Zweit-, Drittlinientherapie“ nicht mehr passt. Deswegen haben wir so sauber aufgeführt, was vorher gegeben worden sein muss, damit wir in der Situation am Ende zum Beispiel entscheiden können, ob dann das Trastuzumab-Deruxtecan für den Patienten geeignet ist. – Ist das zu theoretisch? Sie dürfen nachfragen. Ich hoffe, es ist klar, was wir damit meinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich nehme noch einmal Herrn Lordick dran, und dann gehe ich zurück zu Frau Pitura. – Bitte schön, Herr Lordick.

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Herr Wörmann hat es schon so erklärt, dass ich gar nicht viel Weiteres hinzufügen kann. Ich möchte das auch noch einmal betonen: Sehr viele Patienten, die in Deutschland behandelt werden, haben, wenn sie in eine sogenannte zweite Linie kommen, davor schon zwei Chemotherapien gehabt: Eine wurde als perioperative Therapie um die Operation herum durchgeführt. Dann kommt es zu einem Rezidiv. Dann starten wir eine erste Linie. Dann starten wir eine zweite Linie, wenn es dazu kommt und diese erste Linie nicht mehr wirkt. – Das zeigt schon, dass die Begriffsfindung im Einzelfall sehr schwierig sein kann. Eine zweite Linie kann bereits die dritte unterschiedliche Therapie sein, die ein Patient bekommen hat.

Wir sehen auch – das ist zum einen die persönliche Erfahrung; das ist aber auch die Kenntnis der Studien –: Wenn Patienten fit genug sind, um überhaupt noch eine Linie, eine Therapie in einer solchen refraktären Situation zu bekommen, dann unterscheiden sich die Ansprechraten und die Überlebensdauern formal gar nicht so sehr danach, ob das in einer zweiten oder in einer dritten Linie gegeben wird. Entscheidend ist, dass Patienten überhaupt fit genug sind, um eine solche Linie noch zu bekommen. Das ist gar nicht so häufig der Fall. Auch darüber muss man sich bewusst sein: dass das nur ein gewisser, eher kleinerer Anteil der Patienten ist. Und dann spielt nicht die ganz große Rolle, ob das eine zweite oder dritte Linie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt noch mal Ergänzungen, Herr Wörmann?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Unser Verständnis war allerdings für das Solistenurteil, dass, wenn der G-BA einen Off-Label-Use als akzeptiert empfiehlt, das dann sozusagen in die Regulation der zugelassenen Arzneimittel geht. Irinotecan haben Sie ja im Off-Label-Use

zugelassen. Gilt das nach BSG-Urteil dann trotzdem als Off-Label? Mich wunderte gerade die Bemerkung von Frau Pitura.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, wenn wir den Off-Label-Use offiziell unter Beteiligung der Expertengruppe Off-Label-Use legalisiert haben, gilt das Solistenurteil natürlich nicht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das war im März. Das hatten wir in der Off-Label-Kommission so besprochen, und Sie hatten es, glaube ich, direkt übernommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dass wir es schon übernommen haben, das beschwöre ich jetzt nicht; aber das BSG spricht nur von dem nicht legalisierten Off-Label-Use.

Aber das macht uns ja hinreichend Probleme, und ich lasse mich nächste Woche in der Anhörung zum Arzneimittel-Lieferengpassbekämpfungs- und Versorgungsverbesserungsgesetz noch einmal fragen, ob das Probleme macht, um das dann positiv zu beantworten. Ich sage das nur – ich weiß nicht, ob auch Sie da dabei sind, Herr Wörmann. Denn wir sind ja jetzt in der Situation, dass wir teilweise zweckmäßige Vergleichstherapien festsetzen müssen, für die man sich schämen muss und die in der Nähe der Körperverletzung lägen, wenn sie denn in der praktischen ärztlichen Tätigkeit als Therapie angewandt würden. Aber das kennen wir ja: Juristisch richtig, aber in der Sache Schwachsinn.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich bin auch dabei. Und wenn ich es richtig sehe, haben Sie im März über den Off-Label-Use von Irinotecan entschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Frau Teupen schreibt gerade, es ist noch nicht in Kraft, liegt also da noch zur Prüfung. Das ist dann auf alle Fälle eine Situation, die man berücksichtigen muss. – Frau Pitura, Frage beantwortet?

Frau Pitura: Ja. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann Frau Müller mit einer Nachfrage an Herrn Professor Stahl.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, auch für Ihre offenen Worte, Professor Hecken, zu der notwendigen zVT-Anpassung, die hier ja nur die Second Line betrifft. – Ich wollte auf das eingehen, was Professor Lordick hier ausgeführt hat. Er hat ja gesagt, es ist im Prinzip wichtig, was die Patienten für eine Vortherapie hatten und was sie überhaupt noch vertragen. Wir haben die Aufteilung ja gemacht, weil wir die Zulassung für Trifluridin/Tipiracil haben, aber eben erst in der Drittlinie. Wir werden eine Anpassung nicht in der Drittlinie – das ist kein Problem –, aber in der formalen Second Line vornehmen müssen. Bei Irinotecan ist die OLU-Bewertung formal noch nicht in Kraft; aber es ist davon auszugehen, dass es kommt. Docetaxel und Paclitaxel, also die Taxane, die Monotherapien, sind Off-Label. Und die Frage ist jetzt – Ramucirumab oder Ramucirumab und Paclitaxel sind ja die zugelassenen Optionen neben dem zugelassenen OLU von Irinotecan –: Bildet das in etwa – einfach dass wir das fürs Protokoll haben; denn wir werden reagieren müssen – in dieser Linie mit all ihren genannten Einschränkungen den Behandlungsstandard ab, oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Bitte, Herr Lordick.

Herr Prof. Lordick (AIO): Ja, ich gehe gerne noch einmal darauf ein. – Wie wir das einschätzen, können Sie, glaube ich, sehr gut daran sehen, wie wir das auch in der jetzt angepassten Leitlinie der DGHO dargestellt haben. Ramucirumab/Paclitaxel ist tatsächlich die hauptsächlich empfohlene zweite Linie. Wir haben dort aber auch bestimmte Alternativen genannt. Es gibt Patienten, denen können Sie Ramucirumab nicht geben, weil Kontraindikationen vorliegen, die ich jetzt nicht ausführe; dann kommt nur eine Chemomonotheapie infrage. Diese kann dann Paclitaxel sei; sie kann auch Docetaxel sein, das sehr viele Patienten schon davor gehabt haben; sie kann aber auch Irinotecan sein. Und es gibt natürlich auch einzelne Patienten – es sind wirklich nicht viele –, die wir nicht als geeignet für eine Chemotherapie erachten. Da kann dann die anzuwendende, empfohlene Therapie Ramucirumab alleine sein. Und wir haben in diese Empfehlung jetzt neu die Option, Trastuzumab-Deruxtecan zur Anwendung zu bringen,

hineingenommen, für die Patienten, bei denen der erneut durchgeführte Test im Tumor ein weiterhin vorhandenes HER2-positives Signalergebnis bringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Lordick. – Herr Professor Stahl, haben Sie noch eine Ergänzung dazu? Ich frage, weil Sie ja eben auch dazu ausgeführt hatten.

Herr Prof. Stahl (DGHO): Nur noch mal zur Konkretisierung: Paclitaxel/Ramucirumab ist der Standard; es sei denn, man kann eine von beiden Substanzen nicht geben. Was das Ramucirumab angeht, hat Professor Lordick gerade ausgeführt. Was das Paclitaxel angeht, ist es in der Regel die Nervenschädigung durch die vorher gegebenen Medikamente, insbesondere eben das Docetaxel und das Oxaliplatin, das die Patienten häufig vorher hatten. Dann kann man eben kein Paclitaxel und kein Docetaxel mehr geben. Und insofern hat man eben die Substanz zur Verfügung und muss sie dann dementsprechend einsetzen, so wie es Professor Lordick gerade ausgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stahl. – Ich bekomme gerade die Info, dass auch Herr Arnold im Dunkeln in den USA sitzt und versucht, sich einzuwählen. Bei ihm klappt es nicht, aber er hat geschrieben. Das heißt also, er ist auch aufgestanden und scheitert an den Irrungen und Wirrungen der Technik. – Frau Dr. Fasan noch zu Frau Müller.

Frau Dr. Fasan (Daiichi Sankyo Deutschland): Ich wollte nur die Aussage von Frau Müller kurz dahin gehend korrigieren, dass wir die zVT-Anpassung nicht in der zweiten, sondern in der dritten Linie sehen. Das wollte ich nur kurz für das Protokoll festhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Im Wesentlichen, ja. Ich habe bloß jetzt die Anmerkung von Daiichi Sankyo nicht verstanden, weil ich mich auf das BSG-Urteil bezogen habe – nicht darauf, dass Sie jetzt hier in der Drittlinie ebenfalls die für uns für die Second Line genannten Optionen sehen, sondern rein auf das BSG-Urteil.

Und es war für mich ein bisschen widersprüchlich. Ich habe zum Stellenwert von Ramucirumab und Paclitaxel einmal von Professor Lordick jetzt mitgenommen: „eher nach zwei Linien“, und von Professor Stahl, dass es doch bereits nach einer Vortherapie einen Stellenwert hat.

Herr Prof. Lordick (AIO): Dann haben Sie mich falsch verstanden. Alles, was ich gesagt habe, bezieht sich auf die formale Second Line, auf die zweite Linie.

Frau Dr. Müller: Okay, dann ist gut. Danke.

Herr Prof. Lordick (AIO): Ich habe mich vielleicht falsch ausgedrückt. Das bitte ich zu entschuldigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Teupen, Patientenvertretung. Bitte schön, Frau Teupen.

Frau Teupen: Die Frage hat sich fast schon erledigt, weil Herr Wörmann auf den Beschluss zum OLU eingegangen ist. Ich kann vielleicht nur ergänzen: Ich glaube, es fehlt nur noch die Veröffentlichung im Bundesanzeiger; das BMG hat auch schon geprüft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt also, das ist dann hier Faktum. Wunderbar! – Weitere Fragen, bitte. Keine Fragen mehr? – Nein, beim allerbesten Willen nicht.

Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen, und dann sehen wir uns in 27 Minuten zum anderen Anwendungsgebiet, also zum zweiten Dossier, wieder. – Wer macht das? Frau Fischer?

Frau Fischer: Ich habe nicht mehr viel zu ergänzen. Ich möchte mich aber erst einmal für die intensive und interessierte Diskussion bedanken. Diese Diskussion hat, denke ich, allen noch einmal gezeigt, dass die Bedeutung von Trastuzumab-Deruxtecan für die betroffenen Patienten und Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders hoch ist. Wir haben zwei

zulassungsbegründende Studien mit patientenrelevanten Endpunkten in allen Kategorien vorgelegt und mit Trastuzumab-Deruxtecan tatsächlich wichtige patientenrelevante Endpunkte bedeutsam verbessert: Die Überlebenszeit ist verlängert; das Sterberisiko ist reduziert; die HER2-positiven Patienten, die vorher wenige Optionen besaßen, erhalten nun eine Therapieoption. Wie von den Fachgesellschaften eben auch gehört, waren diese Optionen zum Teil aufgrund der hohen Symptomlast nur limitiert einsetzbar.

Ich denke, genau aus diesem Grund sollten wir uns bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie an der Versorgungssituation orientieren. Und die Versorgungssituation wird nach einer Trastuzumab-Therapie sowohl in der zweiten als auch in der dritten Therapielinie durch eine Therapie nach Maßgabe des Arztes widerspiegelt.

Insgesamt sehen wir bisher nicht erreichte Überlebensvorteile in der Studie sowie die zahlreichen, teils beträchtlichen Vorteile in der Morbidität, bei den Nebenwirkungen und der patientenberichteten Lebensqualität und bitten Sie seitens des G-BA, dies in den Beratungen zur Beschlussfassung zu berücksichtigen.

Wir danken für die Diskussion heute. Herzlichen Dank!

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe zu danken. Herzlichen Dank, vor allen Dingen an die Frühaufsteher in den USA!

Wir unterbrechen jetzt die Sitzung bis 11 Uhr. Wir machen dann mit dem gleichen Wirkstoff, Anwendungsgebiet inoperabler oder metastasierter HER2-low-Brustkrebs nach Chemotherapie, weiter.

Bis dahin frohes Schaffen, schönen Tag oder schöne Nacht! Wir sehen uns dann gleich wieder. Danke schön!

Schluss der Anhörung: 10:34 Uhr