

# Mündliche Anhörung



gemäß § 35a Abs. 3 S. 2 SGB V

## **hier: Wirkstoff Trifluridin/Tipiracil**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. Februar 2020  
von 13:05 Uhr bis 13:37 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Frau Hösch  
Frau Dr. Maechler

Angemeldete Teilnehmer des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Menacher  
Herr Dr. Wilken

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)/ Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e.V. (DGVS):**

Herr Dr. Thuss-Patience  
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer des **Klinikums Neuperlach, München:**

Herr Prof. Dr. Karthaus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Barth  
Herr Dr. Kaskel

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Kurucz  
Frau Dr. Scheumann

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

Herr Dr. Ezernieks  
Frau Glaser  
Frau Dr. Klein  
Frau Dr. Wodtke

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen heute Nachmittag im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, § 35a, Lonsurf als Kombination Trifluridin und Tipiracil zur Behandlung des metastasierten Magenkarzinoms, vorbehandelte Patienten. Wir befinden uns heute im mündlichen Stellungnahmeverfahren im Rahmen der Nutzenbewertung. Stellungnahmen zu der Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Januar 2020 haben abgegeben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Servier Deutschland GmbH, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Herr Prof. Dr. Karthaus, Chefarzt der Klinik für Hämatologie und Onkologie am Klinikum Neuperlach, MSD SHARP & DOHME, Astellas Pharma, Sanofi-Aventis Deutschland, der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst erneut die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen, gleichzeitig der geschäftsleitende Hinweis: Wenn Sie nachher das Wort ergreifen, benutzen Sie bitte jeweils das Mikrofon und nennen Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten heute hier sein: Herr Dr. Ezernieks, Frau Glaser, Frau Dr. Klein und Frau Dr. Wodtke – ja, für die Fachgesellschaften Herr Prof. Wörmann für die DGHO – den habe ich gesehen –, dann Herr Prof. Karthaus, Klinikum Neuperlach – auch da – und Herr Dr. Thuss-Patience – ist auch da. Für Astellas müssten Frau Hösch und Frau Dr. Maechler da sein, ja, Frau Menacher für den BPI. Herrn Dr. Wilken habe ich auch gesehen. Herr Dr. Rasch ist für den vfa noch da, Frau Barth und Herr Dr. Kaskel für MSD, Frau Dr. Kurucz und Frau Dr. Scheumann für Sanofi, jawohl. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Noch einmal herzlich willkommen.

Zunächst gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG darzustellen. Wer möchte das tun? – Herr Dr. Ezernieks, bitte schön.

**Herr Dr. Ezernieks (Servier):** Vielen Dank. – Sehr geehrter Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und vielen Dank für die Möglichkeit, im Rahmen dieser Anhörung zur Nutzenbewertung der Wirkstoffkombination Trifluridin/Tipiracil, kurz Lonsurf, im metastasierten Magenkarzinom Stellung nehmen zu dürfen. Zunächst eine kurze Vorstellung meiner Kolleginnen, die heute mit mir hier sind: Zu meiner Linken sitzt Frau Doris Glaser; sie ist Ärztin, Gesundheitsökonomin und hat das Dossier federführend erstellt. Frau Dr. Anke Klein zu meiner Rechten leitet die Medical Affairs Abteilung Onkologie und übernimmt medizinische Fragestellungen, und nebenan sitzt Frau Wodtke, die in der Zulassungsabteilung für Lonsurf zuständig ist. Ich selber leite die Abteilung Marktzugang für Servier.

Lonsurf ist ein Arzneimittel, das dem G-BA bereits bekannt ist. Für die im Jahr 2016 erfolgte Erstzulassung der Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms wurde im Rahmen der damals erfolgten Nutzenbewertung ein Zusatznutzen vom G-BA zugesprochen. Wir schätzen, dass weltweit über 100 000 Patienten von einer Therapie mit Lonsurf profitiert haben. Man kann, glaube ich, mit gutem Gewissen sagen, dass der Stellenwert von Lonsurf im klinischen Alltag in der Praxis anerkannt wurde und es inzwischen als etablierte Therapieoption im Kolorektalkarzinom angesehen wird.

Nun aber zum aktuellen Verfahren: Wir diskutieren heute über die Nutzenbewertung zu Lonsurf zur Behandlung von Patienten mit einem metastasierten Magenkarzinom. Die Patienten haben bereits

zwei systemische Therapien für die Behandlung des fortgeschrittenen Stadiums erhalten. Aus unserer Sicht sind die drei folgenden Aspekte für die heutige Diskussion von besonderer Bedeutung: Erstens die adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, zweitens der klinisch relevante Überlebensvorteil bei drittens gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität. Hierauf möchte ich kurz genauer eingehen.

Zum ersten Punkt, der adäquaten Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der damit verbundenen Aussagesicherheit der Endpunkte: Das IQWiG kritisiert, dass die zVT wegen des Ausschlusses medikamentöser Krebstherapien in der Studie TAGS nicht adäquat umgesetzt wurde und schlussfolgert daraus, dass die Aussagesicherheit für alle Endpunkte eingeschränkt sei. Dieser Kritik können wir nicht folgen. Bei dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet wird von einer palliativen Behandlungssituation ausgegangen, in der eine unterstützende Behandlung zu Symptomlinderung und ein Erhalt der Lebensqualität im Vordergrund stehen. Medikamentöse Krebstherapien haben hier weder eine Zulassung zur unterstützenden Behandlung, noch werden sie in den Leitlinien dafür empfohlen. Daher ist deren Ausschluss in der Studie TAGS gerechtfertigt.

Hätte man den Einsatz medikamentöser Krebstherapien als unterstützende Behandlung, Begleitbehandlung für die Patienten in der Studie erlaubt, so hätte man aus unserer Sicht die Patienten einem unkalkulierbaren und nicht akzeptablen Risiko ausgesetzt. Nebenbei wäre eine valide Auswertung der Studienergebnisse unmöglich gewesen. Eine begleitende Behandlung der Patienten im Rahmen der Best Supportive Care, beispielsweise zur Linderung von Schmerz, Diarrhöe, Übelkeit oder Erbrechen mit dafür zugelassenen Medikamenten hingegen war in der Studie erlaubt und wurde auch eingesetzt. Die zVT wurde daher adäquat umgesetzt und eine Herabstufung der Aussagesicherheit ist nicht gerechtfertigt.

Zum zweiten Punkt, dem Gesamtüberlebensvorteil von Lonsurf: In der Studie TAGS konnte Lonsurf das mediane Gesamtüberleben im Vergleich zu Best Supportive Care signifikant verlängern und das Sterberisiko für die in der deutschen Versorgungsrealität relevante Subgruppe, nämlich der europäischen oder EU-Population, um 41 % reduzieren. Das IQWiG hat in Übereinstimmung mit unserem Dossier den Mortalitätsvorteil mit einem beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt. In diesem Zusammenhang sei auch das gute Sicherheitsprofil von Lonsurf erwähnt, das sowohl durch die Studie als auch in der Versorgungsrealität bestätigt wird.

Nun zum dritten Punkt – der ist für uns besonders wichtig –, dem Erhalt der Lebensqualität: Neben der Verlängerung des Gesamtüberlebens stellt der Erhalt der Lebensqualität gleichermaßen ein zentrales Behandlungsziel für diese schwerkranken Patienten dar. Genau das hat Lonsurf gezeigt. Das IQWiG hat die in der TAGS-Studie erhobenen Daten zu Symptomatik und gesundheitsbezogenen Lebensqualität nicht zur Bewertung herangezogen, da die Rücklaufquote der Fragebögen als nicht ausreichend erachtet wird. Dieser Bewertung stimmen wir so nicht zu. Vor dem Hintergrund des fortgeschrittenen Stadiums der Erkrankung sind die Ergebnisse, insbesondere in Verbindung mit dem guten bekannten Sicherheitsprofil, das vom IQWiG bestätigt wurde, als valide anzusehen, um eine Bewertung vornehmen zu können. Die von den Patienten ausgefüllten Fragebögen belegen den Erhalt der Lebensqualität unter der Therapie mit Lonsurf.

Neben dem Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität konnte Lonsurf zudem Vorteile in der Krankheitssymptomatik zeigen. Dies steht im Einklang mit dem konsistent guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Lonsurf. Wir sehen es daher als zwingend notwendig an, die validen Daten zur Lebensqualität sowie zur Symptomatik in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Abschließend fasse ich kurz zusammen: Lonsurf ist für die Behandlung des metastasierten Magenkarzinoms der zweiten Behandlungslinie die erste evidenzbasierte und zugelassene Therapieoption,

die im Rahmen einer qualitativ hochwertigen Phase-III-Studie eine Verlängerung des Gesamtüberlebens unter gleichzeitigem Erhalt der Lebensqualität bei gutem und bekanntem Sicherheitsprofil zeigen konnte. Damit trägt Lonsurf beträchtlich zur Verbesserung der therapeutischen Situation dieser schwerstkranken Patienten bei. – Herzlichen Dank und wir freuen uns nun auf die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Meine erste Frage geht an die Kritiker. Sie haben es auch als ersten Punkt angesprochen. Einer der Hauptkritikpunkte des IQWiG war die Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die Fachgesellschaften hatten dazu auch Stellung genommen. Wie wird von Ihnen als Kliniker die Umsetzung der zVT in der TAGS-Studie gesehen? Hier ist gerade gesagt worden, der Einsatz anderer Arzneien außer von solchen, die Schmerz oder gastrointestinale Nebenwirkungen ein Stück weit reduzieren, hätte möglicherweise die Studienergebnisse verfälscht. Wie schätzen Sie ein, dass in der Studie weder eine palliative Radiotherapie noch medikamentöse Krebstherapie erlaubt war und im Anschluss an die Studie circa 25 % der Patientinnen und Patienten systemische Tumortherapie und 13 Patienten am Ende eine Radiotherapie erhielten? Ist die zVT richtig umgesetzt, oder ist sie nicht richtig umgesetzt?

Zur Frage, weil Sie dazu auch Stellung genommen hatten, gastrointestinale Stromatumore wird Herr Vervölgyi nachher noch etwas sagen. Da ist irrigerweise davon ausgegangen worden, dass das von der Zulassung mit umfasst wäre. Das haben wir mittlerweile verstanden. Beginnen wir mit Herrn Wörmann. Dann würde ich die Reihe durchgehen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Zuerst muss ich noch den gastroenterologischen Kollegen entschuldigen. Prof. Moehler, der auch die S3-Leitlinie Magenkarzinom geschrieben hat, ist Mainzer und hat heute Ausreiseverbot.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bin froh, dass wir nicht in Mainz sind. Als ich noch jünger war, war ich immer gerne dabei. Ich komme ja aus dem Rheinland, aber je älter ich werde, umso weniger vermisse ich es. Aber jetzt zurück.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe gerade mit Schrecken festgestellt, dass ich eben verstanden habe, dass Sie die Frage an uns mit die „Kritiker“ adressiert haben, als Sie die „Klinker“ meinten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Sie sind doch immer kritisch, oder?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Danke. Die Antwort ist leicht. Wir haben in dieser Zweit- und Drittliniensituation kein Arzneimittel, das lebenszeitverlängernd ist. Insofern ist eine patientenindividuelle Therapie, die zum Beispiel die Strahlentherapie von Knochenmetastasen beinhaltet, was schmerzlindernd ist, oder auch ein anderes Präparat, das potenziell als symptomlindernd drin ist, nichts, was den Endpunkt overall survival beeinträchtigen würde. Das ist die kurze Zusammenfassung. Herr Dr. Thuss-Patience ist an der Charité der für Magenkarzinom Zuständige. Eine der entscheidenden Studien zu dem Krankheitsbild kommt von ihm. Sie bekommen vielleicht ein paar Minuten mehr Zeit, das zu erklären, als ich in zwei Minuten.

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

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGVS):** Ich bin von der Charité, behandle da über viele Jahre sehr viele Magenkarzinome, ungefähr 250 pro Jahr. Zur Vergleichstherapie: Es ist tatsächlich so, dass es keine bewiesene Therapie gibt, die in der dritten Linie noch irgendeinen Einfluss auf das Überleben hat. Eine Bestrahlung beim Magenkarzinom ist rein symptomatisch. Eine Bestrahlung von Knochenmetastasen hat keinerlei Einfluss auf das Überleben der Endpunkte der Studie, sodass ich glaube, dass Best Supportive Care tatsächlich der adäquate Vergleichsarm war. Das Argument, dass viele Patienten danach noch eine mögliche Therapie bekommen haben – – Ich glaube das waren sehr experimentel-

le Therapien, auch im Rahmen von Studien. Wie gesagt, die Bestrahlung ist wahrscheinlich wegen der Knochenmetastasen. Das zeigt, glaube ich, eher, dass es Patienten gibt, die vom Gesundheitszustand her qualifizieren, nach der zweiten oder der dritten Linie noch weitere Therapien zu erhalten. Das zeigt gerade, wie wichtig es ist, dass man da möglicherweise ein Medikament findet, das noch in einer so späten Behandlungslinie einen bewiesenen Überlebensvorteil hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Karthaus, vielleicht ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Karthaus (Klinikum Neuperlach):** In dem ersten Part schließe ich mich den Vorrednern an. Ich denke, das ist wie bei allen Patienten mit gastrointestinalen Tumoren. Bei den Patienten, die die Zweit- oder Drittlinie durchhaben, gibt es einige die noch relativ stabil sind, einen ECOG 0 und 1 haben. Selbst wenn sie progredient sind, fragen sie: Kann ich noch irgendetwas machen? Wenn man dann den Patienten Best Supportive Care anbietet, fragen sie: Kann ich nicht doch irgendetwas anderes machen? In dieser Gruppe, diesen 25 %, sind sicherlich einige, die das nicht akzeptieren, wenn sie progredient waren, egal ob es unter der aktiven Therapie oder unter Best Supportive Care war, keine Therapie zu bekommen, wenn sie aus der Studie herausgehen. Das erklärt das meiner Meinung nach hinreichend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Vervölgyi, dann Frau Teupen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe dazu eine Nachfrage. In der aktuellen S3-Leitlinie zum Magenkarzinom steht, dass man Patienten mit gutem Allgemeinzustand, also genau die Patienten, die wir hier in der Studie haben, da sind nur Patienten mit einem ECOG 0 und 1 drin, eine systemische Chemotherapie anbieten soll, und zwar mit dem Ziel der Lebensverlängerung und des Erhalts der Lebensqualität. Im Endeffekt geht es darum, ob die Fragestellung, die wir haben, nämlich Trifluridin/Tipiracil im Vergleich zu Best Supportive Care, umgesetzt ist. Es geht weniger darum, ob ich eine Verzerrung oder so etwas habe, sondern beantworte ich tatsächlich die richtige Fragestellung. Das wäre jetzt meine Frage: Wenn man das dem Patienten anbietet, ist das tatsächlich so, genau mit diesen beiden Zielen, auch dem Therapieziel der Lebenszeitverlängerung? Dann kann es natürlich trotzdem auch Auswirkungen auf den Endpunkt haben, oder nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Thuss-Patience.

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGVS):** Das Kapitel über die Angebote weiterer Therapien bezieht sich aber auf die second-line. Ich war selber Teil dieser Leitlinie, habe das Kapitel geschrieben. Das bezieht sich in der Tat auf eine Second-line-Therapie. Da gibt es Studien, dass man jetzt einem Patienten mit einem guten Allgemeinzustand eine second-line anbieten sollte. Ich glaube, soweit ich mich erinnere, haben wir uns nicht für weitere Therapien geäußert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, dann erklären Sie ihm, was er in der Leitlinie geschrieben hat.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Nein. Ich habe dazu nur eine Rückfrage. Das heißt, Patienten in der Drittlinie würden Sie tatsächlich keine systemischen Chemotherapien mehr anbieten?

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGVS):** Vor dieser Studie gibt es keine Daten. Dazu hat sich die Leitlinie auch nicht geäußert, weil es keinen Beweis für irgendeine Therapie gibt, die in der Drittlinie das Überleben verlängert.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das bedeutet aber, dass Sie das im Therapiealltag auch nicht tun würden. Es wird in der Leitlinie nicht empfohlen, aber es steht auch nicht drin, dass es nicht empfohlen wird. Was machen Sie tatsächlich im Therapiealltag mit diesen Patienten der Drittlinie?

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGVS):** Wir versuchen, sie in Studien mit neuen hoffnungsvollen Medikamenten einzuschließen. Das sind wie gesagt die TAS-102, daran haben wir auch teilgenommen, oder Checkpoint-Inhibitoren die laufen, wo wir hoffen, dass man damit etwas erreichen kann. Aber das ist noch nicht so weit, dass es dafür etwas Zugelassenes gibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. Wir hätten eine Frage zu dem QLQ-C30, der aufgrund der niedrigen Rücklaufquoten nicht akzeptiert wurde. Vielleicht können Sie noch einmal genau sagen, wie hoch die Rücklaufquoten waren. Haben Sie eine Rationale dafür, wahrscheinlich in einer palliativen Situation, warum die so niedrig sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Frau Klein, bitte.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Wir wissen, dass in diesen Patientengruppen mit den schwerstkranken Patienten mit einer sehr hohen Drop-out-Rate zu rechnen ist. Deshalb ist es für uns wirklich nur sinnvoll, die relative Rücklaufquote zu nehmen, das heißt Patienten, die zum Zeitpunkt der Erhebung der Qualitätsdaten noch in der Lage waren, überhaupt einen Qualitätsbogen auszufüllen. Wenn man sich dann diese relativen Rücklaufquoten anschaut, ist es tatsächlich so, dass die Ergebnisse sehr gut sind. Diese Ergebnisse sind valide, und wir sind der Meinung, dass sie deshalb auch anerkannt werden müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Bitte schon, Frau Wodtke.

**Frau Dr. Wodtke (Servier):** Ich würde gern noch kurz ergänzen, weil auch von den Studien her – – Die EMA befindet es auch in ihren Guidelines, es ist sehr schwierig, dass onkologische Studien im fortgeschrittenen Setting, dass da Lebensqualitätsdaten erhoben werden können. Das ist der Grund, weshalb wir, wie es auch im Methodenpapier vom IQWiG empfohlen wird, umfassende Sensitivitätsanalysen und MMRM-Analysen durchgeführt haben, die alle konsistent mit der Hauptanalyse waren, was zeigt, dass diese Lebensqualitätsdaten valide sind und belegen, dass die Lebensqualität unter Lonsurf erhalten bleibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Ergänzend dazu Herr Vervölgyi, dann Frau Teupen, dann Herr Wörmann.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Zunächst muss man sich einmal überlegen, mit welchem Ziel man das betrachtet. Natürlich ist es nachvollziehbar, dass die Patienten in so einer späten Therapie ihre Lebensqualitätsfragebögen gegebenenfalls nicht ausfüllen können oder möchten. Trotzdem ist das, worüber man Aussagen machen möchte, eine valide Aussage zur Lebensqualität. Wenn man sich anschaut, wie die Rücklaufquoten hier sind – – Die sind schon sehr extrem. Im ersten Zeitraum nach Baseline sind tatsächlich Ihre relativen Rücklaufquoten betrachtend im Vergleichsarm – – Nur noch die Hälfte der Patienten gibt einen Fragebogen ab. Das ist eine Situation, die im Vergleich zu anderen fortgeschrittenen Erkrankungen – dazu gibt es verschiedene Beispiele – eine deutlich andere ist. Hier ist es tatsächlich so, dass die Rücklaufquoten sehr gering sind, was die Validität der Aussagen, die man daraus ziehen kann, schon sehr drückt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Noch einmal ergänzend?

**Frau Teupen:** Herr Vervölgyi hat die Frage, die ich hatte, konkret beantwortet. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Herr Karthaus oder Herr Wörmann? Herr Wörmann, Sie haben schon das Mikro.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wollte noch einmal deutlich machen, dass wir über die Drittlinientherapie reden. Vielleicht war das eben nicht ganz klar. Sie haben die Erstlinientherapie Doublet/Triplet, wo ein Fluoropyrimidin, Platinderivat und potenziell ein Taxan kombiniert wird, dann das, was hier schon diskutiert worden war, Ramucirumab plus/minus Paclitaxel, das wäre die Zweitlinientherapie. Das ist in der S3-Leitlinie auch kommentiert worden. Dann kommt die Drittlinientherapie. Noch einmal: Das ist eine mediane progressionsfreie Überlebenszeit von 1,5 bis 1,8 Monaten. Das heißt, das ist die Zeit, in der die Hälfte der Patienten nach weniger als zwei Monaten herausfällt. Ich bin nicht so ganz überrascht, dass diese Patienten dann nicht mehr so viele Fragebögen ausfüllen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Karthaus ergänzend.

**Herr Prof. Dr. Karthaus (Klinikum Neuperlach):** Auf den Punkt wollte ich auch hinaus. Sie wissen, dass bei der ersten Kontrolluntersuchung die meisten der Patienten progredient sind. Das heißt, wenn Sie einem Patienten eröffnen, dass er progredient ist, ist in vielen Fällen die Motivation, einen Fragebogen auszufüllen, relativ gering. Das PFS ist in der Kontrollgruppe kürzer als in der Therapiegruppe. Ich glaube, das lässt sich aus der Sicht des Klinikers erklären. Im weiteren Verlauf ist der relative Anteil stabiler. Das heißt, die Patienten, die davon profitieren, füllen auch weiter den Fragebogen aus. Das wäre meine Interpretation dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Thuss-Patience.

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGVS):** Ich stimme meinen Vorrednern voll und ganz zu und möchte noch einen klinischen Aspekt betonen. Ich überblicke ungefähr 25 Patienten, die wir damit innerhalb und außerhalb von Studien behandelt haben. Für den Kliniker sind Überlebenszeit und Lebensqualität die entscheidenden Faktoren. Für die Überlebenszeit braucht man eine Studie, weil man die nicht abschätzen kann. Die liegt in der Zukunft. Die Lebensqualität bei dem Patienten, den ich behandle, sehe ich beim nächsten Besuch. Deshalb schaue ich als Kliniker bei der Lebensqualität ehrlich gesagt weniger auf die veröffentlichten Daten. Die ist viel individueller. Die sehe ich beim nächsten Besuch des Patienten. Beim TAS-102, also Lonsurf, war es so, dass man auch bei den randomisierten Studien tatsächlich nur am Blutbild sah, ob der Patient das Placebo oder das Verum bekommen hat. Das war in der Tat ein recht gut verträgliches Medikament.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich glaube nicht, dass das meine Argumentation widerlegt. Ich kann das natürlich verstehen, und man kann auch nachvollziehen, warum die Patienten keine Fragebögen mehr ausfüllen. Es geht mir trotzdem darum: Wir haben hier eine randomisierte Studie und möchten auch randomisierte Aussagen treffen. Wenn wir in beiden Armen nur noch die betrachten, die noch unter Risiko stehen und sozusagen Langzeitsprecher sind, habe ich keinen randomisierten Vergleich mehr. Demzufolge sind die Daten entsprechend unsicher. Dann kann ich nur noch sagen, ich muss entsprechend große Effekte haben, um noch valide Aussagen treffen zu können. Die sieht man aber in dieser Studie durch die Bank nicht. Das Problem ist, dass die Daten zu unsicher sind, um daraus valide Aussagen zu treffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ergänzend Frau Klein.

**Frau Dr. Klein (Servier):** Ich möchte hierzu sagen, dass genau das der Vorteil einer randomisierten Studie ist. So können wir tatsächlich, was die Erhebungen angeht, ein Bias ausschließen, weil es eine doppelblinde Studie war. Wenn wir uns die Ergebnisse anschauen, sieht man, dass die Quality of life-Daten mit der Safety korrelieren. Schauen Sie sich zum Beispiel die gastrointestinalen Schmerzen bei der Safety-Auswertung an, dann korrelieren die direkt mit dem Lebensqualitätsfragebogen STO22,



auch mit den GI-Schmerzen. Von daher gehen wir davon aus, dass diese Daten solide und verwertbar sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Bitte schön, Herr Dr. Bartmann, dann Herr Mayer.

**Herr Dr. Bartmann:** Ich wollte noch einmal nachfragen. Wir haben am Anfang etwas über die adäquate Umsetzung der BSC erfahren. Aber es geht in dem Zusammenhang auch noch um die Frage der Aussagesicherheit, die direkt an diese Frage geknüpft ist. Wie kann man das bewerten? Deshalb noch einmal die Frage an die Kliniker: Würde es die Aussagesicherheit dieser Studie herabsetzen, dass die BSC in der erwähnten Weise umgesetzt worden ist?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, weil keines der in der Drittlinie zur Verfügung stehenden eingesetzten Präparate nach allem bisherigen Wissen einen Einfluss auf die Überlebenszeit hat. Der primäre Endpunkt der Überlebenszeit ist davon nicht berührt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Die beiden anderen hatten wir eben schon einmal. Herr Wörmann hat es schon gesagt, da hatten Sie sich angeschlossen. Darauf können wir jetzt auch wieder Bezug nehmen. Gut. Dann haben wir Herrn Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich wollte noch einmal kurz auf den Lebensqualitätsfragebogen zurückkommen. Für uns ist es doch relevant, wenn wir das Gesamtüberleben betrachten, auch den Überlebensvorteil, den wir festgestellt haben, beurteilen wollen, geht es auch darum, mit welcher Lebensqualität dieser Überlebensvorteil erlebt wird. Wenn ich aber nach Zyklus 4 Intervention 24 %, Kontrollgruppe 10 % nur noch at risk habe – – Das heißt, von den Patienten, die ursprünglich für das Überleben herangezogen wurden, sind weniger als ein Viertel bzw. ein Fünftel überhaupt noch für das Ausfüllen der Lebensqualitätsfragebögen da. Dann kann ich doch eigentlich nicht die Korrelation, wie haben die überlebenden Patienten oder überhaupt die Patienten, die in der Studie waren, die Lebensqualität beurteilt, weil im Endeffekt weniger als ein Viertel oder ein Fünftel überhaupt noch zum Zyklus 4 – Zyklus 2 waren es insgesamt 50 % – da waren.

Das heißt, die Korrelation, wie würde der Überlebensvorteil mit welcher Lebensqualität – – Die Korrelation ist nicht mehr da, weil das nicht mehr die ITT-Population ist. Ich glaube, das ist das, was Herr Vervölgyi vorhin sagen wollte. Wir haben keine Ersetzungsstrategien, nur nackte Relationszahlen, die aber eigentlich nur ein Viertel oder ein Fünftel der überlebenden oder der verstorbenen Patienten betreffen. Das heißt, es ist dann keine Aussage möglich, wie das Gesamtüberleben in der Population empfunden worden ist. Oder bin ich da falsch gewickelt? Herr Wörmann, was sagen Sie dazu?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich beantworte grundsätzlich nicht die Fragen, aber wenn das die Frage an die Kliniker ist: Nein. Es ist eine dünne Datenbasis. Ich glaube, wir reden vor allem über den Überlebensvorteil, und wir gehen als Kliniker davon aus, dass ein Patient, der eine Remission hat und länger lebt, weil das das Ziel seiner Therapie war, das als positiv erlebt. Umgekehrt ist gesagt, das ist das, was Herr Thuss-Patience eben andeutete: Die Frage wäre hier, ob der Effekt der Therapie selbst durch die Nebenwirkungen ein hohes Risiko hat, die Lebensqualität zu verschlechtern. Da kommt hier heraus, dass die Abbruchrate unter Trifluridin sogar geringer war als im Placeboarm. Das spricht dafür, was die Kliniker erleben, dass es ein gut verträgliches Präparat ist. Ich kann aber die Lebensqualitätsdaten mit den kleinen Rücklaufquoten auch nicht schöner reden, als sie sind.

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

**Herr Dr. Thuss-Patience (DGVS):** Vielleicht kann man dafür auch noch die ECOG-Daten heranziehen, den Allgemeinzustand des Patienten. Da gibt es in der Publikation einen Vergleich, dass der Allgemeinzustand länger stabil bleibt, als in dem Placeboarm. Wenn man bedenkt, dass das eine randomisierte – – Natürlich ist das Assessment eines Allgemeinzustandes ECOG 1, 2, 3 recht subjektiv, aber das war randomisiert und doppelblind, sodass das, glaube ich, schon eine Wertigkeit hat, dass das den Klinikern ein wenig Vertrauen gibt, dass er nicht die längere Lebenszeit mit schlechter Lebensqualität erkauft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Fragen? Keine mehr? – Dann würde ich Ihnen noch einmal die Möglichkeit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen.

**Herr Dr. Ezernieks (Servier):** Vielen Dank, Herr Prof. Hecken. Ich denke, wir haben die wichtigsten Fragen, die für uns prioritär waren, erörtern können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, Ihre drei Punkte haben wir angesprochen und rauf und runter erörtert. Wir können es noch einmal machen, aber – –

**Herr Dr. Ezernieks (Servier):** Genau. Von daher möchte ich noch einmal zusammenfassen, dass wir mit Lonsurf erstmalig für die Behandlung des metastasierten Magenkarzinoms jenseits der zweiten Behandlungslinie eine Therapieoption haben, was mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens und aus unserer Sicht und aufgrund der Analysen, die wir gemacht haben, gleichzeitig einen Erhalt der Lebensqualität beim guten und bekannten Sicherheitsprofil gezeigt werden konnte. Wir sind auch nach der heutigen Diskussion fest davon überzeugt, dass für Lonsurf ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt. Die finale Bewertung, das ist klar, trifft der G-BA. – Wir bedanken uns sehr herzlich für die Diskussion mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben und uns zugestehen, dass wir die Finalbewertung treffen. Da sind wir immer glücklich. Das werden wir auch tun. Wir werden das berücksichtigen, was heute angesprochen worden ist. Wir brauchen es nicht künstlich in die Länge zu ziehen. Die drei Fragen sind durchgenudelt worden. Auf der Basis werden wir zu entscheiden haben. Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 13:37 Uhr