

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan (D-905)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 5. Juni 2023

von 11:00 Uhr bis 11:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Fischer
Frau Dr. Semren
Herr Dr. Ratsch
Herr Dr. Bauer

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

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

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

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Frau Prasad
Herr Hack

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

Frau Dr. Griß
Herr Florian

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

Frau Dr. Chizari
Herr Dr. Schwaderer

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 – zum zweiten Mal für einige – im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Noch einmal unser herzlicher Dank an alle, die aus den USA zugeschaltet sind! Jetzt haben wir 4 Uhr, Herr Wörmann; insofern sind wir schon mal eine Stunde weiter.

Wir sind wieder beim Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan und einem neuen Anwendungsgebiet, jetzt der Behandlung des inoperablen oder metastasierten HER2-low-Brustkrebses nach Chemotherapie. Wir haben als Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. April dieses Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, und als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, Gilead, MSD Sharp & Dohme und Roche Pharma sowie zum anderen als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Senologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss auch jetzt wieder die Anwesenheit feststellen. Für Daiichi sind wieder Frau Fischer und Herr Dr. Ratsch sowie Frau Dr. Semren und Herr Dr. Bauer anwesend. Herr Professor Dr. Wörmann ist nach wie vor da; Frau Professor Dr. Lüftner, Herr Professor Dr. Schmidt und Herr Professor Dr. Hartkopf sind zum ersten Mal da. Für Gilead sind Frau Prasad und Herr Hack, für MSD Frau Griß und Herr Florian, für Roche Pharma Frau Dr. Chizari und Herr Dr. Schwaderer, für AstraZeneca Herr Couybes-Tilz und Frau Wißbrock anwesend. Und Herr Dr. Rasch nimmt für den vfa teil. Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Erkennbar nicht.

Dann würde ich mal vermuten, Frau Fischer, dass Sie auch hier die Einführung übernehmen.

Herr Dr. Ratsch (Daiichi Sankyo Deutschland): Herr Hecken, das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Heute komme ich mit dem Tippen nicht gut hin. Dann haben Sie das Wort. Bitte schön.

Herr Dr. Ratsch (Daiichi Sankyo Deutschland): Herr Hecken, vielen Dank für die Einleitung! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte gerne die Gelegenheit nutzen, hier Stellung zu nehmen, und ich möchte Ihnen auch noch einmal kurz das Team vorstellen. Sie hatten es ja schon gesagt, Herr Hecken: Wir haben zwei Änderungen im Team. Mit mir zusammen in einem Raum sitzen Tina Fischer, die bei uns Leiterin des Health-Technology-Assessment-Teams ist und das Dossier verantwortet, weiterhin Dr. Nora Semren, die seitens der Medizin die Dossiererstellung begleitet hat, und auch 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 mit Ihnen wollen wir nun die zweite Nutzenbewertung des Tages von Trastuzumab-Deruxtecan diskutieren, und zwar zur Therapie bei Tumoren der Brust mit niedriger HER2-Expression, im folgenden „HER2-low“ genannt. Meine kurze Einführung werde ich in drei Abschnitte einteilen. Erstens gebe ich einen kurzen Überblick über Trastuzumab-Deruxtecan und das vorliegende Anwendungsgebiet. Zweitens erläutere ich den therapeutischen Bedarf neuer Behandlungsoptionen und fasse kurz die Ergebnisse der Zulassungsstudie DESTINY-Breast04 zusammen. Drittens möchte ich auf die Kritikpunkte in der Nutzenbewertung durch das IQWiG eingehen.

Weil es sich bereits um die vierte Indikation von Trastuzumab-Deruxtecan und die zweite am heutigen Tage handelt, möchte ich den Wirkmechanismus nicht im Detail erklären. Wichtig zu wissen ist, dass eine zielgerichtete Bindung an den HER2-Rezeptor erfolgt und der zytoto-

xische Wirkstoff erst in der Tumorzelle freigesetzt wird. Da der Wirkstoff anschließend auch in benachbarte Tumorzellen gelangen kann, unabhängig von deren HER2-Expression, wirkt Trastuzumab-Deruxtecan auch bei HER2-low-Tumoren gut. Das macht Trastuzumab-Deruxtecan einzigartig. Um es in anderen Worten auszudrücken: Es ist zurzeit kein Arzneimittel verfügbar, welches eine zielgerichtete Therapie von HER2-low-Tumoren ermöglicht.

Das vorrangige Therapieziel in der palliativen Behandlungssituation im Anwendungsgebiet ist die Verlängerung der Lebenszeit. Zudem soll durch die Therapie eine bessere Symptomkontrolle erzielt sowie die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder zum Auftreten einer Progression verlängert werden, damit die Lebensqualität möglichst lange erhalten bleiben kann. Auch das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere die Chemotherapie-assoziierten Toxizitäten durch die aktuell eingesetzten Therapien, stellen Patientinnen vor zusätzliche schwere psychische und physische Belastungen.

Trastuzumab-Deruxtecan leistet einen wichtigen, klinisch nachgewiesenen Beitrag zur Deckung des eben beschriebenen hohen therapeutischen Bedarfs. Dies wurde im Rahmen der randomisierten kontrollierten Studie DESTINY-Breast04 gezeigt, welche Trastuzumab-Deruxtecan mit einer Therapie nach ärztlicher Maßgabe, bestehend aus den Behandlungsoptionen Capecitabin, Eribulin, Gemcitabin sowie taxanhaltigen Chemotherapien, vergleicht. Diese Therapieauswahl im Vergleichsarm stimmt zu über 90 Prozent mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie überein.

Mit den Ergebnissen der Studie konnte eindeutig gezeigt werden, dass Trastuzumab-Deruxtecan in allen Nutzenkategorien statistisch signifikante, klinisch hochrelevante Vorteile bietet. In der Mortalität wurde mit einer Hazard Ratio von 0,64 und einer medianen Verlängerung des Überlebens um mehr als ein halbes Jahr eine statistisch signifikante, klinisch relevante und damit erhebliche Verbesserung gegenüber dem Therapiestandard erzielt. In der Morbidität zeigen sich neben den erheblichen Vorteilen beim progressionsfreien Überleben und Tumoransprechen insbesondere eine beträchtliche Abschwächung schwerwiegender Symptome. So waren bei der patientenberichteten Symptomatik zum Beispiel der Gesundheitszustand, Fatigue, Schmerz und Schlaflosigkeit statistisch signifikant und klinisch relevant besser. Bei der Lebensqualität ergaben sich zahlreiche hochsignifikante und klinisch relevante Verbesserungen auf den EORTC-Funktionsskalen „körperliche Funktionen“, „Rollenfunktionen“, „kognitive Funktionen“ und „soziale Funktionen“. Zusätzlich waren der globale Gesundheitszustand und das Körperbild statistisch signifikant verbessert. Nicht zuletzt zeigte sich in der Sicherheit bei den schweren unerwünschten Ereignissen ein erheblicher, statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil von Trastuzumab-Deruxtecan gegenüber der zVT. Mit einer Hazard Ratio von 0,47 verdoppelte sich die Zeit bis zum Eintreten eines Ereignisses.

Obwohl wir hier mit der DESTINY-Breast04-Studie eine randomisierte, kontrollierte Studie vorliegen haben, die nach allen Regeln der evidenzbasierten Medizin geplant und durchgeführt wurde und entsprechend auch mit den Zulassungsbehörden abgestimmt ist, empfahl das IQWiG, maximal einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen auszusprechen. Dies ist aus unserer Sicht unverständlich. Lassen Sie mich auf die Kritik im Einzelnen eingehen.

Eine Unsicherheit hinsichtlich der Aussagesicherheit der vorgelegten Ergebnisse, weil der Vergleichsarm der Studie auch die Gemcitabin-Behandlungsoption enthielt, sehen wir nicht. Der Anteil der Patientinnen, die vor der Randomisierung der Behandlungsoption Gemcitabin zugewiesen wurden, betrug lediglich 8,6 Prozent. Dies halten wir für akzeptabel. Zusätzlich haben wir mit der schriftlichen Stellungnahme die Ergebnisse der Analyse unter Ausschluss dieser Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer nachgereicht. Die enormen Vorteile von Trastuzumab-Deruxtecan bestätigen sich darin. Die im Dossier dargelegten Ergebnisse sind also auch unter Einschluss der Gemcitabin-Therapieoptionen im Vergleichsarm in vollem Umfang aussagekräftig.

Lassen Sie mich auch etwas zur möglichen Unsicherheit hinsichtlich der Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltigen Vortherapien sagen. Die überwiegende Mehrheit erhielt eine entsprechende Vortherapie. So waren es im Interventionsarm 88,7 Prozent und im Vergleichsarm 87 Prozent der Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Zudem – hier mag ich aus Zeitgründen nicht zu sehr in die Tiefe gehen – sind laut Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel nicht alle Patientinnen im betreffenden Anwendungsgebiet für solch eine Vortherapie geeignet. Daher liegen keine Unsicherheiten im Hinblick auf Anthrazyklin- und/oder Taxan-haltige Vortherapien vor, die eine Herabstufung der Aussagesicherheit rechtfertigen würden.

Was die Dosierungen von Capecitabin, Paclitaxel und Nab-Paclitaxel betrifft, so ist es sachgerecht, dass diese in der Studie von den Empfehlungen der Fachinformationen abweichen durften. Dies galt insbesondere, wenn Nebenwirkungen auftraten, die eine Dosisreduktion erforderlich machten. Hier ist es so, dass die erwähnten Wirkstoffe gemäß der in Deutschland gängigen klinischen Praxis angewendet wurden und mögliche Dosisreduktionen den Vorgaben der Fachinformation entsprachen.

In der Gesamtschau ist die Aussagesicherheit der Ergebnisse der Studie DESTINY-Breast04 als hoch zu bewerten. Auch ist eine differenzielle Betrachtung nach dem Stadium der viszeralen Erkrankung nach unserer Auffassung aus medizinischer Sicht nicht gerechtfertigt, zumal es sich offenkundig um einen zufallsbedingten Effekt handelt. Zudem werden aufgrund des Merkmals „viszerale Erkrankungen“ keine alternativen Therapieentscheidungen getroffen. Alle Patientinnen profitieren gleichermaßen in erheblichem Umfang von der Behandlung mit Trastuzumab-Deruxtecan.

In aller Kürze zusammengefasst: Die Studie DESTINY-Breast04 entspricht als RCT dem höchsten Evidenzgrad. Die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben. Wir sehen Vorteile in allen Nutzenkategorien. Es liegt eine erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens von mehr als einem halben Jahr mit einer Hazard Ratio von 0,64 vor, zudem eine Verringerung der patientenberichteten Symptomatik, weiterhin ausschließlich positive Veränderungen bei der Lebensqualität und zu guter Letzt eine erhebliche Verringerung schwerer Nebenwirkungen. Dies stellt eine nachhaltige und gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens dar, weil eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer, eine langfristige Freiheit von schwerwiegenden Symptomen, eine nachhaltige Verbesserung der Lebensqualität sowie eine langanhaltende Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen erreicht wurden. Daraus begründet sich für Trastuzumab-Deruxtecan ein Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen im gesamten Anwendungsgebiet.

Wir freuen uns auf Ihre Fragen und eine rege Diskussion. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Ratsch, für diese Einführung. – Meine ersten beiden Fragen gehen an die Kliniker. Ich beginne mit dem Punkt Aussagesicherheit, den Herr Dr. Ratsch jetzt am Schluss noch adressiert hatte. Das IQWiG beschreibt eine eingeschränkte Aussagesicherheit der in Rede stehenden Studie, insbesondere aufgrund von Unsicherheiten bezüglich der Umsetzung der zVT. Demgegenüber sehen Sie als Kliniker in Ihren Stellungnahmen keine wesentlichen Einschränkungen der Aussagesicherheit. Es wäre ganz spannend, wenn Sie diesen Punkt jetzt auch fürs Protokoll ein bisschen näher ausführen könnten.

Dann ein zweiter Punkt. Infolge von Subgruppeneffekten beim Endpunkt Gesamtüberleben nimmt das IQWiG auch hier eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen ohne und mit viszeraler Erkrankung vor. In Ihrer Stellungnahme weisen Sie bezüglich dieser Subgruppenbildung auf eine fehlende klinische Rationale für diesen Unterschied hin, und Sie sehen hier auch eine fehlende Relevanz für die Therapieentscheidung. Es wäre auch ganz hilfreich, wenn dieser Punkt jetzt an dieser Stelle etwas näher erläutert werden könnte. – Herr Professor Schmidt, Sie haben sich als Erster gemeldet. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das waren zwei wichtige Fragen. Zum einen ist es so, dass die Punkte, die wir aufgeführt haben und die, denke ich, auch die anderen Fachgesellschaften genannt haben, einfach der therapeutischen Realität entsprechen. Ich meine, es stimmt, dass das Capecitabin zugelassen ist mit 2.500 mg/m². Ich kenne aber seit vielen Jahren niemanden mehr, der dieses Medikament in dieser Dosis noch einsetzt. Ähnlich ist es bei den zugelassenen Dosierungen für die Taxane. Die werden komplett wöchentlich eingesetzt, einfach weil sowohl Verträglichkeit als auch Wirksamkeit deutlich überlegen sind. Von daher ist dieses Argument zwar formal, wie nicht anders zu erwarten vom IQWiG, natürlich richtig gewählt, hat aber mit der therapeutischen Realität in der Behandlung des fortgeschrittenen Mammakarzinoms nichts zu tun.

Zu dem zweiten Punkt, dem für die therapeutische Entscheidung nicht oder nur sehr eingeschränkt relevanten Unterschied zwischen viszeraler und ossärer Metastasierung. Auch das ist eine klinische Praxis: dass man bei einem progredienten Mammakarzinom letzten Endes eher danach schaut: Wie ist die Krankheitsdynamik? Wie ist die Symptomatik? – Auch eine ossäre Metastasierung kann viel an Symptomatik hervorrufen, und von daher ist das höchstens indirekt, gewissermaßen über Bande, relevant, nämlich insofern, als dass man natürlich bei einer ossären Symptomatik oder bei einer ossären Metastasierung zusätzlich noch knochenstützende Medikamente wie Bisphosphonate oder Denosumab einsetzen würde. Aber diese wirklich rein arbiträre Unterscheidung zwischen viszeral und ossär spielt in der Realität keine Rolle.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben die Frage der viszeralen und non-viszeralen Metastasierung hier schon öfter diskutiert. Und ich meine, mich erinnern zu können, dass es in einer der ersten Studien zu CDK4/6-Inhibitoren einen Vorschlag von einem der pharmazeutischen Unternehmer gab, dass die mit der viszeralen Metastasierung besser bewertet werden sollten – genau umgekehrt zu dem, wie es jetzt ist. Hintergrund auch der Diskussion, die wir damals hatten, war, dass diejenigen mit der viszeralen Metastasierung häufig die noch weiter fortgeschrittenen Patientinnen mit einer noch kürzeren Lebenserwartung sind, sodass dann eher ein Überlebensvorteil gezeigt werden konnte. Jetzt sieht das hier ganz genau umgekehrt aus, und das spricht für uns ein bisschen dafür, dass es sich um einen Zufallseffekt handeln könnte. Eine viszerale Metastasierung ist keine biologisch andere Erkrankung, sondern eher eine weiter fortgeschrittene Erkrankung.

Dazu kommt noch: Viszerale Metastasierung setzt voraus, dass überall, auch peritoneal, geguckt worden ist. Es gibt so eine Reihe von Metastasierungsorten, die gar nicht so leicht zu entdecken sind. Auch das spricht eher dafür, dass es nicht eine komplett andere, sozusagen binär zu beurteilende Erkrankung ist – viszeral versus non-viszeral –, sondern dass das überlappende Erkrankungsphänomene sind. Deswegen fehlte uns die biologische und klinische Rationale für diese Unterscheidung. Das fanden wir schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Lüftner oder Herr Hartkopf, Ergänzungen?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Herr Hecken, wenn Sie mich jetzt schon ansprechen, dann sage ich natürlich auch was dazu.

Allein die Definition der viszeralen Metastasierung geht in der Literatur ja kreuz und quer; das hat Herr Wörmann gerade schon angedeutet. Die einen nehmen Leber und Lunge; die anderen nehmen Leber, Lunge und Peritoneum; die Nächsten nehmen das Gehirn dazu. Das heißt, diese Subgruppe – wenn man sie denn überhaupt isolieren wollte, was von uns ja keiner will – ist gar nicht klar definiert.

Des Weiteren – das hat wiederum auch Herr Schmidt schon angedeutet –: Eine Knochenmetastasierung kann absolut führend sein, wenn sie ständig zu skelettalen Ereignissen führt.

Eine Hautmetastasierung kann führend sein, wenn sie einen Panzerkrebs hervorruft. Eine Lymphknotenmetastasierung kann führend sein, wenn ein Plexus am Arm infiltriert ist und die Patientin den Arm nicht mehr heben kann. Ich will da ganz klar sagen: Das macht überhaupt keinen Sinn.

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich schließe mich dem an. Es ist ja alles schon gesagt worden: Es ist nicht der Ort der Metastase, so wie Frau Lüftner das sehr schön dargestellt hat, sondern letzten Endes bestimmt die Ausprägung der Metastasierung, was die klinisch führende Metastase ist. Und das kann man jetzt nicht einfach daran festmachen, dass eine Metastase viszeral oder nicht viszeral ist, zumal – und das ist ja auch schon gesagt worden – die Definition von „viszeral“ und „nicht viszeral“ ganz schwammig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Weitere Fragen bitte. – Herr Jantschak von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung bitte.

Herr Dr. Jantschak: Die EMA formuliert im EPAR gewisse Unsicherheiten hinsichtlich der positiven Effekte des Wirkstoffs bei den Hormonrezeptor-negativen Patienten. Vielleicht könnten die Vertreter der Fachgesellschaften dazu ausführen.

Dann stellt sich in dem Zusammenhang auch die Frage, ob dieser HER2-low-Brustkrebs mit der Hormonrezeptor-Positivität assoziiert ist oder ob es eher ein Zufall war, dass so wenige Patienten, die Hormonrezeptor-negativ waren, in die Studie rekrutiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Professor Schmidt hat sich als Erster gemeldet. Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Tatsächlich ist es so, dass diese Unterschiede, wenn es überhaupt Unterschiede gab – ich denke, es gab keine relevanten – daran lagen, dass die allermeisten Patienten Hormonrezeptor-positiv waren und die Gruppe der Hormonrezeptor-negativen, definitionsgemäß dann triple-negativen Patientinnen erheblich kleiner war; sie machte, glaube ich, ein bisschen mehr als 10 Prozent aus. Wenn man sich die Hazard Ratios anschaut, sieht man, dass da, was den Schätzer angeht, kein großer Unterschied zu sehen ist, und der ist auch nicht plausibel.

Über die Frage „Ist HER2-low jetzt eine eigene Entität oder nicht?“ kann man sich wirklich trefflich streiten. Es gibt gute Argumente für das eine wie für das andere. Letztendlich ist es so – und das haben viele Arbeiten zeigen können –, dass die HER2-Mammakarzinome überzufällig häufig mit einem positiven Hormonrezeptor-Status assoziiert sind. Das ist aber nicht beweisend; es gibt auch triple-negative Mammakarzinome, die HER2-low sind, wenn man so will. Eine biologische Rationale ist, denke ich, schwierig jetzt plausibel zu schildern; denn da ist die Wissenschaft im Moment wirklich noch im Schwunge. Ich denke, man muss das pragmatisch sehen: Die meisten Patienten sind tatsächlich Hormonrezeptor-positiv, und da ist diese Substanz schon eine sehr deutliche positive Erweiterung unseres Armamentariums, wenn die Patienten nicht mehr auf eine endokrinbasierte Therapie ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Ergänzungen, Herr Wörmann, Frau Lüftner oder Herr Hartkopf? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht ergänzen. Die Frage ist insofern spannend, als dass die Frage der HER2-low-Expression überhaupt eine spannende ist. Ich glaube, wir drehen es eher um: Die HER2-hoch-Expression war ein bisschen eine artifizielle Gruppe. Es ist zwar so definiert worden; aber wenn man es sich anschaut, sieht man, dass es nur Immunhistochemie war. Und letztlich war die Diskussion immer, ob die Differenz zwischen 100.000 oder 120.000 oder 1 Million Molekülen auf der Oberfläche wirklich biologisch schon einen Unterschied macht. Jetzt stellt sich eben heraus – nicht unerwartet –, dass, wenn man das Molekül nicht für die Immunantwort wie bei Trastuzumab, sondern als Transporter für

eine Chemie nutzt, ganz wenige Moleküle ausreichend sind. Und dann ist es eben so, dass das nicht eine eigene biologische Gruppe ist, sondern es ist eine relativ breite Gruppe von Patientinnen, die sich überlappend mit anderen Entitäten definiert. Deswegen hat Herr Schmidt alles genau so dargestellt, wie wir es heute sehen.

Ganz pragmatisch: Biologisch macht es Sinn, dass diese Therapie funktioniert. Es ist ein bisschen erstaunlich, dass es jetzt erst so aufkommt. Es ist wirklich eine Erweiterung für die Patientinnen, aber eine eigene biologische Entität sehe ich darin bisher nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Lüftner, Sie hatten abgewunken. – Herr Hartkopf, haben Sie noch etwas zu ergänzen?

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich habe dem auch nichts hinzuzufügen.

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

Herr Dr. Jantschak: Das heißt also, Sie würden Hormonrezeptor-negative Patienten in der Situation mit dem Wirkstoff genauso wie die Hormonrezeptor-positiven behandeln?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich die Einlassungen verstanden.

Herr Dr. Jantschak: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe auch überall „Daumen hoch“. Dann können wir das „Daumen hoch“ auch protokollieren, außer bei Herrn Hartkopf, da habe ich nur Nicken gesehen. Aber das Nicken gilt als „Daumen hoch“. – Dann habe ich Herrn Marx vom GKV-SV.

Herr Dr. Marx: Ich habe zwei Fragen an den pU, und zwar zum einen: Warum wurden die Daten, die Sie jetzt nachgereicht haben – mit dem Herausrechnen der Patienten, die Gemcitabin erhalten haben –, jetzt erst und nicht grundsätzlich schon mit dem Dossier so eingereicht? Ich frage, weil Ihnen ja die zVT entsprechend mitgeteilt wurde, die das Gemcitabin ja gar nicht umfasst hat. – Das ist das eine.

Die andere Frage wäre: Können Sie noch Auskunft darüber geben, was für Fälle das bei den Patienten in der Studie waren, die nicht mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt waren, und welche Gründe dahintersteckten, damit man das besser einschätzen kann? – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer vom pharmazeutischen Unternehmer möchte darauf antworten?

Herr Dr. Bauer (Daiichi Sankyo Deutschland): Ich nehme mal den ersten Teil zum Gemcitabin. Es ist so, dass wir ja nur einen sehr kleinen Teil an Gemcitabin-Patienten hatten, so um die 10 Prozent. Und im IQWiG-Methodenpapier gibt es ja diese 80-Prozent-Regel; sobald man 80 Prozent der zVT abdeckt, würde das demnach also eigentlich ausreichen. Deshalb sind wir eben so vorgegangen. Insgesamt ist es ja immer besser, die gesamte Population der Studie zusammenzuhalten, um die statistische Integrität zu wahren. Das war unsere Vorgehensweise.

Aber wie Sie ja selber gesagt haben, haben wir das jetzt noch nachgereicht, und die Effekte sind ja sehr, sehr konsistent, und zwar über alle Endpunkte hinweg und insbesondere auch beim Gesamtüberleben. Deshalb sind wir auch davon überzeugt, dass eben die Gesamtpopulation für die Nutzenbewertung relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu jetzt Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Ich würde gerne an das anschließen, was gerade von Herrn Marx angesprochen wurde. Und ich glaube, der zweite Teil der Frage von Herrn Marx ist noch nicht beantwortet worden. Das sollten wir nicht vergessen, weil es auch meine Frage wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Nink: Ich wollte kurz auch zu dem Thema der Aussagesicherheit etwas sagen. Unsere Aufgabe in der Bewertung ist, dass wir uns anschauen, ob wir hier auch gegenüber der Vergleichstherapie einen fairen Vergleich haben. Dazu gehört natürlich, sich auch anzuschauen, wie denn die Zulassung der Medikamente ist und auch, ob die Studiensituation den deutschen Versorgungskontext widerspiegelt. Und da haben uns im Dossier einfach eine ganze Reihe von Informationen gefehlt, von denen wir eigentlich vermutet haben, dass sie Ihnen als Hersteller vorliegen würden.

Das betrifft zum einen die Auswertung der entsprechenden Teilpopulationen. Und da Sie gerade das Methodenpapier zitiert haben: Da steht, dass 80 Prozent ausreichend sind, aber da steht auch: Liegen für solche Studien Analysen der relevanten Teilpopulation vor, dann wird auf diese Analysen zurückgegriffen. – Das praktizieren wir, glaube ich, jetzt schon seit Tag 1 der frühen Nutzenbewertung. Deswegen haben wir es nicht verstanden, warum diese Daten jetzt erst mit dem Stellungnahmeverfahren eingereicht wurden. Denn wenn wir sie früher gehabt hätten, hätten wir sie anschauen können, und dann hätten wir sie auch hier diskutieren können.

Genauso betrifft es die Vorbehandlungen der Patientinnen und Patienten, was die Anthrazykline und die Taxane betrifft. Wir hatten dazu einfach keine Informationen, und wir haben jetzt, ich sage mal, eine Information, dass knapp 90 Prozent Anthrazykline und/oder Taxane bekommen haben. Wir wissen also immer noch nicht, wie viele Patientinnen beispielsweise mit Anthrazyklinen vorbehandelt waren oder aus welchen Gründen vielleicht eine Anthrazyklin-Behandlung nicht adäquat war. Und das hat die Einschätzung dieser Studie für uns einfach sehr schwierig gemacht.

Daher wäre auch meine Frage noch einmal die, die Herr Marx schon gestellt hatte: Wie war das mit der Anthrazyklin-Vorbehandlung? Und: Warum haben Sie diese Informationen nicht früher vorgelegt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Semren von Daiichi, bitte.

Frau Dr. Semren (Daiichi Sankyo Deutschland): Die Vortherapie liegt ja immer im Ermessen des Arztes, und wir haben keine Informationen dazu, warum der Arzt, der eben vor der Therapie in der Studie vorbehandelt hat, hier keine Anthrazykline eingesetzt hat.

Zu den Anteilen der Anthrazyklin-Vortherapien, die Sie ja auch angefragt hatten: Da gibt es ja auch eine Veröffentlichung, die eben zeigt, dass im T-DXd-Arm 64,1 Prozent der Patientinnen und im TPC-Arm, also im Vergleichsarm, 61,4 Prozent der Patientinnen Anthrazykline erhalten hatten.

Und da es sich hier ja um eine globale Studie handelt, muss man auch davon ausgehen, dass nicht in jedem Land die Anthrazyklin-Vortherapie so gehandhabt wird, wie das im deutschen Versorgungsalltag ist. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hatte sich dazu noch Frau Lüftner gemeldet.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wenn man sich meine Publikationsliste mal anschaut, sieht man, dass meine erste vernünftige Publikation eine zum Mammakarzinom und Gemcitabin ist. Das bedeutet, dass das seit 20 Jahren in Deutschland Versorgungsalltag ist. Ich bin persönlich, gebe ich ganz klar zu, auch kein großer Fan davon; aber es wird in der Versorgungssituation in diesem Land immer genutzt, besonders bei Patientinnen, die eine schlechte Verträglichkeit zu anderen Substanzen haben. Gemcitabin hat einen Vorteil: Es ist extrem gut verträglich. – Das ist das eine.

Das Zweite. Da kann ich natürlich jetzt auch nicht mehr als der pharmazeutische Hersteller wissen, aber meine Mutmaßung, warum einige oder eine Anzahl x an Patientinnen nicht Anthrazyklin-, Taxan-vorbehandelt sind, wäre: Nun, weil hier jetzt in der metastasierten Si-

tuation die Fragestellung besteht, und die Anthrazyklin- oder Taxan-Vorbehandlung kann ja auch in der Adjuvanz stattgefunden haben und da muss die Patientin nicht adjuvant eine Chemotherapie erhalten haben. Und so verschiebt sich der Einsatz dieser Substanzen. Wenn man das jetzt auch noch für die Patientinnen, die das nicht in der Adjuvanz erhalten haben, in den Armen oder in die Kontrollgruppe eingefügt hätte, wäre das wirklich missverständlich gewesen für solche Patientinnen, die das schon gehabt haben. Und eine Reexposition hätte, würde ich mal sagen, fälschlicherweise immer wieder mal in der Diskussion gestanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt zurück an Herrn Marx.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Sie haben ja jetzt ein bisschen dazu ausgeführt. Ich kann dem auch so weit folgen. Nur dazu: Wie gesagt, die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde auch anhand der entsprechenden Bestimmungen festgelegt, an die auch wir hier auch als G-BA gebunden sind. Und da kann ich Ihnen, wie Frau Nink auch dargelegt hat, eigentlich nicht dabei folgen, dass Sie sich da nur auf das Methodenpapier stützen. Es wäre schon sinnvoll gewesen, diese Analyse auch mit dem Dossier einzureichen. – Das noch einmal dazu.

Eine andere Frage wäre an Frau Semren gerichtet gewesen: Ja, es ist natürlich klar, dass die Patienten entsprechend vorbehandelt worden sind, wie der Behandler das im Vorfeld festlegt. Es ist natürlich klar, dass Sie als pU keinen Einfluss darauf haben. Aber es wäre doch wichtig gewesen, zu erfassen, warum manche Therapien vielleicht nicht eingesetzt worden sind. Ich denke da konkret zum Beispiel an Anthrazykline, die bei kardialen Problemen nicht eingesetzt werden können. Das hätten Sie doch erfassen müssen, falls das der Fall gewesen wäre; das hat doch auch Konsequenzen für die Studie. Daher verstehe ich Ihre sehr kurze Antwort nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Semren, Chance zur Erwiderung.

Frau Dr. Semren (Daiichi Sankyo Deutschland): Natürlich erfassen wir vor der Studie, welche eventuellen Komorbiditäten vorliegen. Aber warum im Einzelnen der Arzt in der Vortherapie kein Anthrazyklin verabreicht hat, dazu haben wir keine Daten vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann nehmen wir das so zur Kenntnis, Herr Marx. – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich möchte auf einen Punkt eingehen, den wir auch bei Abemaciclib kürzlich schon diskutiert haben; dazu hatten auch Sie, Frau Professor Lüftner, sich geäußert. Und da zeigten sich bei der Symptomatik – EORTC QLQ-C30 und Zusatzmodul BR23 – ja neben diversen Vorteilen auch zwei Nachteile, und zwar bei Übelkeit und Erbrechen und Diarrhö. Nun ist die Frage eigentlich genau analog zu Abemaciclib: Ist das ein typisches Symptom beim Mammakarzinom, hier nun in einer ein bisschen anderen Population, oder könnte man das eher bei der Safety verorten, einfach nur, weil wir ja dann möglicherweise eine partielle Doppelterfassung hatten? Im Bereich der Safety wird das auf jeden Fall auch erfasst. Das wollte ich einfach mal fragen: Tritt das bei der Grunderkrankung auf, oder würden Sie das eher den Nebenwirkungen von Trastuzumab-Deruxtecan zuordnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Herrn Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Es sind ganz klar Nebenwirkungen, in erster Linie Nebenwirkungen. Es ist selten, dass Patientinnen mit Mammakarzinom, die jetzt eine peritoneale Metastasierung haben, durch die Erkrankung diese Nebenwirkungen haben. In allererster Linie ist das schon etwas, was wir unter doch recht vielen Systemtherapien in unterschiedlichem Ausmaß sehen. Und ich würde das in erster Linie den Nebenwirkungen und damit der Safety zuschreiben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Dann geben wir weiter nach Chicago. Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich schließe mich Herrn Schmidt an. Das sind Nebenwirkungen, aber es sind keine problematischen Nebenwirkungen. Das hatte ja Frau Müller ganz

freundlich zu Abemaciclib ausgeführt: Es sind Nebenwirkungen, die wir normalerweise gut managen können. Dafür sind wir Onkologen, oder, wenn ich Herrn Wörmann mal zitieren darf, dafür gibt es Medikamente. Das ist jetzt also nicht unser Problem.

Aber mir hat vorhin bei der Meldung wirklich noch eines am Herzen gelegen, weil man die Anthrazyklin-Geschichte in Verbindung bringt mit potenziell kardial vorgeschädigten Patienten: Man darf nicht annehmen, dass kardial vorgeschädigte Patienten, die deswegen kein Anthrazyklin kriegen, in einem großen Ausmaß in dieser Studie sind, weil die wahrscheinlich so krank sein würden, dass sie den Ein- und Ausschlusskriterien und der allgemeinen Verunft des Studieneinschlusses widersprechen. Es sind nicht die kardialen Vorerkrankungen, die hier für das Fehlen von Anthrazyklin gesorgt haben. Das wäre mir wichtig.

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

Frau Dr. Müller: Ja, ich habe das so mitgenommen, dass nur in sehr seltenen Fällen, bei einer peritonealen Aussaat sozusagen, eventuell mal gastrointestinale Symptome des Mammakarzinoms zu erwarten wären und dass Sie davon ausgehen, dass es sich aus dem Grund um Nebenwirkungen handelt. Bei den Nebenwirkungen werden sie ja auch erfasst. Die Frage ist bloß: Ist es sozusagen doppelt erfasst, wenn wir es bei der Morbidität als Nachteil verbuchen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, KBV.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe auch noch eine Rückfrage zum Komplex Nebenwirkungen. Und zwar hat das IQWiG ja festgestellt, dass sich bei den schweren Nebenwirkungen ein Vorteil für den Wirkstoff ergibt, und bei den SUEs und bei den Therapieabbrüchen haben sich dann weder Vor- noch Nachteile gezeigt; das war statistisch nicht signifikant. Es ergibt sich so ein gewisser scheinbarer Widerspruch zu den Aussagen aus den Stellungnahmen der Fachgesellschaften, die das hohe Nebenwirkungspotenzial bzw. die hohe Nebenwirkungsrate gegenüber der Vorstudie DESTINY-Breast01 bestätigt sahen und auch darauf hingewiesen haben, dass dieses spezifische UE „interstitielle Lungenerkrankungen“, das sich ja mit fast 6 Prozent im Verum-Arm zeigte, ein gewisses Problem darstellt. Vielleicht könnten Sie dazu noch mal ausführen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist insofern ein besonderes Problem, als das ein Spezifikum dieses Medikamentes ist. Wir kannten das ja vorher nicht von Trastuzumab; das passiert offensichtlich genau in dieser Kombination. Es ist nicht spezifisch für das Mammakarzinom, sondern es tritt zum Beispiel auch bei anderen Indikationen auf wie beim kolorektalen Karzinom oder Magenkarzinom, die wir bisher nicht diskutiert haben.

Der Punkt – das ist jetzt wirklich ganz aktuell – ist: Es wird auch in der Fachinformation empfohlen, die Dosis bei Auftreten von schweren Nebenwirkungen von 6,4 auf 5,4 oder sogar auf 4,4 Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht zu reduzieren. Jetzt ist gestern hier beim ASCO eine randomisierte Studie vorgestellt worden, wo diese beiden Dosierungen – 6,4 gegen 5,4 – verglichen wurden. Es stellte sich heraus – in diesem Fall war es beim kolorektalen Karzinom –, dass die 5,4 Milligramm, die niedrigere Dosierung, dieselbe Effektivität hatte, es aber keine Todesfälle mehr durch interstitielle Lungenerkrankungen gab und die Rate von interstitiellen Lungenerkrankungen auf zwei Drittel runterging.

Was will ich damit sagen? Die Sorge, die wir in unseren Stellungnahmen geäußert haben, ist absolut berechtigt. Wir müssen alle, die das Präparat einsetzen, für diese Nebenwirkungen sensibilisieren. Aber offensichtlich erlaubt uns eine moderate Dosisreduktion ein besseres Management dieser Nebenwirkungen. Das ändert nichts am Dossier; aber für uns ist es

wichtig. Wir lernen offensichtlich, auch mit dieser Nebenwirkung umzugehen, und die Dosisreduktion nimmt nichts von der Wirksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Semren vom pU dazu.

Frau Dr. Semren (Daiichi Sankyo Deutschland): Sehr gerne möchte ich zu dem ILDManagement ein Statement abgeben. Uns als pU ist dieses Problem natürlich durchaus bewusst, und wir sind auch wirklich sehr stark involviert in Schulungen und dabei, einfach Awareness für das Thema ILDM zu schaffen. Und natürlich ist es auch in die Fachinfo aufgenommen worden, dass hierauf bei der Behandlung ein besonderes Augenmerk gelegt werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Fischer, hat sich das von eben erledigt?

Frau Fischer: Dabei ging es um den ganz anderen Punkt von vorhin; es ging um den Anteil der Hormonrezeptor-negativen Patienten. Ich möchte da nur ergänzen, dass wir in der Studie 11 Prozent Patienten mit einem negativen Hormonrezeptor-Status hatten und das aber der Verteilung zwischen Hormonrezeptor-positiven und Hormonrezeptor-negativen Patienten in der Versorgungsrealität entspricht – um Ihre Frage da einfach noch aufzugreifen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar, danke. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das wird Ihnen jetzt komisch vorkommen, aber tatsächlich würde ich mich da anschließen. Ich bin noch nie in meinem Leben von irgendeinem pharmazeutischen Hersteller bezüglich einer Nebenwirkung so ausgiebig, umsichtig und allumfassend geschult worden wie hier zur interstitiellen Lungenerkrankung. Wenn das hier aufgeführt wird: Das ist wahr. Mein Kompliment! Es wird mir persönlich jetzt schon fast zu viel, aber da schult der pharmazeutische Hersteller uns alle inklusive den Schwestern ganz großartig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Jantschak, Frage beantwortet, Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Aber ich nehme jetzt mit, dass dieses Problem der interstitiellen Lungenerkrankung dann eigentlich eher ein Problem einer, ich sage es mal, Überdosierung ist, also dass anscheinend die Dosisfindungsstudien möglicherweise nicht ausreichend waren. Das heißt also, in der Praxis würde dann der Trend eher dahin gehen, dass man zukünftig niedriger einsteigt? Oder welche Folgen haben jetzt die Erkenntnisse, die Herr Wörmann hier diskutiert hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe Herrn Wörmann so verstanden; aber er möge sich selbst dazu äußern.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie mögen mich dahin gehend bitte richtig verstehen, dass die Studie auch speziell bei Mammakarzinomen mit der 6,4-Milligramm-Dosierung gemacht wurde, und das ist der Standard. Das, was ich ausdrücken wollte, ist, dass die Studie zum kolorektalen Karzinom, die ich eben zitierte, uns darauf hinweist, dass es bei entsprechender Sensitivität eine Möglichkeit der Dosisreduktion ohne Wirkungsverlust gibt. Damit möchte ich nicht die viel größere Mammakarzinom-Studie infrage stellen. Ich wollte nur darauf hinweisen, dass diese Sensibilität da ist und dass eine Dosisreduktion nicht automatisch zum Beispiel zum Verlust von Wirksamkeit führt.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner: Ich habe zurückgezogen. Das hat Herr Wörmann schon gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich denke, das ist ähnlich, wie ich das eingangs beim Capectabin geschildert hatte. Das ist ja auch mit 2.500 mg/m² zugelassen – keine Frage, so waren die Dosisfindungsstudien gelaufen. In der therapeutischen Realität wird es allerdings von

nahezu allen nur noch mit 2.000 mg/m² eingesetzt. Das ist spekulativ, aber es ist vorstellbar, dass es vielleicht auch bei T-DXd in diese Richtung gehen könnte. Aber wie gesagt, das ist rein spekulativ. Das wird ein Thema von Therapieoptimierungsstudien, wie sie ja von Professor Wörmann für das kolorektale Karzinom angesprochen worden sind.

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

Herr Dr. Jantschak: Aber zusammenfassend: Sehen Sie jetzt gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie bezogen auf die Nebenwirkungen einen Vorteil oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Unterm Strich ist es ein Vorteil, wobei es ja alle möglichen potenziellen Arten von Nebenwirkungen gibt, die auftreten können. Und wenn man sich jetzt so als summarisches Maß die gesundheitsbezogene Lebensqualität zum Beispiel anschaut, sieht es ja schon so aus, als ob ein Vorteil für T-DXd vorhanden ist. Ich denke, das ist eine Substanz, die natürlich ein gewisses Toxizitätsprofil hat, wie letzten Endes alle Substanzen, die eben keine Homöopathie sind – die dafür auch ohne Wirkungseffekte auskommen muss. Wir werden uns mit der Awareness daran gewöhnen, dass wir auch mit dieser – mit glücklicherweise knapp 10 Prozent relativ seltenen – Nebenwirkung der ILD fertig werden.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wenn man mal von der ILD absieht, muss man ganz klar sagen, dass die Nebenwirkungen, die T-DXd hervorruft, einfach keine permanenten sind. Das sind passagere, und sie sind medikamentös gut zu managen. Im Vergleichsarm haben wir Substanzen, die eine Polyneuropathie hervorrufen; die bleibt dann gerne lange oder lebenslang. Und wir haben, wenn hier schon so viel über Capecitabine gesprochen wird, auch Nebenwirkungen wie das Hand-Fuß-Syndrom, gegen die wir einfach keine Medikamente haben, bei deren Auftreten wir einfach absetzen und warten müssen, was wir in der Situation gar nicht gerne tun. Da bleibt Ihnen nichts anderes übrig; da müssen Sie aufhören, pflegen und beten, damit es schnell weggeht.

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Die Frage, ob man einen Vorteil bezüglich der Nebenwirkungen sieht, ist natürlich etwas, was sehr schwierig zu objektivieren ist. Ich meine, Effektivität können Sie gut objektivieren; da können Sie sagen, bei einer Substanz verbessern Sie ein Überleben oder ein progressionsfreies Überleben. Aber das ist es ja auch, was uns und was wahrscheinlich auch Ihnen vom IQWiG immer sehr schwerfällt: dieses Aufwiegen von Nebenwirkungen und die Bewertung von Nebenwirkungen. Denn die treten in ganz unterschiedlichem Ausmaß auf, und für die eine Patientin ist eine Nebenwirkung sehr schlimm, die für eine andere Patientin vielleicht gar nicht schlimm ist. Da ist auch sehr viel Subjektivität dabei. Und wie gesagt: Wenn Sie selten sehr schwere Nebenwirkungen haben, ist das dann schlechter, als wenn Sie häufig mäßige Nebenwirkungen haben? Das ist wirklich schwer zu bewerten.

So vom Gefühl her, aus der Behandlungsrealität, ist das Trastuzumab-Deruxtecan gut verträglich, und das sieht man auch daran, dass man es über einen langen Zeitraum geben kann. Die Vergleichstherapien waren bis auf das Capecitabin ja alles Chemotherapien. Und so aus der Erfahrung: Diese Chemotherapien müssen Sie in der Regel nach, sagen wir mal, vier bis sechs Monaten aufgrund von Toxizität aufhören. Und das ist beim Trastuzumab-Deruxtecan nicht der Fall; das können Sie wirklich über einen langen Zeitraum geben, zumindest bei den meisten Patientinnen. Von daher würde ich sagen: Gefühlt ist da ein Vorteil, ja, aber objektiv bewerten kann man das meiner Ansicht nach nicht.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich stimme Herrn Hartkopf mit der sehr patientenbezogenen Einschätzung sehr zu. Die Patientin, die die Diarrhö trifft, ist die, die für die Zeit einfach schlecht drauf ist. Die reinen Zahlen sprechen ein bisschen für Trastuzumab-Deruxtecan; ich glaube, es sind im Kontrollarm 67 Prozent mit schweren Nebenwirkungen und 52 Prozent unter Trastuzumab-Deruxtecan; es ist also etwas positiver für das Trastuzumab. Aber ich glaube, wir wollen deutlich machen, dass wir hier davon ausgehen, dass wir auch die schweren Nebenwirkungen und die Patientin, die es trifft, ganz ernst nehmen. Deswegen ist diese Aufwägung für uns ein bisschen schwierig. Und für uns sind, glaube ich, von den positiv bewerteten Parametern die Wirksamkeitsparameter höher zu werten dabei, wie wir das Präparat einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Dr. Semren vom pU.

Frau Dr. Semren (Daiichi Sankyo Deutschland): Ich möchte noch einmal ganz kurz auf das Nebenwirkungsmanagement bei der ILD und auf den Kommentar, dass die 5,4 Milligramm eine Überdosierung wären, eingehen. Das ist natürlich nicht der Fall. Es gab Dosisfindungsstudien, und natürlich wurden dann auch diese 5,4 Milligramm als optimale Dosis für die Patienten in den Studien ausgewählt.

Zu Beginn der Studie DESTINY-Breast04 gab es eben noch kein Risikomanagement der ILD, weil man sich da des Safety-Problems noch nicht bewusst war. Man hat natürlich dazugelernt, und wir gehen auch davon aus, dass die ILD im Versorgungsalltag viel besser handhabbar ist, als es noch zu Beginn der Studie war. Deswegen gehen wir davon aus, dass im Alltag die Fälle eben nochmals mehr reduziert sind, als wir das jetzt hier in der Studie sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Frage beantwortet? – Ja. – Herr Wörmann, Sie haben sich noch mal gemeldet?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz: Ich war nicht sicher, ob da gerade ein Fehler drin war. Ich glaube, die empfohlene Dosierung ist 6,4 Milligramm, nicht 5,4. Ich glaube, das ist umgekehrt: Die niedrigere waren die 5,4, aber die empfohlene Initialdosis ist 6,4 Milligramm. Oder bin ich jetzt auf dem völlig falschen Dampfer?

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Das ist, glaube ich, eher etwas, was der pU beantworten kann, aber beim Mammakarzinom sind es meiner Ansicht nach 5,4 und beim kolorektalen Karzinom 6,4 Milligramm.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sorry. Danke.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Darf ich dazu noch etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Es steht wunderschön in der Fachinformation: 5,4 Milligramm sind beim Mamma- und 6,4 Milligramm beim Magenkarzinom die Starting Dose. Und das kolorektale Karzinom steht, glaube ich, noch gar nirgends drin. Ich war gestern nicht in der Sitzung; deswegen weiß das von uns nur Herr Wörmann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Keine. – Okay. Dann, Herr Dr. Ratsch, dürfen Sie, wenn Sie möchten, die letzten 50 Minuten zusammenfassen.

Herr Dr. Ratsch (Daiichi Sankyo Deutschland): Sehr gerne. – Vielen Dank, Herr Professor Hecken, dass ich hier kurz zusammenfassen darf! Vielen Dank auch an alle für die intensive Erörterung!

Ich würde die Gesamtsituation aus unserer Sicht folgendermaßen zusammenfassen: Im Anwendungsgebiet haben wir eine randomisierte kontrollierte Studie mit höchster Evidenzlage und patientenrelevanten Endpunkten in allen Kategorien vorgelegt, und dies im Vergleich gegenüber einer zVT, die der vom G-BA festgelegten zVT nahezu vollständig entsprach.

Trastuzumab-Deruxtecan hat einen bisher nicht erreichten erheblichen Überlebensvorteil in der Studie gezeigt, und das längere Überleben geht nicht zulasten der anderen Endpunkte. Vielmehr wird es von den zahlreichen, teils erheblichen Vorteilen bei der Morbidität, bei den Nebenwirkungen und bei der patientenberichteten Lebensqualität ergänzt.

Wir haben heute auch die Übertragbarkeit der Ergebnisse diskutiert. Wir haben über die Auswahl der zVT, über die Vortherapien gesprochen, über die Dosierung in der zVT und auch die vorgeschlagene Bildung von Teilpopulationen nach viszeraler Erkrankung diskutiert und hierzu, denke ich, auch sehr klare Positionen der Fachgesellschaften gehört. Wir können zusammenfassen, dass eine Bewertung anhand der Daten zur Gesamtpopulation sachgerecht ist. Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Jetzt zum Schluss haben wir noch mal das Sicherheitsprofil angesprochen. Es gibt Therapiebesonderheiten. Dessen sind wir uns als Unternehmer bewusst und haben daher – das hat Frau Semren zum Schluss jetzt auch noch mal gesagt – mitgeholfen und auch die Fachgesellschaften dabei unterstützt, Prophylaxe- und Management-Empfehlungen zu entwickeln, die im Alltag inzwischen wirklich etabliert sind. Daher können wir auch unterstreichen, dass wir glauben, dass das Sicherheitsprofil im Therapiealltag gut handhabbar ist. Insgesamt zeigt sich das Sicherheitsprofil von T-DXd gegenüber der zVT als vorteilhaft, insbesondere durch eine statistisch signifikante Verringerung des Auftretens schwerwiegender Nebenwirkungen, was wir ja im Dossier auch formal gezeigt haben. Wir vermeiden dann zum Beispiel auch schwere Nebenwirkungen wie das Hand-Fuß-Syndrom; das ist auch gerade eben angesprochen worden.

Daher lässt sich aus unserer Sicht im vorliegenden Anwendungsgebiet ein Hinweis auf einen Zusatznutzen ableiten, der vom Ausmaß her erheblich ist. – Vielen Dank für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Ratsch, für diese Zusammenfassung! Herzlichen Dank an alle, die sich an der Anhörung beteiligt haben, insbesondere auch an die klinischen Experten! Und auch noch einmal Danke schön dafür, dass Sie in den USA wirklich so früh aufgestanden sind, um sich an diesen Anhörungen zu beteiligen! Es ist ja eben schon gesagt worden: Das ist keineswegs selbstverständlich und zeigt auch das Interesse, das Sie an diesen Verfahren haben.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden es selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen, was heute hier diskutiert worden ist.

Wir unterbrechen jetzt die Sitzung und machen dann in vier Minuten weiter mit Ibrutinib zur Behandlung der nicht vorbehandelten CLL.

Bis dahin: Schöne Pause und den anderen einen guten Tag!

Schluss der Anhörung: 11:55 Uhr