



Mündliche Anhörung

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

hier: Trastuzumab deruxtecan (D-1257)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2026
von 10:00 Uhr bis 10:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH**:

Frau Fischer

Herr Dr. Allignol

Herr Dr. Wohlfahrt

Herr Dr. Schneider

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO)**:

Herr Prof. Dr. Lordick

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Servier Deutschland GmbH**:

Herr Dr. Weidl

Frau Glaser

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH**:

Frau Dr. Abromeit

Frau Cvejic

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG**:

Frau Dr. Krömmelbein

Frau Zumkeller

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Herr Schulze

Herr Couybes-Tilz

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir beginnen mit Trastuzumab deruxtecán – den Wirkstoff kennen wir schon –, hier Indikation Adenokarzinom des Magens. Wir haben die Situation nach Trastuzumab-basierter Erstlinientherapie und haben es heute mit einer erneuten Bewertung auf der Basis neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse zu tun.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Dezember des vergangenen Jahres. Wir haben Stellungnahmen dazu bekommen vom pharmazeutischen Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, von der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, als Verband vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, namentlich Servier Deutschland GmbH, MSD, Sharp & Dome GmbH, AbbVie Deutschland GmbH und Co. KG und AstraZeneca GmbH.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland müssten anwesend sein Frau Fischer, Herr Dr. Alignol, Herr Dr. Wohlfahrt und Herr Dr. Schneider, für die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie Herr Professor Dr. Lordick, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für Servier Deutschland Herr Dr. Weidl und Frau Glaser, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Abromeit und Frau Cvejic, für AbbVie Deutschland Frau Dr. Krömmelbein und Frau Zumkeller, für AstraZeneca Herr Schulze und Herr Couybes-Tilz sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Frau Fischer (Daiichi Sankyo Deutschland): Das übernehme ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Fischer, Sie haben das Wort, bitte.

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. Dominik Schneider, der als Market Access Manager das Dossier verantwortet, weiterhin Dr. Thomas Wohlfahrt, der das Dossier aus der medizinischen Perspektive begleitet hat, und Dr. Arthur Alignol, verantwortlicher Statistiker für die im Dossier vorgelegten Analysen. Mein Name ist Tina Fischer. Ich leite den Bereich Health Technology Assessment Onkologie bei Daiichi Sankyo.

Sie haben es anfangs bereits erwähnt, Herr Hecken, im heutigen Verfahren geht es um die erneute Nutzenbewertung aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse von Trastuzumab deruxtecán in der zweiten Linie der fortgeschrittenen HER2-positiven Adenokarzinome des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs. Das fortgeschrittene Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ist eine unheilbare und tödlich verlaufende Erkrankung. Die Prognose der Erkrankung ist äußerst schlecht und lag bisher in der zweiten Linie im Median unter einem Jahr.

Für das HER2-positive Magenkarzinom hat sich seit der Zulassung von T-DXd im Jahr 2022 die Prognose jedoch deutlich verbessert. T-DXd wurde Therapiestandard für das HER2-positive Magenkarzinom, und die Empfehlung findet sich mittlerweile ebenso in den aktuellen

Leitlinien wieder. Insofern waren wir wenig überrascht, als die positiven Ergebnisse der Studie DESTINY-Gastric04, einer direkt vergleichenden Phase-III-Studie, die Daiichi Sankyo bereits während des Zulassungsprozesses der Indikation initiiert hatte, bekannt wurden. Aus unserer Sicht bestätigen die Ergebnisse der DESTINY-Gastric04 den klinischen Mehrwert, den T-DXd für diese Patientengruppe bietet, und belegen den beträchtlichen Zusatznutzen in der vorliegenden Indikation. Der beträchtliche Zusatznutzen begründet sich hierbei in Vorteilen von T-DXd gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel in allen vier Nutzendimensionen.

Besonders hervorzuheben ist in diesem Zusammenhang der statistisch signifikante Vorteil im Gesamtüberleben. Trastuzumab deruxtecan verlängert das mediane Gesamtüberleben um 3,3 Monate und damit um 30 Prozent gegenüber dem Therapiestandard Ramucirumab plus Paclitaxel. Damit erreichen die Patienten in der zweiten Linie nun zum ersten Mal ein medianes Gesamtüberleben von mehr als einem Jahr, das eine bedeutsame und patientenrelevante Verbesserung darstellt. Neben dem bemerkenswerten Vorteil im Gesamtüberleben sehen wir zudem signifikante Vorteile bei der Mobilität, in den Ergebnissen zum progressionsfreien Überleben, zum objektiven Ansprechen, zur Patient Global Impression of Change sowie bei der Lebensqualität im Fragebogen FACT G. Zudem zeigt sich, dass die Behandlung mit T-DXd das Risiko für schwere unerwünschte Ereignisse und unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, statistisch signifikant um 21 Prozent bzw. 39 Prozent im Vergleich mit Ramucirumab plus Paclitaxel verringert. Beim Auftreten spezifischer unerwünschter Ereignisse überwiegen die Vorteile von T-DXd gegenüber Ramucirumab plus Paclitaxel deutlich.

In seiner Nutzenbewertung bestätigt das IQWiG den beträchtlichen Zusatznutzen von T-DXd gegenüber Ramucirumab plus Paclitaxel im vorliegenden Anwendungsgebiet. Gleichzeitig bewertet es die Aussagesicherheit des Zusatznutzens nur als einen Anhaltspunkt, was das Institut auf Unsicherheiten im Zusammenhang mit dem Gesamtüberleben zurückführt und berücksichtigt die positiven Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte bei der Bewertung des Zusatznutzens nicht. Die Unsicherheiten beim Gesamtüberleben führt das IQWiG hierbei vor allem auf zwei Aspekte zurück, zum einen auf Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen bezogen auf den Anteil der Studienabbrecher sowie der Patienten ohne Therapie nach Randomisierung und zum anderen auf die aus seiner Sicht geringen Anteile von Tipiracil, Trifluridin bzw. T-DXd als Folgetherapien in der dritten Linie.

Lassen Sie mich dazu Folgendes sagen: Erstens. Ein wesentlicher Anteil der Daten der Studienabbrecher auf eigenen Wunsch und der nach Randomisierung behandelten Patienten geht trotz des Abbruchs bzw. der Nichtbehandlung dennoch mit einem relevanten Beitrag in die Analyse des Gesamtüberlebens ein. Dadurch verringert sich der tatsächliche Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen deutlich und liegt letztendlich bei 3,2 Prozent. Damit liegen wir unter der Grenze des IQWiG von 5 Prozent, sodass dies keinem relevanten Unterschied entspricht.

Zweitens. Hinsichtlich der Folgetherapien sind die Anteile von Tipiracil und Trifluridin und T-DXd anders, als vom IQWiG beschrieben, nicht als gering anzusehen, sondern entsprechen dem, was aufgrund der aktuellen Leitlinienempfehlung und der klinischen Praxis in dieser Therapiesituation zu erwarten ist. Insgesamt bilden die in DESTINY Gastric04 als Drittlinie eingesetzten Folgetherapien das breite Spektrum an empfohlenen Therapieoptionen und den deutschen Versorgungsstandard adäquat ab.

Des Weiteren möchte ich gerne auf die Akzeptanz der patientenberichteten Endpunkte eingehen. Aus unserer Sicht sind die Ergebnisse der patientenberichteten Endpunkte vollständig interpretierbar und geeignet, einen Zusatznutzen abzuleiten. Die Rücklaufquoten der Fragebögen liegen bis auf zwei Erhebungszeitpunkte zu Beginn der Studie bei über 70 Prozent und sind zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar. Daher ist es nicht nachvollziehbar, dass die Ergebnisse dieser wichtigen Endpunktkategorie nicht berücksichtigt

wurden, zumal die vom IQWiG beschriebene Verzerrung die Ergebnisse der PRO zudem zu Ungunsten von T-DXd beeinflussen würde.

Ich darf zusammenfassen: Mit der Studie DESTINY Gastric04 haben wir für die erneute Nutzenbewertung von T-DXd eine Studie vorgelegt, die von einer hohen Aussagesicherheit geprägt ist und deren Ergebnisse Vorteile von T-DXd in allen vier Nutzendimensionen demonstrieren. In der Gesamtschau ergibt sich damit eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens für T-DXd im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie und damit einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Fischer, für diese Einführung. – Bevor wir zu der Problematik der Aussagesicherheit kommen, zunächst eine Frage zum Nutzen oder zum Nutzen-Schaden-Verhältnis an die Kliniker: Herr Professor Wörmann, Herr Professor Lordick, wie schätzen Sie insgesamt das Nebenwirkungsprofil von Trastuzumab deruxtecan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, die genannt worden ist, Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel ein? Wir haben gesehen, dass wir da in einer Domäne Nachteile hatten, die vom IQWiG als beträchtlich angesehen wurden. Wie sehen Sie das aus der klinischen Praxis?

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Ich kann schon einmal anfangen: Trastuzumab deruxtecan ist, wie Sie eingangs sagten, eine Substanz, die wir mittlerweile sehr gut kennen, Punkt eins, weil sie im Bereich des Magenkarzinoms schon länger zur Verfügung steht, auch schon auf der Basis von Phase-II-Studiendaten in Europa zugelassen und auch in Deutschland zugänglich ist, Punkt zwei, weil wir noch mehr Patientinnen mit dieser Substanz auch im Bereich des Mammakarzinoms behandeln. Insofern ist das eine Substanz, von der ich sagen würde, die Lernkurve ist durchschritten. Sehr viele Therapeuten haben ausreichend Erfahrung damit gesammelt. Das bedeutet, bei Trastuzumab deruxtecan insbesondere Übelkeit und Erbrechen. Es gibt klare Kriterien, wie man Patientinnen und Patienten davor prophylaktisch schützt. Das sind hämatologische Nebenwirkungen, bei denen man sagen muss, mit denen können wir in Deutschland ohnehin relativ gut umgehen, weil wir die Patienten eng monitoren, weil die Anfahrtswege zu Versorgungsstrukturen normalerweise eng sind und die Patienten nicht unbeobachtet irgendwo zwei oder drei Wochen die Zeit verbringen.

Eine sehr relevante Nebenwirkung ist die Pneumonitis, also die Entzündung der Lunge auf der Basis einer immunologischen oder einer nicht infektiösen Reaktion. Auch da spielt die Lernkurve der Therapeuten eine sehr große Rolle. Wir haben gelernt, diese Frühsymptome zu erkennen, die Therapie dann sehr schnell zu unterbrechen und die entsprechenden Maßnahmen abzuleiten. Es ist sehr interessant, dass in der Studie, die gerade vorgestellt wurde, deshalb auch die Ereignisse von sehr schwerwiegender Pneumonitis oder womöglich sogar Todesfall an Pneumonitis nicht höher waren als im Kontrollarm. Insofern, muss ich sagen, überwiegt für uns wirklich die höhere Effizienz, und die Nebenwirkungen sind beherrschbar. Damit können wir umgehen, und in diesem doch insgesamt noch relativ kleinen Segment der HER2-positiven Magenkarzinome hat sich diese Substanz in der zweiten Linie absolut bewährt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur kurz zur Ergänzung: Die Hauptlernkurve haben wir initial beim Mammakarzinom gemacht. Das haben wir initial auch hier besprochen. Wir hatten damals in der Diskussion sehr kritisch aufgenommen, dass wir das Problem der interstitiellen Lungenerkrankung für absolut limitierend halten, und das gibt es nicht mehr. Das passt auch dazu. Das passt in der Studie. Das passt aus der Versorgung. Wir sehen diese Rückmeldung nicht mehr. Wir sehen aber, dass in den Praxen sehr frühzeitig bildgebend mit dem CT diagnostiziert wird, und wenn auch nur der Verdacht besteht, dann wird limitiert, Dosis reduziert oder der Abstand größer gemacht. Das ist über die letzten fünf, sechs Jahre, glaube

ich, auch mit dem, was Sie hier mit den Nutzenbewertungen diskutiert haben, deutlich zurückgegangen.

Wenn Sie die Daten für die Therapieabbruchraten in dieser Studie sehen, sind die nicht mehr unterschiedlich zwischen dem Kontrollarm und dem Deruxtecan-Arm. Auch das wäre früher unvorstellbar gewesen. Die interstitielle Lungenerkrankung ILD ist keine wirkliche therapielimitierende Komplikation mehr. Dadurch sehen die Daten insgesamt für uns in der Versorgung deutlich positiver aus, und dieses unglückliche Nutzen-Risiko-Verhältnis hat sich verschoben.

Die anderen Dinge hat Herr Lordick gesagt, Thrombozytopenie Grad 3, ist ein Laborphänomen; denn die Patienten bluten nicht, die haben keine Blutungszeichen. Das müssen wir registrieren, da müssen wir aufpassen, weil es Topoisomerase-Hemmer sind. Aber das begrenzt uns nicht. Deshalb stimmen wir dieser positiven Bewertung zu. Sie haben wahrscheinlich gesehen, dass die ESMO eine 4 gegeben hat. Das ist eine sehr positive Bewertung, und das entspricht auch unserer Einschätzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Sievers vom GKV-SV hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Sievers.

Herr Sievers: Vielen Dank für die Ausführungen. Zu diesem Themenkomplex hätten wir eine Frage. Sie haben darauf verwiesen, dass schon eine gewisse Erfahrung mit diesem Wirkstoff existiert. Trotzdem sind uns in diesem Zuge in der Nutzenbewertung die Therapieabbruchraten aufgefallen. Bei den Patientinnen und Patienten unter 65 Jahren haben wir eine Abbruchrate von 6,5 Prozent, während die Abbruchrate bei ≥ 65 Jahren bei 25 Prozent liegt. Wie lässt sich das erklären, wenn man sagt, dass in der Praxis schon eine gute Erfahrung mit diesem Wirkstoff existiert? Muss man da von einer schlechteren Verträglichkeit bei über 65-Jährigen ausgehen? Vielleicht können Sie das einordnen.

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

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Ganz so einfach sind solche Subgruppenbeobachtungen nicht einzuordnen, muss man ehrlicherweise sagen. Wir wissen, dass Patienten mit Magenkarzinom insgesamt durch die Erkrankung ganz erheblich belastet sind. Eine zweite Therapielinie entspricht einer Behandlungsdauer, wo davor schon über sechs, acht, zehn Monate Therapien gegeben wurden, die neben dem Karzinom, das sich weiterentwickelt hat, auch den Organismus belastet haben, sodass es leider nicht überraschend ist, dass Patienten dann eine zweite oder gar dritte Linie nicht mehr so lange und nicht mehr so gut vertragen. Ältere Menschen sind insgesamt vulnerabler, haben mehr hämatologische Nebenwirkungen. Ich finde es aus klinischer Perspektive nicht überraschend, kann Ihnen aber keinen einzelnen wissenschaftlich fundierten Fakt nennen, wo ich sage, genau deshalb kommt diese Beobachtung zustande.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur noch als Ergänzung: Auch ich habe keine bessere Erklärung. Ich finde die Subgruppen auch schwierig. Wir würden grundsätzlich davon ausgehen, wir haben es bei den Immuncheckpoint-Inhibitoren mit Ihnen diskutiert, dass bei Älteren die Abbruchrate deutlich höher ist. Wenn Sie in die Details zu den häufigen Nebenwirkungen gehen, dann stehen dort Diarrhoe und Fatigue sehr weit oben. Das ist etwas, was ältere Patienten potenziell mehr belastet und im Zweifelsfall auch eher dazu bringen würde, eine Therapie nicht weiterzuführen. Das ist aber eine Interpretation aus den Daten und nicht besser belichtet, speziell durch weitere Subgruppenuntersuchungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Sievers, Nachfrage?

Herr Sievers: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich habe auch eine Frage zu dem Themenkomplex unerwünschte Ereignisse, die ich gerne hier stellen würde. Wir haben an den Auswertungen, die zu den unerwünschten Ereignissen vorgelegt worden waren, Kritik geübt. Hintergrund war, dass gemäß Studienprotokoll nicht vorgesehen war, dass Progression der Grunderkrankung bei den unerwünschten Ereignissen dokumentiert werden soll. Wir haben aber dennoch in den Auswertungen zu den Gesamtraten UE, SUE, schwere UE gesehen, dass auch Progress der Grunderkrankung als Ereignis dokumentiert war, acht Fälle im Interventionsarm, 18 im Vergleichsarm, und die waren auch in den Gesamtraten enthalten. Gemäß Modulvorlagen sollen diese Ereignisse in den Gesamtraten nicht enthalten sein, sondern entsprechende Auswertungen erstellt werden.

Mit der Stellungnahme haben Sie diese Analysen vorgelegt, sodass wir jetzt entsprechend der Modulvorlagen Analysen haben, wo Progress der Grunderkrankung herausgerechnet ist. Wir hätten aber noch eine Verständnisfrage dazu, weil Sie in Ihrer Stellungnahme beschrieben haben, dass gemäß Studienprotokoll bestimmte Ereignisse dokumentiert wurden, bestimmte Progressionsereignisse, wenn ein Patient an einer Progression der Erkrankung verstarb. Das ist jetzt eine Übersetzung aus dem Studienprotokoll: Er verstarb, ohne dass andere direkte Ursachen erkennbar sind. Die sollten als SUE erfasst werden. Uns ist, ehrlich gesagt, unklar, was das für Ereignisse sind. Er verstarb am Progress der Grunderkrankung, ohne, dass andere direkte Ursachen erkennbar sind. Könnten Sie das erklären? Das hat uns etwas umgetrieben, weil wir diese Formulierung nicht wirklich verstanden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Nink. – Wer macht das für den pU? – Herr Dr. Schneider, bitte.

Herr Dr. Schneider (Daiichi Sankyo Deutschland): Zunächst einmal finde ich es an der Stelle wirklich wichtig zu betonen, Frau Nink, Sie haben es im Prinzip selbst gesagt, dass diese Ereignisse in der Studie dokumentiert wurden, war durchaus vorgeplant. Es ist richtig und selbst bei den UE hätten Progressionsereignisse nicht erfasst werden sollen, außer mit dieser einen Ausnahme, wenn Patienten infolge einer Progression verstorben sind und kein anderer offensichtlicher Grund vorlag, dann sollte das als Progression der Grunderkrankung dokumentiert werden. Viel mehr können wir dazu nicht sagen, mehr Informationen gibt es an der Stelle nicht. Es ist gerade diese Unschärfe an der Stelle, wir haben einen Progress, der Patient verstirbt, und es gibt keine andere Ursache, und nur in diesen Fällen sollte es dokumentiert werden. Aber da wird es mit Sicherheit jetzt keine detaillierteren Gründe geben, das macht auch, glaube ich, keinen Sinn.

Unabhängig davon – das ist vielleicht auch wichtig: Die Sensitivitätsanalyse haben wir beigelegt, und die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass der Einfluss dieses PT verschwindend gering ist. Ganz wichtig ist, die Effektrichtung dreht sich bei den beiden Gesamtraten bei den schwerwiegenden und den schweren UE nicht um, und auch Effektschätzer und Konfidenzintervall verändern sich eigentlich nur geringfügig gegenüber der Hauptanalyse, also nur um wenige Punkte in der zweiten Nachkommastelle. Deshalb sehen wir die Gesamtraten dieser beiden Ereignisgruppen schwere UE, SUE als vollständig interpretierbar an, und sie stützen aus unserer Sicht auch den beträchtlichen Zusatznutzen von T-DXd.

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

Frau Nink: Ich habe jetzt, ehrlich gesagt, zu meiner Frage nichts erfahren. Wir haben diese 18 Ereignisse. Es gibt sehr viele Patienten, die aufgrund des Progresses ihrer Grunderkrankung versterben, das ist die Mehrzahl der Fälle, aber ein bestimmter Teil dieser Ereignisse soll dokumentiert werden und zwar dann, wenn keine andere direkte Ursache erkennbar ist. Wir haben einfach nicht verstanden, was das sein soll. Aber da können Sie uns jetzt offensichtlich auch nicht weiterhelfen. Wichtig ist, dass wir die entsprechenden Analysen jetzt vorliegen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider, vielleicht noch einmal der Versuch.

Herr Dr. Schneider (Daiichi Sankyo Deutschland): Nur ganz kurz: Wie gesagt, es ist aus dem Studienprotokoll nur bekannt, dass es als Progression der Erkrankung dokumentiert werden sollte, aber keine weiteren Gründe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Nink, da kommen wir nicht weiter. Gibt es weitere Fragen? – Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Professor Lordick und Herrn Wörmann zu den Folgetherapien. Es wurde vom IQWiG kritisiert, dass zu wenig Trifluridin/Tipiracil als Folgetherapie eingesetzt worden ist, und deshalb die Frage, wie Sie die eingesetzten Folgetherapien in der Studie vor dem Hintergrund des deutschen Versorgungskontextes einschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Wer möchte beginnen?

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Wenn Sie möchten, kann ich starten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Lordick.

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Ich finde die Daten, wie sie berichtet wurden, in Ordnung und im deutschen Kontext abbildbar. Zwei Sachen dazu: Das eine: Wir wissen aus vielen Serien, nationalen, aber auch internationalen, dass Patienten, die auf die eine Therapielinie nicht mehr ansprechen, oft sehr große Schwierigkeiten haben, aufgrund unterschiedlichster Ereignisse überhaupt noch einmal anderen Therapielinien zugeführt zu werden, weil sie versterben oder weil sie nicht mehr in einem therapiefähigen oder therapiewilligen Zustand sind. Beim Magenkarzinom zählt dazu, dass sie sich nicht sehr gut ernähren, nicht sehr gut schlucken, essen können, was ohnehin die Durchführbarkeit von oralen Therapien in einer dritten oder vierten Linie wie das TAS-102 schwierig macht.

Wir haben nach Trastuzumab deruxtecan grundsätzlich mehrere Möglichkeiten. Die Patienten könnten mit einem Taxan wie Paclitaxel behandelt werden. Oftmals wird in Deutschland auch Irinotecan gegeben. Auch wenn das keine offizielle Zulassung in dem Label besitzt, ist es trotzdem in die Versorgung einbezogen und wird in den Leitlinien empfohlen und eben das TAS-102. Die Versorgungslandschaft teilt sich auf unterschiedliche Möglichkeiten auf. Da gibt es unterschiedlichste Kriterien, die ich jetzt nicht ausführen möchte, die Therapeuten und Patienten dazu bringen, die eine oder andere dieser Möglichkeiten anzusteuern. Aber die orale Therapie ist nicht immer die beliebteste in dem Setting, weil da doch eine ganze Anzahl von Tabletten geschluckt, verdaut und vertragen werden muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lordick. – Herr Wörmann, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das passt so.

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

Herr Dr. Jantschak: Ja, ich nehme mit, dass die Erkrankungsspezifika hier möglicherweise Oraltherapien eher, sagen wir einmal, nur für einen Teil der Patienten geeignet erscheinen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Dazu würde ich gerne noch einmal nachfragen. Wir haben für Trifluridin/Tipiracil einen Zusatznutzen in dieser Therapielinie abgeleitet. Ich würde gerne verstehen, ob das jetzt so gar keine Rolle spielt, weil ich mich nicht entsinnen kann, dass wir das damals mit der Oraltherapie irgendwie umfangreich diskutiert hätten. Können Sie irgendwie einschätzen, wie groß ungefähr der Anteil der Patienten ist, die oral nicht therapiert werden können, oder ist das zu schwierig einzuschätzen?

Herr Prof. Dr. Lordick (AIO): Nein, es ist nicht so schwierig einzuschätzen, weil wir Versorgungsdaten haben, die ich Ihnen jetzt nicht ganz exakt aus dem Kopf sagen kann, aber

die Versorgungsdaten, die von unterschiedlichen Instituten erhoben werden, zeigen, dass die oralen Therapien beim Magenkarzinom nicht so beliebt sind, nicht im Vordergrund stehen. Wir setzen auch relativ wenig Capecitabin zum Beispiel in der ersten Linie in Kombination mit Oxaliplatin ein. Die Therapeuten setzen dafür lieber das intravenöse 5-Fluorouracil ein.

Es ist richtig, das TAS-102, das in einer Studie überprüft wurde, hat einen Zusatznutzen in der TAX-Studie, wo sich das gegen Placebo bewährt hat. Da darf man aber nicht vergessen, dass in eine solche Studie nur Patienten eingebracht werden konnten, international, die grundsätzlich in der Lage sind, eine orale Therapie zu haben. Da ist schon ein gewisser Selektions-Bias vorhanden.

Dann gibt es noch etwas, was öffentlich wenig diskutiert wird: Deutsche Therapeuten haben aus ganz unaussprechbaren Gründen oft ein höheres Interesse daran, intravenös zu therapieren. Das wird besser vergütet als die oralen Therapien. Das stützt deshalb jetzt nichts, was medizinisch gegen oder für eine orale Therapie spricht, aber auch das ist Teil der Versorgungsrealität.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau dasselbe, nur die kurze Ergänzung, Frau Nink: Ich glaube, es sind nicht exakt dieselben Patienten. In die Trifluridin-Studie wurden nur Patienten aufgenommen, die oral therapierbar waren. Das Kollektiv fällt hier heraus. Insofern ist es, glaube ich, nicht exakt dieselbe Gruppe.

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

Frau Nink: Nein, vielen Dank. Das war ein Punkt, den wir in unserem Bericht aufgemacht haben, dass wir das schwer einschätzen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich hätte noch eine Frage zu der Aussagesicherheit beim Gesamtüberleben. Das ist eingangs vom pharmazeutischen Unternehmer angesprochen worden. Wir haben für den Endpunkt Gesamtüberleben unter anderem deshalb aus verschiedenen Gründen ein hohes Verzerrungspotenzial abgeleitet. Wir hatten große Unterschiede bei den Studienabbrechern, Studienabbruch auf eigenen Wunsch über 5 Prozent. Wir hatten große Unterschiede bei den Patientinnen und Patienten, die keine Behandlung erhalten haben, und unklar war, wie die in die Auswertungen eingegangen sind. Wir haben gleichzeitig in der Kaplan-Meier-Kurve für das Gesamtüberleben hohe differenzielle Anteile an frühen Zensierungen gesehen, die das natürlich auch mit abbilden.

Wir hatten keine Information dazu, wie die Patientinnen und Patienten, die keine Behandlung erhalten haben, in den Angaben zu den Patientinnen und Patienten enthalten sind, die auf eigenen Wunsch abgebrochen haben. Sie haben jetzt teilweise Informationen nachgeliefert. Es ist schwierig, hier einzelne Zahlen zu diskutieren. Aber was wir nach wie vor nicht erkennen können, ist, ob die Gruppen – Sie haben es auch wieder getrennt abgearbeitet, einmal die Studienabbrecher, einmal die, die keine Behandlung bekommen haben – an irgendeiner Stelle überlappen oder ob das disjunkte Gruppen sind.

Wir haben nach wie vor das Problem, dass wir diese vielen frühen Zensierungen sehen. Das, was wir in der Kaplan-Meier-Kurve für das OS im Dossier hatten, passt nicht so richtig zu dem, was wir jetzt in der Stellungnahme sehen. Daher wäre die Frage, ob Sie Informationen übermitteln können, wo wir diese OS-Kurve, die Kaplan-Meier-Kurve aus ihrem Dossier haben und zu den einzelnen Zeitpunkten nicht nur die Zensierungen erfasst sind, sondern die Zensierungsgründe. Also einmal die Frage, überlappen diese beiden Gruppen, und können Sie Informationen zu den Zensierungsgründen liefern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann für den pU dazu etwas sagen? – Herr Schneider, bitte.

Herr Dr. Schneider (Daiichi Sankyo Deutschland): Das ist zunächst ein durchaus komplexes Thema. Deshalb würde ich versuchen, das für alle aufzuarbeiten. Ich glaube, ein wichtiger Punkt ist die Ausgangssituation. Wir haben hier eine Hazard Ratio, die mit einem Effektschätzer von 0,70 und einem oberen Konfidenzintervall von 0,90 deutlich im positiven Bereich ist. Demgegenüber haben wir eine vergleichsweise geringe Anzahl an Studienabbrechern oder Patienten, die nach Randomisierung nicht behandelt worden sind. Deren höherer Anteil im Kontrollarm kann eigentlich schon alleine rechnerisch keinen großen Einfluss auf das Ergebnis des Gesamtüberlebens haben.

Aber um das noch einmal zu erläutern: Hinzu kommt, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen, wenn man es näher betrachtet, und das haben wir in der Stellungnahme ausgeführt, deutlich geringer ausfällt, als es beispielsweise nur der Blick auf die Studienabbruchrate oder der Patienten, die nicht behandelt worden sind, vermuten ließe. Das hängt mit zwei Faktoren zusammen. Erstens. Gut die Hälfte der Studienabbrecher im Kontrollarm trägt zur Beobachtungszeit der Studie bei, und zwar in einem Maße, wie das auch die Studienabbrecher im T-DXd-Arm haben. Also wir haben eine Gruppe, wo sich das eigentlich gar nicht unterscheidet.

Zweitens. Weil in verschiedenen Ländern die Möglichkeit besteht, im Spezifikum des Gesamtüberlebens den Überlebensstatus über Datenquellen außerhalb der Studie nachzuverfolgen, ist der Studienabbruch nicht gleichzeitig das Ende der Nachbeobachtung für das Gesamtüberleben. Deshalb ist es aus unserer Sicht entscheidend, dass wir hier auf den Anteil der Patientinnen und Patienten schauen, die tatsächlich wegen des Studienabbruchs zensiert wurden. Wenn man das macht, und da gehen letztlich beide Patientengruppen ein, dann sinkt der Unterschied zwischen den Gruppen auf lediglich 3,2 Prozentpunkte. Das entspricht gerade einmal vier Patientinnen und Patienten im T-DXd-Arm und zwölf im Kontrollarm. Mit diesem Unterschied sind wir, Frau Fischer hat es am Anfang erwähnt, deutlich unter der Grenze des IQWiG von 5 Prozentpunkten. Ganz grundlegend sind wir der Überzeugung, bei einem so geringfügigen Unterschied ist aus unserer Sicht nicht von einem relevanten Einfluss auf die Aussagesicherheit des Gesamtüberlebens auszugehen.

Hinzu kommt, selbst wenn wir hier eine Verzerrung hätten, würde sich die zu Ungunsten von T-DXd auswirken. Das heißt, wir würden den Therapieeffekt sogar noch unterschätzen. Es macht, glaube ich, aus der Perspektive auch nicht viel Sinn, noch einmal auf die einzelnen Zensierungsgründe pro Zeitpunkt zu schauen, weil der Unterschied für sich genommen für den Gesamtbeobachtungszeitraum schon so gering ist, dass wir nicht davon ausgehen würden, dass sich das ändert, wenn wir auf einen einzelnen Zeitpunkt sehen. Letzter Punkt: Also sehen wir beim Gesamtüberleben auch weiterhin den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Schneider. – Frau Nink, Nachfrage?

Frau Nink: Von meinen Fragen ist leider keine beantwortet worden, und über die Richtung der Verzerrung möchte ich an dieser Stelle nicht spekulieren. Das können wir nicht einschätzen. Die Frage war: Überlappen diese beiden Gruppen der Studienabbrecher und der Patientinnen und Patienten, die keine Behandlung bekommen haben? In ihrem Dossier sah es so aus, als wenn es zwei unterschiedliche Gruppen sind, und Sie haben sie jetzt auch unterschiedlich behandelt, aber eigentlich macht es keinen Sinn. Deshalb diese Frage. Die andere Frage: Können Sie diese Zensierungsgründe nachliefern? Ganz ehrlich, die Kaplan-Meier-Kurve, die ich für das OS in der Bewertung habe, und das, was Sie jetzt vorgelegt haben, passen aus meiner Sicht nicht richtig zusammen. Aber vielleicht können wir es verstehen, wenn Sie diese Gründe nachliefern würden in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Herr Schneider, bitte.

Herr Dr. Schneider (Daiichi Sankyo Deutschland): Eine Teilinformation können wir mit Sicherheit direkt hier zur Verfügung stellen, Stichwort Überlappung. Was wir wissen, ist der

Anteil der Patientinnen und Patienten, die nach Randomisierung nicht behandelt worden sind und die dann aufgrund des Studienabbruchs zensiert worden sind. Das sind lediglich 1,6 Prozent der Patientinnen und Patienten in dem T-DXd-Arm und 4,8 Prozent im Kontrollarm. Also auch da sind wir vom Unterschied deutlich unter den 5 Prozentpunkten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schneider. – Frau Nink.

Frau Nink: Okay, ich nehme damit, dass es da sechs Patienten gibt, die zwischen den Gruppen überlappen.

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

Herr Dr. Schneider (Daiichi Sankyo Deutschland): Ich habe jetzt die Patientenzahlen dazu nicht vor mir. Das müsste ich nachschauen. Von den Prozentwerten klingt es mit sechs Patientinnen und Patienten erst einmal plausibel, wie gesagt, 1,6 Prozent in T-DXd-Arm, 4,8 Prozent im Kontrollarm.

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

Frau Nink: Vielen Dank. Ich glaube, wir kommen an der Stelle nicht weiter. Ich hätte noch eine Frage zu der Information, um diese Zensierung besser einschätzen zu können. Können Sie sagen, wann der letzte Patient eingeschlossen wurde?

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

Herr Dr. Schneider (Daiichi Sankyo Deutschland): Den exakten Tag haben wir nicht. Was wir aber wissen, ist, dass es eine hohe Anzahl an Patientinnen und Patienten gab, die relativ spät erst eingeschlossen worden sind. Oder besser gesagt, man muss das aus der Perspektive betrachten, dass wir hier eine Studie hatten, die mit der Interimsanalyse vorzeitig abgeschlossen worden ist. Sie haben das auch in der Stellungnahme thematisiert, das Verhältnis von früh zensierten zu verstorbenen Patientinnen und Patienten. Da kommt uns jetzt die gute Wirksamkeit von T-DXd ein Stück weit in die Quere, weil dadurch die Studie frühzeitig beendet worden ist. Wäre die Studie wie ursprünglich geplant bis zur finalen Analyse zu Ende gegangen, dann hätten wir mit Sicherheit auch ein anderes Verhältnis von frühzeitig lebend zensierten und verstorbenen Patientinnen und Patienten gesehen. Ich bekomme gerade die Info, 2024 war der letzte eingeschlossene Patient.

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

Frau Nink: Vielen Dank. Diese Zensierungsgründe würden uns helfen, das genauer einzusortieren. Aber ich glaube, wir haben das jetzt hinreichend diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Herr Professor Wörmann hat die Hand noch oben. Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe keine Frage, weil wir die nicht stellen dürfen. Ich würde trotzdem gerne einmal deutlich machen, dass wir eigentlich in einer Situation sind, die wir uns für viele frühe Nutzenbewertungen wünschen. Wir hatten damals hier ein ziemlich heterogenes Patientenkollektiv mit dem Kontrollarm mit Irinotecan, der nicht zu unserem passte, und haben jetzt einen Kontrollarm mit einer mehr als doppelt so großen Patientengruppe, wo der Kontrollarm stimmt. Spannend ist dabei, dass die Remissionsraten für T-DXd exakt dieselben sind, damals, 42 und noch was Prozent. Aber der Kontrollarm läuft doppelt so gut, nämlich mit doppelt so hoher Remissionsrate. Insofern ist es relevant, genau das zu berücksichtigen.

Spannend ist auch, was wir eben kurz mit Herrn Lordick gesagt haben: Die Abbruchrate war damals über 17 Prozent und liegt jetzt bei etwa 11 Prozent. Das heißt, sie geht mit mehr Erfahrung deutlich herunter, wie wir es eben gesagt haben. Insofern ist es für uns in der klinischen Bewertung extrem wichtig, diese stärkere Studie mit dem richtigen Kontrollarm zu haben, unabhängig von den Details, die Sie untereinander diskutieren müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Gibt es weitere Anmerkungen? – Das sehe ich nicht. Ich gebe Frau Fischer die Möglichkeit, die aus ihrer Sicht wichtigsten Punkte zusammen zu fassen. Danach gehen wir zu der nächsten Anhörung über. Frau Fischer, bitte.

Frau Fischer (Daiichi Sankyo Deutschland): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Ich möchte mich erst einmal für den intensiven Austausch bedanken und gerne Folgendes zum Abschluss vervollständigen: Die heutige Diskussion hat, denke ich, allen gezeigt, dass die Bedeutung von T-DXd für die betroffenen Patienten und Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet besonders hoch ist und dass T-DXd einen relevanten Beitrag in der Versorgung leistet. Wir als Hersteller haben mit der DESTINY Gastric04 eine geeignete, direkt vergleichende Studie durchgeführt, die T-DXd mit der Standardtherapie Ramucirumab plus Paclitaxel vergleicht und die vor Zulassung von T-DXd initiiert wurde. Letztendlich bestätigt die Studie den beträchtlichen Zusatznutzen durch eine bedeutsame Verlängerung der Überlebenszeit, eine Verbesserung von Gesundheitszustand und Lebensqualität und in Summe eine relevante Vermeidung von Nebenwirkungen. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für dieses Schlusswort, Frau Fischer. Wir werden das diskutieren, was heute besprochen worden ist. Wir werden uns auch die von Ihnen nachgereichten Unterlagen anschauen, die auf die Kritikpunkte des IQWiG in Teilen reagiert haben. Damit bedanke ich mich bei Herrn Lordick und Herrn Wörmann und unterbreche die Sitzung für fünf Minuten. Falls Sie uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:40 Uhr