

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Eribulin (nAWG, Ablauf der Befristung)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Dezember 2014
von 11.33 Uhr bis 13.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Mehlig
Frau Dr. Schmitz
Herr Dr. Schwenke
Herr Dr. Steinert

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann
Herr Prof. Dr. Pichlmeier

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Orben
Herr Dr. Rasch

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Beginn der Anhörung: 11.33 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Teilweise zum zweiten Mal ein herzliches Willkommen zur Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zu Eribulin. Wir sprechen hier nicht zum ersten Mal über Eribulin; es war schon Gegenstand einer frühen Nutzenbewertung, die befristet war. Die Befristung ist mit Blick auf die Erweiterung des Anwendungsgebietes verlängert worden, um die Dinge dann hier in einem Durchgang bewerten zu können.

Grundlage der heutigen mündlichen Anhörung ist eine Dossierbewertung des IQWiG vom 31.10.2014, zu der Sie Stellung genommen haben. Stellung genommen haben Eisai als pU, dann medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, die DGHO und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ich begrüße hier heute Herrn Mehlig, Frau Dr. Schmitz, Herrn Dr. Schwenke und Herrn Dr. Steinert für Eisai, Herrn Dr. Erdmann und Herrn Professor Pichlmeier für medac, Herrn Professor Wörmann für die DGHO sowie Frau Orben und Herrn Dr. Rasch vom vfa. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Ich muss es wiederholen, obwohl es langweilig ist, aber es muss im Protokoll stehen: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb ist meine ganz herzliche Bitte: Bevor Sie sich hier äußern, nennen Sie bitte Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution. Auch wieder der übliche Hinweis: Ein kompletter Vortrag Ihrer Stellungnahmen hier ist entbehrlich, weil wir sie gelesen und zur Kenntnis genommen haben. Wir sollten uns hier heute mit den sich im Rahmen auch der schriftlichen Stellungnahmen als besonders relevant herauskristallisiert habenden Punkten beschäftigen.

Aus meiner Sicht gibt es zwei Dinge, über die wir heute unbedingt sprechen müssen, die ganz wichtig sind: zum einen die Unterteilung der Patientenpopulationen nach HER2-Status positiv vs. negativ, die vom IQWiG vorgenommen worden ist. Das ist von den Stellungnehmern, sowohl von der Firma Eisai wie auch von der DGHO, sehr scharf kritisiert worden. Man trägt hier vor, mit dieser Unterteilung sei das IQWiG von den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschusses abgewichen. Darüber müssen wir diskutieren.

Der zweite Punkt, der für mich heute von besonderem Interesse ist, ist die Frage, wie es mit den Schadenspotenzialen von Eribulin aussieht. Das IQWiG kommt hier zu dem Ergebnis, dass aufgrund der Häufigkeit von schweren Nebenwirkungen ein größerer Schaden von Eribulin festzustellen sei, und kommt daraus abgeleitet in Patientengruppe a zu einer Herabstufung und in Patientengruppe b in der Gesamtaussage zu einem geringeren Nutzen, als dies für die zVT der Fall ist. Deshalb wäre für mich heute in der Anhörung auch zu klären, wie die therapeutische Bedeutung der Nebenwirkungen in letzter Konsequenz einzuschätzen ist. Das aber nur als Anregung.

Ich glaube, dass das die Punkte sind, die hier abgearbeitet werden müssen. Daneben gibt es noch viele Schönheitsdiskussionen, die wir führen können und sollten, wenn wir Zeit haben. Aber das wären die wichtigen Punkte.

Der pharmazeutische Unternehmer sollte beginnen. Wer macht das? – Frau Schmitz, bitte schön.

Frau Dr. Schmitz (Eisai): Herzlichen Dank, Herr Hecken. – Vielen Dank für die Gelegenheit, heute erneut über Eribulin als Therapieoption bei Patientinnen mit lokal fortgeschrittenem und metastasiertem Brustkrebs anhand von zwischenzeitlich neu gewonnenen Erkenntnissen zu sprechen. Bevor ich zu den einzelnen Punkten komme, möchte ich zunächst gern das anwesende Team vorstellen, obwohl, wie ich gehört habe, einige hier schon bekannt sind. Herr Dr. Schwenke hat uns in der Statistik bei der Erarbeitung des Dossiers und der Stellungnahme sehr eng begleitet. Herr Dr. Steinert ist Me-

dical Science Specialist in der Business Unit Onkologie und für das Produkt zuständig und Herr Mehlig als Market Access Manager für den ganzen Prozess; er ist Ihnen hier bekannt. Mein Name ist Dr. Schmitz, ich bin medizinische Direktorin bei Eisai. Ich möchte jetzt die Punkte, die aus unserer Sicht wichtig sind, erläutern.

Wie Sie wissen, sind wir beim fortgeschrittenen und metastasierten Brustkrebs bei einer nicht heilbaren Erkrankung, also im palliativen Bereich. Wichtig sind hier die Verlängerung der Überlebenszeit als Therapieziel, die Kontrolle der Erkrankung über einen möglichst langen Zeitraum, die Minimierung der tumorbedingten Symptome und der Erhalt der Lebensqualität der Patientinnen. So ist es auch im DMP vorgesehen. Die Therapiewahl soll patientenindividuell und unter Berücksichtigung der Wünsche der Patientinnen und unter Abwägung der Aspekte „Verlängerung der verbleibenden Überlebenszeit“ und „Lebensqualität“ erfolgen. In der palliativen Situation wird immer dann eine Chemotherapie empfohlen, wenn andere Optionen aufgrund des Rezeptorstatus entweder wie beim Triple-negativem Mammakarzinom nicht zur Verfügung stehen oder nicht mehr eingesetzt werden können, bei HER2-positiven Patientinnen somit erst nach Ausschöpfen der zielgerichteten Therapien.

Ab der zweiten Therapielinie werden mehrere Substanzen für den Einsatz als Monochemotherapie empfohlen, darunter Eribulin, Capecitabin und Vinorelbin. Es ist wichtig, zu betonen, dass derzeit kein Goldstandard für die Behandlung in dieser Situation besteht. Eribulin konnte als einzige Chemotherapie in der Therapiesituation einen Nachweis für eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens zeigen. Die AGO hat Eribulin aufgrund dessen innerhalb der Monochemotherapien nach anthrazyklin- und taxanhaltigen Therapien den höchsten Empfehlungsgrad gegeben. Alle anderen nationalen und internationalen Leitlinien empfehlen Eribulin ebenfalls. Das ist also der Rahmen, in dem sich Eribulin als Therapieoption für die Patientinnen bewegt.

Wir sind, wie Sie gesagt haben, heute schon zum zweiten Mal wegen Eribulin bei Ihnen. Das liegt einerseits an der Befristung des ersten Beschlusses aus dem Jahr 2012 sowie andererseits an der Erweiterung des zugelassenen Indikationsgebietes, wodurch der Einsatz von Eribulin in einer früheren Therapielinie bereits nach einer Chemotherapie in der metastasierten Therapiesituation möglich ist. Die Tragenden Gründe für die Befristung des ersten Beschlusses waren neben den seinerzeit noch nicht verfügbaren Daten zur Lebensqualität die fehlende Darstellung der Daten zur Verträglichkeit, differenziert nach Subpopulationen. Wir haben die Kritik des G-BA sehr ernst genommen und diese Daten in unserem aktuellen Nutzendossier vollständig dargestellt. Hierfür liegen nun ebenfalls die Daten der seinerzeit noch nicht abgeschlossenen Studie 301 vor. Das nun vorliegende zweite Nutzendossier wurde daher mit der Zielsetzung verfasst, die offenen Fragen des G-BA aus der Nutzenbewertung zu den Themenkomplexen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Lebensqualität zu beantworten sowie die Daten für die erweiterte Indikation vorzulegen.

Für den Endpunkt „Gesamtüberleben“ zeigt sich ein beträchtlicher Zusatznutzen von Eribulin in der Subpopulation der Patientinnen, die nicht mehr mit Taxanen oder Anthrazyklinen behandelt werden können, die Subpopulation a. Diese Daten sind konsistent mit den Daten aus der ersten Nutzenbewertung. Für den Endpunkt „Verträglichkeit“ zeigten sich sowohl Vor- als auch Nachteile. Insgesamt ergibt sich ein ausgewogenes Sicherheitsprofil.

Zusätzlich liegen, wie erwähnt, jetzt die Daten zur Lebensqualität vor. Für die Subpopulation der Patientinnen, die für eine erneute anthrazyklin- oder taxanhaltige Behandlung infrage kommen, die Subpopulation b, zeigt sich für den Endpunkt „Verträglichkeit“ insgesamt aufgrund des geringeren Schadens gegenüber der zVT ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Für die heutige Anhörung sehen wir folgende Punkte, über die wir gerne mit Ihnen diskutieren möchten, als zentral an:

Erstens die Bestimmung der Subpopulationen durch den G-BA und die Einschränkung der Subpopulationen im IQWiG-Bericht. Im Beratungsgespräch zur Festlegung der im neuen Nutzendossier anzuwendenden Vergleichstherapie, das im Juni 2014 stattfand, bestätigte der G-BA die bereits im ersten Verfahren beschlossenen Subpopulationen a und b erneut, also die Unterscheidung der Patientinnen in solche, die nicht mehr für eine erneute Therapie mit anthrazyklin- oder taxanhaltigen Therapien infrage kommen, Subpopulation a, und solche, bei denen das noch möglich ist, Subpopulation b. Die vom G-BA bestimmten Subpopulationen a und b sowie die jeweiligen Vergleichstherapien wurden von Eisai im Dossier, wie vom G-BA festgelegt, umgesetzt. Hinzugefügt hatte der G-BA zudem die folgende Feststellung – ich zitiere wörtlich –:

Es wird davon ausgegangen, dass in der Behandlung von Patientinnen mit HER2/neu-positivem Brustkrebs bei der Therapieentscheidung für eine Behandlung mit Eribulin laut vorliegendem Anwendungsgebiet die Behandlungsoption einer Anti-HER2/neu-Therapie eingehend berücksichtigt und als nicht angezeigt beurteilt worden ist.

Eisai schließt sich dieser Annahme des G-BA bezüglich der HER2-positiven Patientinnen an. Darüber hinaus hatte der G-BA eine weitere Ergänzung bei Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs, sofern angezeigt, vorgenommen. Der G-BA entspricht damit der separaten Behandlung dieser Subgruppe in den Leitlinien. Der positive Rezeptorstatus eröffnet in diesem Fall Therapieoptionen, die einer klassischen alleinigen Chemotherapie überlegen sind. Andererseits kann bei einem HER2-positiven Primärtumor im Krankheitsverlauf die Situation eintreten, dass die zielgerichteten Therapieoptionen ausgeschöpft sind. Bei diesen Patientinnen ist eine Chemotherapie als Therapieoption angezeigt. Es bleibt darüber hinaus festzuhalten, dass der Wirkmechanismus einer nicht zielgerichteten Chemotherapie wie Eribulin nicht an das Vorhandensein eines bestimmten Rezeptors gebunden ist.

Abweichend von der vom G-BA getroffenen Festsetzung der Subpopulationen a und b unterteilt das IQWiG die vom G-BA bestimmten Subpopulationen von sich aus weiter in HER2-negativ bzw. -positiv. Eine Auftrennung der Subpopulationen a und b nach HER2-Status erscheint jedoch weder pharmakologisch noch methodisch gerechtfertigt. Die unterschiedlichen Vorgehensweisen, diejenige von Eisai, welche der Festlegung des G-BA entspricht, und die vom IQWiG in seinem Bericht beschriebene, erklären zumindest teilweise die unterschiedlichen Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen für die beiden vom G-BA bestimmten Subpopulationen.

Zweitens die Neutropenie als Surrogatparameter. Die Dokumentation unerwünschter Ereignisse in klinischen Studien erfolgt gemäß Definition der Schweregrade, die in den CTC-Kriterien festgelegt wurden. Relevant ist zunächst allerdings die Frage, ob ein unerwünschtes Ereignis – in der Folge werde ich das Kürzel UE benutzen – für die Patientin symptomatisch im Sinne von spürbar ist, und des Weiteren, ob das UE durch eine Behandlung kontrollierbar und mit oder ohne therapeutische Intervention reversibel ist. Seitens Eisai wurde im vorliegenden Nutzendossier der Endpunkt „UE mit Grad 3 und 4“ unter Einschluss der febrilen Neutropenie, aber unter Ausschluss der nicht-febrilen Neutropenie als patientenrelevanter Endpunkt für die Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Dem folgt das IQWiG in seiner vorliegenden Bewertung nicht. Ich bin sicher, wir werden im Anschluss noch über diesen Punkt diskutieren.

Drittens UEs, die zum Abbruch führen. Auch bei den UEs, die zum Abbruch führen, unterscheidet sich unsere Sichtweise von der des IQWiG. Unseres Erachtens ist bei diesem Endpunkt nicht von einer Einschränkung der Ergebnissicherheit auszugehen. Außerdem gehen wir weiterhin von der Endpunktkategorie „schwerwiegend/schwer“ aus. Auch hierüber werden wir sicherlich im Anschluss diskutieren.

Für die erneute Bewertung von Eribulin haben wir ein sehr umfassendes Nutzendossier vorgelegt, in dem die offenen Fragen des G-BA aus dem ersten Bewertungsverfahren zur Lebensqualität und Verträglichkeit in definierten Subpopulationen beantwortet und die hohe Konsistenz der Daten zum Gesamtüberleben aufgezeigt wurden. Für die Subpopulation a sieht Eisai somit einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen als nachgewiesen. Für die Subpopulation b sieht Eisai aufgrund der oben genannten Analysen einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der Verträglichkeitsvorteile als nachgewiesen.

Ich möchte mit dem Hinweis darauf abschließen, dass seit Einführung von Eribulin im Jahr 2011 bereits etwa 11.000 Patientinnen in Deutschland mit Eribulin behandelt wurden. In diesem bald endenden Jahr 2014 wird über die Hälfte der von uns, aber auch vom IQWiG berechneten jährlichen Zielpopulation mit Eribulin therapiert worden sein. Für uns ist das ein Beleg dafür, dass Eribulin inzwischen eine wertvolle und gut akzeptierte Therapieoption in der Behandlung des metastasierten Brustkrebses darstellt. Dies spiegelt sich ebenfalls durch die Aufnahme von Eribulin in alle relevanten nationalen und internationalen Leitlinien wider.

Ich schließe damit und gebe das Wort an Herrn Hecken zurück.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wenn Sie es mir nicht gegeben hätten, dann hätte ich es mir wieder genommen.

(Heiterkeit)

Ich würde sofort mit Herrn Professor Wörmann anschließen wollen. Ich würde Sie bitten, Herr Wörmann, zu zwei Punkten Stellung zu nehmen: Zum einen haben ja auch Sie sehr massiv die Unterteilung in Patienten HER2-positiv vs. HER2-negativ infrage gestellt. Vielleicht könnten Sie dazu ein paar Takte sagen. Dann sehe ich auch einen Widerspruch zu dem, was Frau Schmitz eben gesagt hat, die sowohl für Patienten, die nicht mehr für eine Therapie mit Anthrazyklinen und/oder Taxanen geeignet sind, und für Patienten, die noch für eine solche Behandlung geeignet sind, einen Anwendungsvorteil sieht, also für beide Gruppen, während Sie in Ihrer Stellungnahme gesagt haben, dass Sie für die zweite Gruppe, also die Gruppe b, in dieser Indikation keine Empfehlung für eine Therapie aussprechen können. Vielleicht kann man das in einem abarbeiten, bevor wir in die Fragerunde gehen. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Der erste Punkt übergeordnet. Das hier ist eine sinnvolle Zweitbewertung eines Präparates. Wir hatten ja mal kritisiert, dass eine Befristung, wenn keine neuen Daten da sind, nur zu mehr Arbeit führt. Hier ist das, wie wir finden, sehr sinnvoll, wobei wir den Hauptgewinn darin sehen, dass die zweite Studie, die große randomisierte Vergleichsstudie zu Capecitabin, das ein häufig eingesetztes orales Präparat – richtig ist: ohne klaren Überlebensvorteil – und klinisch eine ganz klare Alternative ist, eine ganz saubere Studie ist, die als Vergleich mehr Daten bringt, als wir damals hatten.

Das, was gerade erwähnt worden ist, sehen wir auch so. Eribulin ist ganz offensichtlich von vielen Kollegen gut akzeptiert worden, weil es offensichtlich hilft.

Der erste Punkt, den wir ziemlich massiv kritisiert haben, ist: Fast alle HER2-gezielten Therapien sind zum einen hochwirksam und zum zweiten besser verträglich als Eribulin. Deswegen glauben wir nicht, dass es viele Kollegen gibt – auch wenn wir rumfragen –, die, wenn noch eine Anti-HER2-Therapie möglich ist, auf Eribulin umschwenken würden. Das heißt, wir würden davon ausgehen, dass in dem Moment, wo Eribulin eingesetzt wird, wirklich Anti-HER2-Optionen ausgeschöpft worden sind, auch unter Berücksichtigung des neu zugelassenen Kadcyra® – das hatten Sie hier in der Nut-

zenbewertung diskutiert –, was wir heute auch noch vorsetzen würden. Sie hatten hier als Vergleich Lapatinib genommen. Das kann ich schon nachvollziehen, dass das so ist. Aber inzwischen kann man Kadcyra® bei den HER2-positiven Patientinnen einsetzen. Auch das ist relativ gut verträglich, und das würden wir Eribulin vorziehen. Ich glaube, dass sich die Anti-HER2-Therapie so durchgesetzt hat und so akzeptiert ist, liegt daran, dass jeder entweder gynäkologisch oder internistisch arbeitende Onkologe das kann; der sieht zuerst die Anti-HER2-Therapie und wird das geben. Deswegen haben wir uns so deutlich ausgedrückt. Wir glauben, dass man diese Patienten hier herausnehmen sollte.

Der zweite Punkt – und da gibt es Diskrepanzen zu dem, was vom Unternehmer im Dossier vorgeschlagen worden ist – ist: Wenn noch Anthrazykline und Taxane möglich sind, dann würden wir diese vorziehen. Wir sehen klar, dass auch diese Therapien Nebenwirkungen haben, aber sie sind so etabliert, sie sind so hochwirksam, es gibt da entsprechende Daten zum Überlebensvorteil. Deswegen würden wir diesen Patienten kein Eribulin geben. Deswegen haben wir uns so deutlich positioniert. Da außerdem Eribulin nicht gegen ein Anthrazyklin, gegen ein Taxan verglichen worden ist, finden wir, dass auch die Daten nicht da sind. Deswegen würden wir das nicht favorisieren.

Die dritte Diskrepanz ist: Wir halten Neutropenie nicht für einen Surrogatparameter für Nebenwirkungen. Neutropenie fällt unter Nebenwirkungen, auch wenn die Patienten noch kein Fieber haben. Dann kriegen die zum Beispiel im zweiten Kurs G-CSF, um die Neutropenie zu verhindern, also das ist therapierelevant, potenziell sowieso kosten-, aber auch nebenwirkungsrelevant, und es ist überwachungsrelevant. Bei den Patienten mit Eribulin sind die Nebenwirkungen deutlich da; wir kennen die aber, wir können die monitoren. Es wird eben jede Woche ein Blutbild gemacht. Wenn bei einer Patientin die Leukozyten runtergehen, muss sie auch zwei- oder dreimal die Woche kommen. Also, es ist schon relevant. Es ist nicht ein Surrogat für irgendwas, sondern es hat direkten Bezug auf das, was wir mit den Frauen machen müssen, wenn sie Eribulin bekommen.

Wir machen uns jetzt wahrscheinlich bei allen unbeliebt, unbeliebt beim IQWiG, weil wir der Meinung sind, dass eine Anti-HER2-Therapie, also HER2, reingemusst hätte, unbeliebt beim Unternehmer, weil wir glauben, dass eine Gruppe rausfällt, die noch mit Anthrazyklinen und Taxanen behandelt werden kann, und weil wir glauben, dass Neutropenie kein Surrogatparameter ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. Sich bei allen gleichermaßen unbeliebt in einer solch differenzierten Weise zu machen, spricht aber eher für fachliche Ausgewogenheit. Insofern würde ich das nicht als negativen Indikator nehmen.

Ich eröffne hiermit die Fragerunde. Frau Teupen, bitte, und dann Herr Vervölgyi.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Sie haben ja gerade den Vorteil im Bereich der Lebensqualität beschrieben, oder zumindest wollten Sie es zeigen. Das war ja damals auch der Grund für die Befristung. Vielleicht können Sie noch etwas zu den Daten sagen. Es gibt ja keine p-Werte, die angegeben worden sind. Vielleicht könnten Sie noch kurz die Ergebnisse im Bereich der Lebensqualität, die sich ja, grundsätzlich zusammengefasst, nicht signifikant unterscheiden, erläutern und eine Einschätzung dazu abgeben. Es waren ja auch noch einmal unterschiedliche Subskalen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? Herr Schwenke oder Herr Steinert? Herr Schwenke, Sie haben heute Morgen schon viel gemacht.

(Herr Dr. Schwenke (Eisai): Genau!)

Machen Sie noch einmal. – Haben Sie schon gemerkt, dass es heute keine Plätzchen gibt?

(Herr Dr. Schwenke (Eisai): Ja!)

Ich habe das jetzt mit großer Empörung festgestellt.

(Herr Dr. Schwenke (Eisai): Stimmt, fällt negativ auf!)

Das halten wir im Protokoll fest, damit wir die Geschäftsstelle auch maßregeln können. – Bitte schön, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Ich will erst einmal methodisch antworten. Wir sehen bei der Lebensqualität in der Tat keine großen Vorteile und keine großen Nachteile. Im Endeffekt vergleichen wir in diesem Fall jetzt in der zweiten Anhörung eine Studie, wo wir eine aktive Kontrolle haben; das heißt, wir haben nicht Placebo oder Best Supportive Care, sondern wirklich eine aktive Kontrolle. Diese aktive Kontrolle hat auch Einfluss auf die Lebensqualität. Deswegen sind wir wirklich auch sehr froh gewesen, dass wir mit der Studie 301 eine Studie haben, in der Lebensqualität mit Fragebögen erhoben wurde, die auch validiert sind, die akzeptiert sind, die gute Daten liefern. In dieser Studie sehen wir, wie gesagt, Vor- und Nachteile gegenüber Capecitabin, was ja da die Kontrollgruppe gewesen ist. Aber was wir nicht sehen, ist eine große Abweichung in irgendeine Richtung.

Wir sehen gerade bei der Morbidität, das heißt bei den Symptomen, dass die Symptome, die sich auch in den spezifischen Nebenwirkungen widerspiegeln – einerseits für Eribulin, andererseits für Capecitabin –, Vor- bzw. Nachteile bringen, wenn man vergleicht. Aber im Großen und Ganzen heben die sich gegeneinander auf, sodass man insgesamt eben keinen Unterschied in der Lebensqualität sieht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich würde gerne noch einmal auf die Abgrenzung der HER2-positiven Patienten in den Studien eingehen. Sie hatten ja die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zitiert, wo steht, dass davon ausgegangen wird, dass für diese Patienten die Anti-HER2-Therapie ausreichend berücksichtigt und nicht mehr als angezeigt beurteilt wird, und haben das so interpretiert, dass, wenn ich das jetzt richtig wiedergebe, eigentlich für alle Patienten, die HER2-positiv sind und in einer Studie mit Eribulin eingeschlossen werden, automatisch gilt, dass sie für eine Anti-HER2-Therapie nicht mehr infrage kommen. Man kann diese Formulierung auch anders verstehen, und zwar so: Es wird davon ausgegangen, dass das bei den Patienten so ist, damit diese Patienten auch Teil der Fragestellung sind, nämlich dass für die auch die zweckmäßige Vergleichstherapie Anthrazykline/Taxane oder Vinorelbin/Capecitabin sozusagen als Voraussetzung gilt. Ich glaube, aus dem Grund muss man in den Studien schon gucken: Ist denn für diese Patienten, die jetzt in die Studie eingeschlossen worden sind – um das von der Fragestellung abzugrenzen, die wir haben – und für die Fragestellung herangezogen werden, auch tatsächlich gegeben, dass für sie alle Anti-HER2-Therapien ausgeschöpft sind? Das sehen wir in den Studien, die Sie vorgelegt haben, einfach nicht. Für die Patienten ist das halt nicht hinreichend gezeigt.

Wenn man sich überlegt, woran das liegt: Die Studien haben 2006 begonnen. In der Zeit hat sich, was die Anti-HER2-Therapie angeht, einiges getan. Es ist halt die Frage, ob man die Situation der Patienten vor acht Jahren auf die Situation übertragen kann, wie sie heute ist, wo wir deutlich mehr verschiedene Optionen haben, was die Anti-HER2-Therapie angeht. Ihr Argument war ja: Die haben alle schon Trastuzumab bekommen. Aber auch da ist es, wenn man es sich überlegt, so, dass es einerseits auch für andere Anti-HER2-Behandlungen Voraussetzung ist, dass die Patienten schon Trastuzumab bekommen haben; andererseits auch für die vom G-BA ergänzende Fragestellung – – ob eigentlich für die Patienten mit HER2-positivem Brustkrebst, für die es noch angezeigt ist, schon

alle Trastuzumab haben bekommen sollen. Also, von daher ist das, glaube ich, auch kein ausreichendes Argument.

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Ich fange an und gebe dann an meinen Kollegen weiter. – Letztendlich ist ja die Frage: Wird die zweckmäßige Vergleichstherapie über die Studie oder über die Zielpopulation definiert? Ich glaube, hier wird ein bisschen vermischt. Bei der Zielpopulation, das heißt bei den Patientinnen, die dann in der Praxis therapiert werden, geht es ja darum: Ist der HER2-Status relevant? Ganz sicher. Ist es relevant, ob die Patientinnen dann HER2-positiv sind und auch für eine Anti-HER2-Therapie angezeigt sind? Ganz sicher. Die bekommen nämlich eine Anti-HER2-gerichtete Therapie, so wie Herr Wörmann das auch schon gesagt hat. Und auf der anderen Seite gibt es eben die restlichen HER2-positiven Patientinnen, die nicht mehr angezeigt sind; und die können auch mit Eribulin behandelt werden.

Das Studiensetting ist ein anderes Thema. Die Frage ist: Kann man die Daten, die aus der Studie kommen, auf die Zielpopulationen übertragen, so wie sie eben vom G-BA für die zVTs definiert wurden? Und hier muss man ganz klar sagen: Ja, das kann man. Denn selbst wenn die Patienten noch theoretisch für eine Anti-HER2-gerichtete Therapie angezeigt wären – und Sie haben es selbst angesprochen: Die Studie wurde 2006 begonnen, wo diese Therapien ja noch gar nicht zur Verfügung standen; das heißt, es hat auch noch gar keiner nachgeschaut; warum auch? –, für Eribulin spielt der HER2-Status keine Rolle. Das hat Herr Wörmann ja auch schon sehr schön gesagt. Das heißt, man kann nicht davon ausgehen, dass die Eribulin-Behandlung bei den Patientinnen mit HER2-positiv-Status, die für eine Anti-HER2-gerichtete Therapie noch angezeigt sind, und bei denen, die nicht mehr angezeigt sind, eine andere Wirksamkeit zeigt. Das heißt, die Übertragung der Studienpopulation auf die Zielpopulation sehen wir als gegeben an, weil der HER2-Status für Eribulin keine Rolle spielt, genauso wenig wie für Capecitabin, Taxane, Anthrazykline oder Vinorelbin, weil sie alle nicht Anti-HER2-gerichtete Therapien sind. Das soll heißen: Wir können oder wir sehen als gegeben an, dass man die Studienpopulation auf die Zielpopulation übertragen kann, aber für die zVT ist doch – dachte ich zumindest bisher immer – relevant, was die Zielpopulation ist, und nicht, wie die Studie aussieht.

Herr Mehlig (Eisai): Ich darf das kurz ergänzen: Wir haben ja mit Eribulin eine Vorgeschichte aus dem ersten Nutzenbewertungsverfahren. Ich würde gerne noch einmal für alle, die sich nicht durch das ganze Modul 4 im Dossier durchgequält haben, festhalten: Wir haben die Definition der Subpopulationen a und b genauso übernommen, wie sie vom G-BA festgelegt worden ist. Wir haben sie bei der Festlegung der zVT genauso umgesetzt – das ist auch im IQWiG-Bericht so festgelegt –, wie das vom G-BA bestimmt worden ist. Wir sind der Festlegung – dieser Feststellung, die Frau Dr. Schmitz eingangs erwähnt hat – gefolgt, dass eben davon auszugehen ist, dass, wenn Eribulin angewendet wird, dann auch die Indikation für eine HER2-gerichtete Therapie nicht mehr gegeben ist. Wenn ich das zitieren darf – auch das steht in unserem Beratungsprotokoll –:

Die Geschäftsstelle weist zunächst darauf hin, dass die bestimmte zVT keine kategoriale Unterteilung der Patientengruppen nach HER2-Status vorsieht.

Schließlich möchte ich noch ergänzen, damit auch das gesagt ist, dass wir sehr umfangreiche Subgruppenanalysen, eben auch getrennt nach HER2-Status, vorgenommen haben, sodass wir größtmögliche Transparenz über die Daten geschaffen haben und der Überzeugung sind, ein nicht nur formal, sondern auch inhaltlich vollständiges Dossier vorgelegt zu haben, so wie es uns vom G-BA vorgegeben wurde.

Herr Dr. Steinert (Eisai): Ich möchte gerne hinzufügen, dass in der palliativen Situation, in der für HER2-positive Patienten keine gezielte, gerichtete Therapie angezeigt ist, auch alle Leitlinien dem Einsatz einer Monotherapie Rechnung tragen. Hier wird explizit nicht mehr nach HER2-positiv und HER2-negativ unterschieden, eben weil die zielgerichtete Therapie nicht mehr angezeigt ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich will noch einmal auf den Punkt zurückkommen, den Herr Mehlig eben angesprochen hat, und auch an das anknüpfen, was Sie gesagt haben, Herr Steinert. Die fehlende Unterscheidung in den Leitlinien war von einer gewissen Relevanz für die Diskussion. Wenn die Geschäftsstelle beraten hat, dass eine kategorische Unterteilung nicht gewünscht ist, dann war das kein Zufall oder Lapsus Linguae, sondern dem sind nach meiner Erinnerung Diskussionen auf der Basis der Leitliniensituation und der Leitliniendefinitionen vorausgegangen. Das nur zur Schaffung von Klarheit bezogen auf das Beratungsgespräch. Dieses Wort „kategorisch“, das Sie eben erwähnt haben, hat da ja eine gewisse Relevanz. – Herr Vervölgyi noch einmal, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte noch einmal auf das Wort „kategorisch“ zurückkommen. Wir haben die Patienten nicht kategorisch nach HER2-positiv und -negativ unterteilt. Die Zielpopulation sind natürlich erst einmal alle Patienten, unabhängig vom HER2-Status. Natürlich gehören auch HER2-positive zur Zielpopulation. Für diese muss aber hinreichend gezeigt sein, dass alle Anti-HER2-Therapien ausgeschöpft sind. Die Frage ist deswegen, ob das für die Patientinnen in den Studien gilt, ob sie überhaupt Teil dieser Zielpopulation sind. Das hätte im Dossier klar diskutiert und dargelegt werden müssen. Das ist einfach nicht passiert. Aus unserer Sicht ist aus den Studienunterlagen nicht nachvollziehbar, ob es tatsächlich so ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen, bitte. – Das ist dann keine Frage, sondern eine Anmerkung, Herr Schwenke. Herr Schwenke, dann Frau Müller.

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Vielleicht um das noch einmal zu beantworten. Sie hatten ja schon gesagt: Die Studien sind relativ alt, wurden schon 2006 begonnen, als es diese Anti-HER2-gerichteten Therapien noch nicht gab. Ich möchte noch einmal betonen, dass der HER2-Status für die Behandlung mit Eribulin keine Rolle spielt. Die Frage ist jetzt schlichtweg: Kann man die HER2-positiven Patientinnen, die man in die Studie aufgenommen hat, auf die Situation der HER2-positiven Patientinnen im Versorgungsalltag übertragen? Ich denke, das ist die Hauptfrage. Dadurch, dass der HER2-Status aber bei der Behandlung mit Eribulin keine Rolle spielt im Sinne von Wirksamkeit, Verträglichkeit, Lebensqualität – der HER2-Status ist für diese Punkte irrelevant –, ist jetzt nur noch die Frage: Sind Patientinnen angezeigt für die Therapie oder nicht? In der Tat, in diesen zwei Studien wurde das nicht erhoben. Wir haben diese Daten nicht, weil es zum Zeitpunkt der Planung dieser Studien einfach noch kein Thema war. Die Frage ist jetzt: Kann man es übertragen oder nicht? – Vielleicht können die Mediziner noch etwas dazu sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Dann habe ich Frau Müller, Frau Grell und Herrn Rasch. Ich würde darum bitten, dass wir uns dann mit den Fragen der Nebenwirkungen beschäftigen.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie haben noch einen Patientenvertreter übersehen!)

– Ja, den nehmen wir gleich noch auf. Herr Wörmann, danke für den Hinweis. Wer hatte sich gemeldet?

Herr Dr. Bartmann: Ich hatte mich gemeldet, aber ich bin kein Patientenvertreter.

Herr Hecken (Vorsitzender): Er ist kein Patientenvertreter, Herr Wörmann. – Herr Bartmann kommt auch auf die Liste bzw. ist schon drauf. – Dann fangen wir jetzt an mit Frau Müller, dann Frau Grell, Herr Rasch und Herr Bartmann. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Der Punkt wurde vom pharmazeutischen Unternehmer schon kurz angesprochen. Ich habe da noch eine Frage an Professor Wörmann. Die Patienten, die HER2-positiv sind und zu einem früheren Zeitpunkt, 2006, vielleicht noch nicht die Therapieoptionen hatten, die es heute gibt, sind ja eine Subgruppe, die bestimmte Merkmale hat, weil es per se ein negativer prognostischer Marker ist, aber ein positiver prädiktiver Marker fürs Therapieansprechen. Diese Patienten sind ja in beiden Gruppen. Sie haben ja auch in der Vergleichsgruppe in dieser Studie keine Anti-HER2-Therapie bekommen. Könnte man aus klinischer Sicht erwarten, dass dieser Status einen Unterschied zwischen den beiden Studienarmen generiert?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der erste Punkt ist: Ich bin hier jetzt auf Heimterritorium, weil ich inzwischen Patienten mit Eribulin behandelt habe. Ich sehe relativ viele dieser Patientinnen. Wenn Sie es auf 2014 beziehen und fragen, ob wir zum Beispiel Daten haben, wie Eribulin nach Kadcyla[®] wirkt, muss ich sagen: Die haben wir nicht. Das ist so. Es gibt keine Auswertung dazu. Wir wissen, dass es eingesetzt wird.

Ein bisschen Widerspruch ist trotzdem von meiner Seite aus da. HER2 ist prädiktiv für die Therapie. Es war früher ein prognostisch ungünstiger Faktor, der aber durch die Anti-HER2-Therapie aufgehoben zu sein scheint, wenn wir die heutigen Überlebensdaten betrachten. Also: Nein, wir haben bisher keine Hinweise. Ich selbst habe schon Patientinnen behandelt, ausgedehnt mit Anti-HER2 und dann mit Eribulin, und dann wirkt es ganz offensichtlich, nicht anders als bei Triple-Negativen auch. Aber belastbare Daten aus einer großen Studie haben wir dazu nicht. Wir sehen aber von uns aus keinen Unterschied und würden für uns aus der klinischen Sicht – auch alle Leitlinien sind so formuliert – keinen Unterschied über den initialen HER2-Status machen. Vielmehr sagen wir: Wenn eine Patientin Anti-HER2 „austherapiert“ ist, dann würden wir Eribulin geben und da keinen Unterschied mehr sehen. Wichtig ist, dass wir inzwischen eine Stufe vorher haben, bevor wir diesen Schritt zu Eribulin gehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Müller?

Frau Dr. Chr. Müller: Ja, zum Teil auf jeden Fall. Meine Frage bezog sich eigentlich auf den früheren Zeitpunkt. Man kann ja nicht mit Sicherheit sagen, dass diese damaligen Patienten nach heutigem Standard austherapiert waren. Wir haben ja, wie Sie gesagt haben, heute andere Möglichkeiten. Meine Frage war, ob man da sozusagen etwas hätte erwarten können.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Damals war die Situation, selbst mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie gesehen, ein bisschen anders. Die Hauptnebenwirkungen von Lapatinib sind Durchfall und Hand-Fuß-Syndrom. Das ist belastend für die Frauen. Also, wenn eine Patientin mit diesen Nebenwirkungen kam, hätten wir damit auch früher nicht behandelt. Insofern war es eine ein bisschen andere Situation als heute. Ich glaube, es ist schwierig, das zu vergleichen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Mir ist das ein völliges Rätsel. Wieso hätte man bei Zulassung in Europa im Jahr 2000/2006 nicht Trastuzumab einsetzen können? Wir waren in Deutschland im Import ja schon mächtig

dabei. Meine erste Frage wäre somit: In welchen Ländern, in denen es nicht zugelassen war, haben Sie Ihre Studie gemacht?

Dann haben Sie gesagt, dass Sie sich sehr strikt an die Vorgaben des G-BA gehalten haben. Sie nennen immer „Taxane oder andere Tubulin-Inhibitoren“ als Vergleichsgruppe. Die zweite Frage ist: Würden Sie noch einmal dezidiert sagen, welche Wirkstoffe Sie in dieser Gruppe haben?

Herr Dr. Steinert (Eisai): Ich möchte zunächst auf die erste Frage eingehen. Bezüglich der EMBRACE-Studie war es so, dass es – in den USA war es ja 1998 erstmals zugelassen – vor allem in den osteuropäischen Regionen nicht zur Verfügung stand, das heißt a) die Therapie und b) die diagnostischen Verfahren. Grundsätzlich ist es so – darauf möchte ich noch einmal eingehen –, dass, wenn wir über Eribulin sprechen, der Rezeptor überhaupt keine Rolle spielt. Vor allem die Pharmakodynamik hat hier einen wesentlichen Anteil. Wenn wir innerhalb einer Tumorthherapie stark vorbehandelte Patientinnen haben und es bei der Erkrankung einen hohen Mutationsdruck gibt, das heißt, wenn wir einzelne Mutationen haben, haben vorgeschaltete oder nachgeschaltete Komponenten in den ganzen Signalwegen überhaupt keinen Einfluss auf die Wirksamkeit. Das heißt, es ist kein Wirksamkeitskriterium. Es war auch nicht das primäre Ziel, HER2-Positive zu behandeln. – Könnten Sie die zweite Frage noch einmal wiederholen?

Frau Dr. Grell: Sie schreiben in der Vergleichstherapie immer: Taxane oder andere Tubulin-Inhibitoren, Tubulin-Hemmer. Der Bundesausschuss hat ja Taxane als Vergleichstherapie gesetzt. Von daher stellt sich die Frage, welche Wirkstoffe außer den im ATC-Code klassifizierten Taxanen sie in dieser Gruppe eingesetzt haben.

Herr Mehlig (Eisai): Ich hoffe, ich habe die Frage richtig verstanden und beantworte sie richtig. Wir haben bei der zVT, wenn wir gegen Taxane und Anthrazykline verglichen haben, ausschließlich Taxane und Anthrazykline hineingenommen. Der Hinweis auf die Tubulin-aktiven Präparate ist, glaube ich, ein Verweis auf das, was wir zum Wirkmechanismus von Eribulin in Modul 2 niedergelegt haben. In der zVT sind es zum einen Capecitabin, Vinorelbin für diejenigen Patienten, die nicht mehr für eine Taxan- und Anthrazyklin-Therapie infrage kommen. Taxane und Anthrazykline sind nur in der Studie 305, in der Ihnen aus dem ersten Verfahren bekannten EMBRACE-Studie, vorhanden. Dort haben wir die Subpopulation der Patientinnen herausgenommen, die für Taxane und andere Anthrazykline vorgesehen waren und entweder auf solche Präparate, also nur Taxane und Anthrazykline, randomisiert wurden oder aber auf Eribulin.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Grell?

Frau Dr. Grell: Sie hatten das schon in der ersten Anhörung gesagt. Wir konnten dann Patienten identifizieren, die Ixabepilon, was ja in Europe abgelehnt wurde, bekommen hatten. Sie schreiben nicht: Taxane. Sie schreiben durchgängig „Taxane oder andere Tubulin-Inhibitoren“ in die Auswertung hinein. Also haben Sie da ja noch etwas anderes als Taxane drin.

Herr Mehlig (Eisai): Ich muss tatsächlich sagen, dass ich im Moment nicht weiß, auf welche Auswertung Sie das beziehen. Wir haben bei der zVT diejenigen Präparate aus der 305-Studie, die zu den Gruppen der Taxane und der Anthrazykline gehören, hineingenommen. Ich erinnere mich noch gut, dass Sie bei der ersten Anhörung die Frage gestellt haben, was mit Ixabepilon ist. Wenn ich die Antwort von Herrn Dr. Hübschen noch richtig erinnere, war das einem relativ pragmatischen Vorgehen bei dem Zusammenschreiben der Studienpublikation geschuldet, dass da Ixabepilon, ich glaube, nur mit zwei oder drei Patienten in dieser Studie war und für dieses Präparat zumindest zu der damaligen

Zeit kein eigener ATC-Code vorlag. Ixabepilon ist ja in Europa gar nicht eingeführt und gar nicht zugelassen. Daher wurde es dort den Taxanen und Anthrazyklinen zugeordnet. Aber mehr kann ich zu dem Punkt jetzt nicht sagen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Steinert als Ergänzung.

Herr Dr. Steinert (Eisai): Ich kann die Frage aufklären. In der EMBRACE-Studie waren in der Taxan-Gruppe im Einzelnen Paclitaxel, Docetaxel und Nab-Paclitaxel, aber das war, wie gesagt, nur bei ein oder zwei Patienten Ixabepilon. Die Anthrazykline schlossen Doxorubicin, liposomales Doxorubicin und Mitoxantron ein.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Vöcking hat noch eine Nachfrage zu dem, was Herr Wörmann eben gesagt hat. Dann gehen wir weiter mit Herrn Rasch.

Herr Dr. Vöcking: Ich habe noch eine Frage an Sie, Herr Professor Wörmann. Ist diese Therapiekaskade, die Sie geschildert haben, Eribulin praktisch ganz am Ende, so in den Leitlinien abgebildet oder noch nicht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nicht publiziert, wenn das Ihre Frage ist. Es gibt ja die Aktualisierung. Wir sind ja bei der Fachgesellschaft gerade dabei; das ist gerade im Konsensverfahren: Im Zuge der Konsenskonferenz sozusagen dauert es vier bis sechs Monate, bis alle zugestimmt haben. Insofern werden Sie es nicht publiziert finden, aber das ist das, was jetzt bei uns im Konsens verabschiedet worden ist. – Ich kann es Ihnen leise zuschicken, aber es wird erst Anfang Januar publiziert werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch, dann Herr Bartmann und dann Herr Völgyi.

Herr Dr. Rasch (vfa): Einen Schritt zurück, noch einmal HER2-Positive, und ganz kurz zu der Unterteilung, die hier kritisiert wurde. Es handelt sich hier auch nach unserer Auffassung um eine formale Aufteilung, die für die Versorgungsrelevanz und auch aus der Herleitung der zVT in dem Sinne vielleicht weniger konform erscheint.

Letztlich muss man sich auch die Frage stellen: Das IQWiG hinterfragt – berechtigterweise natürlich – auch die Übertragbarkeit. Da gibt es aber unterschiedliche Ansätze, wie man das handhaben kann. Nach dem Ansatz vom IQWiG ist hier die Übertragbarkeit nach eigener Auffassung nicht belegt. Deswegen wird hier mehr oder weniger formal kein Zusatznutzen festgestellt. Es gibt aber auch im Rahmen der evidenzbasierten Medizin durchaus andere Ansätze, wie zum Beispiel den GRADE-Ansatz, den die Cochrane-Corporation anwendet, nämlich dass man die Übertragbarkeit im Sinne einer Indirektheit der Evidenz durchaus kritisch diskutiert, im Rahmen dieser kritischen Diskussion eventuell zu einer Abstufung in der Aussagekraft kommt und erst dann das Ganze einschätzt und zu einer Erkenntnis gelangt, aber nicht formal ablehnt, nur weil sozusagen das Ausgeschöpftsein einer Therapie nicht ganz klar belegt worden ist. Ich glaube, die Übertragbarkeit wurde im Rahmen der Anhörung auch ganz klar beantwortet.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Herr Bartmann, bitte.

Herr Dr. Bartmann: Mich interessiert in dem Zusammenhang auch noch einmal bei der Unterteilung: Sie haben – die Frage richtet sich an den Unternehmer – angegeben, dass die HER2-spezifische Behandlung in den Studien weder angezeigt war noch hier spezifische Therapien durchgeführt wur-

den. Warum stellen Sie die Daten in der Fachinformation dar, also den Status dezidiert für beide Studien? Warum haben Sie das gemacht?

Frau Dr. Schmitz (Eisai): Könnten Sie noch einmal spezifizieren, welchen Passus Sie in der Fachinformation meinen, dass der Status spezifiziert ist?

Herr Dr. Bartmann: Ja, auf Seite 6 sind in einer Darstellung jeweils für beide Studien die Wirksamkeitsparameter für den Endpunkt „Überlebensdauer“ angegeben; und da wird differenziert nach HER2-positiv und HER2-negativ.

Frau Dr. Schmitz (Eisai): Das wurde ja in den Studien, soweit möglich, gemessen, und es wurde dann auch für diese Patientenpopulationen getrennt ausgewertet. Deshalb ist es auch so in die Fachinformation eingegangen, für beide Gruppen

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Herr Dr. Bartmann, oder sollen wir noch einmal nachschieben?

Herr Dr. Bartmann: Das beantwortet es erst einmal, aber trotzdem bleiben natürlich noch Fragen. Inwieweit die Behauptung, dass dieser Status für die Bewertung hier auch im Verfahren relevant ist, ist aus meiner Sicht noch nicht ganz ausdiskutiert worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Mehlig.

Herr Mehlig (Eisai): Ich darf versuchen, das aufzugreifen, und nehme vielleicht auch noch ein paar andere Punkte aus der bisher gelaufenen Diskussion auf.

Zunächst einmal: Die getrennte Darstellung nach HER2-Status ist auch in die Fachinformationen übernommen worden. Wichtig ist, zu sehen, dass die EMA aufgrund der differenziert vorgelegten Daten aus den beiden Studien eben keine Notwendigkeit sah und es auch nicht vorgesehen hat, im Anwendungsgebiet eine Trennung nach HER2-positiven und HER2-negativen Patienten vorzunehmen. Das liegt auch daran, dass die Daten, getrennt nach HER2-Status, im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgestellt wurden, sowohl für Overall Survival als auch für PFS, und dass die EMA nach Sichtung der Daten, die sehr aufwendig war, weil sie dann – was eher unüblich bei der EMA ist – auch in gepolten Daten dargestellt wurden, zu der Auffassung kam, dass die Unterschiede es nicht rechtfertigen, nach HER2-Status zu unterscheiden. Wenn Sie die Daten – ich habe die Fachinformation nicht im Kopf – beim PFS ansehen, dann werden Sie kaum Unterschiede bezogen auf die 301-Studie zwischen Eribulin und Capecitabin beim PFS sehen; Sie werden die Unterschiede eher beim Overall Survival erkennen. Aber letztendlich sah die EMA es nicht als nützlich und notwendig an, eine Unterteilung nach HER2-Status zu machen.

Ich möchte noch einmal auf das zurückgehen, was Frau Dr. Grell vorhin gesagt hat: Sie haben natürlich recht – das haben wir auch so in unserem Dossier geschrieben; das ist vorhin vielleicht etwas missverständlich gewesen –: Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden, konnten sehr wohl und haben auch Trastuzumab erhalten. Trastuzumab war 2006 auch in einer ganzen Reihe von Ländern, in denen die Studien durchgeführt wurden, vorhanden und wurde auch eingesetzt. Das haben wir im Dossier auch diskutiert. Im Dossier haben wir, wenn ich die Zahlen richtig im Kopf habe, sagen können, dass von den HER2-positiven Patienten, die als solche bestimmt wurden, zwischen 59 und 100 Prozent in der Vortherapie Trastuzumab hatten. Wir können – wir haben auch nie etwas anderes gesagt – nicht weitergehen und daraus mit Bestimmtheit ableiten, dass nicht noch bei einzelnen Patienten weiterhin eine HER2-positiv-gerichtete Therapie geeignet gewesen wäre. Da aber die Studien,

sowohl die EMBRACE-Studie als auch die 301-Studie, Monotherapiestudien waren, zumeist Chemotherapeutika, gehen wir davon aus, wie es auch der G-BA festgestellt hat, dass für den Arzt, der eine Patientin in die Studien hereingenommen hat, damit dann auch die Indikation für eine HER2-gerichtete Therapie gegeben war. Auch da sollten bitte hoffentlich keine Missverständnisse von uns verursacht worden sein: Wenn Patientinnen für eine HER2-gerichtete Therapie infrage kommen, dann ist das das, was die Patientinnen bekommen sollen. Wenn diese Therapien ausgeschöpft sind, dann ist, wie es auch der G-BA festgestellt hat, eine Therapie mit Eribulin möglich und sinnvoll.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage zu dieser Klarstellung, die offensichtlich keine Klarstellung war, von Frau Grell. – Bitte schön.

Frau Dr. Grell: Ich habe mir sehr genau angeschaut, wie Sie die Studie 301 extrahiert haben, und Sie schreiben da:

Hormonelle Therapien und biologische Therapien wurden eine bzw. zwei Woche(n) vor Studienbeginn abgebrochen.

Das heißt, ich gehe davon aus, dass man diese Patienten hätte weiterführen können. Das, was Sie selber zu der Studie extrahiert haben, widerspricht ja gerade Ihrer Aussage.

Herr Mehlig (Eisai): Wir haben eben von den Anti-HER2-gerichteten Therapien gesprochen. Jetzt ist, wenn ich Ihre Ausführungen richtig verstehe, die Frage, welche Patientinnen in die Studie 301 aufgenommen werden konnten. Das waren die, die, wenn sie in die Studie aufgenommen wurden, keine anderen Therapien mehr haben konnten. Solche haben sie aus Sicht des Arztes sicherlich auch nicht mehr bekommen sollen oder können; denn ich kann mir nicht vorstellen, dass ein Arzt eine nützliche und für die Patientin geeignete Therapie abbricht, um sie dann in eine Studie zu überführen.

Die Frage, die wir vorher behandelt haben, war die Frage: Waren Anti-HER2-Therapien zu der Zeit verfügbar, als die Studien gemacht wurden? Die Antwort ist: Ja, in begrenztem Maße und nicht in allen Ländern, in denen die Studien durchgeführt wurden. Dort, wo sie durchgeführt wurden, haben wir im Dossier dargelegt, welche der HER2-positiv identifizierten Patientinnen Trastuzumab in der Vortherapie bekommen haben. Das ist das, was wir noch an Informationen zeigen konnten. Wir können offensichtlich nicht ins Jahr 2006 zurückgehen und können nicht für die Patientinnen, bei denen das nicht klar ist, versuchen nachzuvollziehen, ob sie denn noch für eine HER2-gerichtete Therapie geeignet gewesen wären. Das geht offensichtlich nicht. Aber wir sind deswegen im Dossier auch der Festlegung des G-BA gefolgt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Ich wollte noch einmal kurz auf diese Übertragbarkeitssache eingehen, auf das, was Herr Schwenke und auch Herr Rasch eben gesagt haben. Es ist tatsächlich eine Frage der Übertragbarkeit. Wenn ich das richtig verstanden habe, dann geht es darum: Sind die Daten zu den HER2-positiven Patienten auf jetzige HER2-positive Patienten übertragbar? Das ist aber, glaube ich, nicht die komplette Frage, sondern die Frage ist eigentlich: Sind die Daten der Patientinnen in den Studien Anfang 2006 – wie gesagt, einerseits begrenzter Zugang zu den Anti-HER2-Therapien, weil es keine anderen gab, zum Teil aber auch, weil sie einfach gar nicht in den Ländern verfügbar waren – angesichts der Situation heute, wo viel mehr Anti-HER2-Therapien zur Verfügung stehen und der Stellenwert der Anti-HER2-Therapie ein ganz anderer ist, übertragbar auf Patientinnen, die HER2-positiv sind und für die alle diese Optionen ausgeschöpft sind. Das ist die Frage, die man sich stellen muss. Das hat nichts mit formalen Gründen für den Ausschluss zu tun, sondern damit, dass

sich die Welt in dieser Hinsicht geändert hat und dass wir inhaltlich ziemlich weit voneinander weg sind. Das ist eigentlich der Grund dafür gewesen.

Herr Dr. Steinert (Eisai): Ich möchte gerne verschiedene Aspekte aufgreifen, aber auf den letzten Punkt als Erstes eingehen. Wir haben nicht den Anspruch – – für eine Patientin, die als HER2-positiv klassifiziert ist, sollen alle zielgerichteten Therapien ausgeschöpft werden, unabhängig davon, ob eine Studie 2006 lief oder zum heutigen Zeitpunkt, und erst an dem Punkt, an dem alle zielgerichteten Therapien ausgeschöpft sind, ist Eribulin eine weitere Therapiemöglichkeit im Therapiealgorithmus und im Entscheidungsprozess eines jeden Arztes, der eine entsprechende Patientin, die einem Progress unterliegt, dafür auswählen kann. Es obliegt dem Arzt, ob er sich für Eribulin entscheidet oder nicht. Nichts anderes wollen wir hier anmerken.

Ich möchte noch einen anderen Punkt aufgreifen, nämlich zur Fachinformation. In der Fachinformation werden natürlich ganz transparent die Daten der klinischen Studie dargestellt, wo auch nach HER2-Status stratifiziert wurde. Aber noch einmal: In der Versorgungsrealität wird für eine Patientin, die HER2-positiv ist und für die es noch Optionen für eine zielgerichtete Therapie gibt, erst das ganze Setting an Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft. Erst an dem Punkt, wo ein erneuter Progress stattfindet – das sehen ja auch die Leitlinien vor, dass hier nicht zusätzlich noch einmal nach HER2-negativ und HER2-positiv unterteilt wird –, ist Eribulin eine zusätzliche Option im nachfolgenden Therapiealgorithmus.

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Vielleicht darf ich noch ein bisschen ergänzen. Wir müssen uns auch noch Augen führen, über wie viele Patienten in den Studien wir denn sprechen. Wenn wir die 301 und die 305, also die EMBRACE, zusammennehmen, haben wir insgesamt 15 Prozent Patientinnen mit HER2-positiv-Status. Von einigen dieser Patientinnen wissen wir, dass sie Trastuzumab vorher bekommen haben. Bei einigen Patientinnen wissen wir es nicht. Das heißt, es sind auf jeden Fall weniger als 15 Prozent der Patientinnen, wo die Frage ist, ob die Ergebnisse dieser Patientinnen, für die eine Anti-HER2-gerichtete Therapie heutzutage angezeigt wäre und die damals eben stattdessen, weil es nicht verfügbar war, Eribulin bzw. Capecitabin oder die andere zVT bekommen haben – – Im Endeffekt sprechen wir also über vielleicht, grob geschätzt, 10 Prozent der Gesamtstudienpopulation, für die wir die Frage aufwerfen: Können die Daten auf die Zielpopulation übertragen werden?

Man kann auch ganz klar sagen, was wir nicht haben: Wir haben keine Daten, wie explizit genau für die Patientinnen, die nicht mehr für eine Anti-HER2-gerichtete Therapie angezeigt sind, die Wirksamkeit und die Verträglichkeit ist, weil diese Gruppe einfach viel zu klein ist. Auf der anderen Seite haben wir aber eine aktive Kontrolle. Wir haben eine Stratifizierung nach HER2-Status, das heißt, wir können davon ausgehen, dass wir hier eine Balance in den Subgruppen haben. Wir haben also für die Patientinnen, die noch angezeigt gewesen wären, die es aber nicht bekommen haben, weil es nicht zur Verfügung stand, die Balance, um die Wirksamkeit und die Verträglichkeit gegeneinander aufzuwiegen. Wir haben nur zu wenige Daten, um dann wirklich auch Aussagen zu treffen. Zugleich haben wir auch balanciert Daten für die Patientinnen, für die es offensichtlich nicht mehr angezeigt war, weil sie vorher schon eine Anti-HER2-gerichtete Therapie bekommen haben, und da eben auch stratifiziert, das heißt balanciert zwischen dem Verum und der aktiven Kontrollgruppe. Man kann also insgesamt davon ausgehen, dass die Abschätzung der Wirksamkeit und die Abschätzung der Nebenwirkungen adäquat sind, um wirklich beurteilen zu können, wie Eribulin gegenüber der zVT aussieht, unabhängig vom HER2-Status.

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

Frau Dr. Müller: Ich wollte zu einem anderen Thema übergehen. Da ist aber noch eine Wortmeldung, sodass ich nicht weiß, ob das hier so weit zu Ende diskutiert ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich glaube zwar, es ist rauf und runterdiskutiert. – Aber dann Herr Ermisch noch.

Herr Dr. Ermisch: Ich habe doch noch eine Frage zu dem Thema. Ich sehe, zumindest wenn ich die Einschlusskriterien betrachte, einen Unterschied zwischen der 301- und der 305-Studie. Bei der 301-Studie ist ausdrücklich festgehalten, dass die Patientinnen, die HER2-positiv sind, parallel Trastuzumab bekommen können, sofern es verfügbar ist. Das heißt, das sind jetzt eindeutig Patientinnen, bei denen die HER2-gerichtete Therapie nicht ausgeschöpft war, oder irre ich mich da jetzt?

Herr Dr. Steinert (Eisai): Bei der 301 war es ja ein Head-to-Head-Vergleich zwischen Eribulin und Capecitabin. Das heißt, dass für die Patienten, die prüfplankonform waren und eingeschlossen werden konnten, die Entscheidung war, ob in Eribulin oder Capecitabin randomisiert wird. In dem Fall sprechen wir, wie gesagt, über etwa 10 Prozent. Dazu muss man sagen: Beide Studien wurden damals etwa zum gleichen Zeitpunkt initiiert. Hier haben wir wieder die gleiche Problematik, dass es in bestimmten Regionen dieser Welt nicht zugelassen war und die Diagnostik und die Therapieoption nicht gegeben waren. Das heißt, wir sprechen hier im Grunde über 80 Prozent bzw. eben nur über 10 Prozent, in welchem besonderen Fall es nicht gegeben war, mit Trastuzumab zu behandeln.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Ermisch? – Keine, okay. Dann Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte jetzt noch auf den zweiten Punkt, der relevant ist, kommen. Ich rede jetzt nur von der Gruppe, die nicht mehr für eine Anthrazyklin-/Taxan-Standardtherapie infrage kommt, bei der aber dieser deutliche Überlebensvorteil in zwei Studien gezeigt wurde. Nun ist ja die relevante Frage: Muss man sozusagen in der Saldierung gewisse Abstriche machen, weil man Nachteile sieht? Sie hatten das ja auch in Ihrer Stellungnahme adressiert, und es wurde auch von der DGHO adressiert, inwiefern diese Nachteile bei den schweren unerwünschten Ereignissen, CTCAE Grad 3 und 4, hier zu solch einer Saldierung führen müssten. Können Sie vielleicht noch einmal darauf eingehen? Sie hatten ja schon etwas zu den verschiedenen Versionen der CTCAE unter Berücksichtigung der Neutropenien gesagt; das hat sich ja geändert. Auch wir sehen es ja im Prinzip so, dass Laborparameter per se, ohne dass irgendwelche Konsequenzen daraus folgen, nur begrenzt berücksichtigt werden. Da hat sich auch etwas geändert. Ich kenne das noch so, dass das klinisch relevant ist, was diagnostische oder therapeutische Konsequenzen hat. Nun könnten Neutropenien ja Konsequenzen haben, also sie können dazu führen, dass man eine verstärkte Überwachung, verstärkte Diagnose macht oder dass man, wie schon angesprochen wurde, granulozyten-stimulierende Faktoren geben muss. Würden Sie bitte etwas dazu sagen, ob Sie da irgendwie differenziert haben?

Zweitens. Ich finde auch interessant, dass wir bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, die ja ein einheitliches Kriterium quer über alle Diagnosen haben im Unterschied zu den schweren unerwünschten Ereignissen nach CTCAE – dort geht es ja nach Diagnose; das ist nicht immer hundertprozentig vergleichbar –, keinen Unterschied sehen und in dieser Gruppe, soweit ich das verstanden habe, auch nicht bei den Abbrüchen wegen UE. Könnten Sie ausführen, ob Sie darüber nachgedacht haben, woran das liegen könnte? Eigentlich würde man ja erwarten, dass man in allen UE-Kategorien etwas sieht.

Herr Mehlig (Eisai): Ich fange kurz an und gebe dann nach Kompetenz gestaffelt nach links weiter. Frau Müller, vielen Dank, dass Sie angesprochen haben, wie sich die Ergebnisse zu den schwerwie-

genden unerwünschten Ereignissen im Dossier darstellen. Es ist in der Tat so, dass es dort keine Unterschiede zwischen Eribulin und den zVT bei den CTCAE Grad 3 und 4 gibt. Das haben Sie ja gesehen; das war auch ganz offensichtlich. Das, was Herr Wörmann, Gott sei Dank, eingangs gesagt hat, ist nicht abgesprochen. Es ist nicht unbedingt das, was wir vorausgesetzt haben, als wir die CTCAE-Grad-3-und-4-Auswertung gemacht haben. Wir haben Folgendes gemacht: Wir haben die febrilen Neutropenien – das ist ganz wichtig – in den CTCAE-Grad-3-und-4-Auswertungen belassen. Die symptomatische Neutropenie, die zwingend Konsequenzen hat und auch ohne jeden Zweifel patientenrelevant ist, haben wir also in den Auswertungen gelassen.

Wir haben die Neutropenien als Laborwertparameter, was zunächst einmal einen Abfall der neutrophilen Granulozyten bedeutet, aus den Analysen herausgenommen. Ich möchte dazu sagen, dass Symptome in den klinischen Studien separat erfasst werden. Wenn Neutropenie als Laborwertparameter gleichzeitig zu Symptomen geführt hat, werden diese Symptome in den klinischen Studien selbstverständlich erfasst und sind auch in den anderen Auswertungen enthalten.

Nur dass es ganz klar ist: Die febrilen Neutropenien sind in all unseren Auswertungen belassen, und wir haben beide Auswertungen, CTCAE Grad 3 und 4, vorgelegt, zum einen die, auf die sich das IQWiG bezogen hat, als es gesagt hat: Dem pharmazeutischen Unternehmer wird nicht gefolgt. Und wir haben die CTCAE Grad 3 und 4 vollständig inklusive der Neutropenien zurate gezogen. Diese haben wir im Dossier genauso berichtet, wie wir auch die Neutropenien einzeln als Symptom berichtet haben und die febrilen Neutropenien einzeln berichtet haben.

Es kommt mir noch einmal darauf an, klarzustellen, dass wir mit höchster Transparenz versucht haben, dieses Dossier zu bauen, und dass wir, da wir diese Diskussion auch erwartet haben, die Daten zu den Symptomen und auch zu der Kategorie CTCAE Grad 3 und 4 transparent für alle nachvollziehbar in das Dossier eingebaut haben. – Jetzt gebe ich an die Kollegin weiter.

Frau Dr. Schmitz (Eisai): Ich habe noch ein paar Ergänzungen zu den Ausführungen von Herrn Mehlig, der das natürlich schon sehr umfassend beantwortet hat. Ich denke, dass die neue Einteilung in der CTCAE-Kategorisierung auch einen Hinweis darauf gibt, dass man das so sehen kann, wie wir es ausgewertet haben, nämlich dass eine Neutropenie, auch wenn sie formal wegen des Ausmaßes in Grad 3 und 4 eingeordnet wird, aufgrund fehlender klinischer Symptomatik und aufgrund der guten Beherrschbarkeit durch Maßnahmen und durch Überwachung auch in diesem Grad als nicht unbedingt patientenrelevant in dem Stadium zu werten ist. Die Kategorisierung ist ja aus der System Organ Class herausgenommen worden in einen reinen Untersuchungsparameter, was wir als einen Hinweis sehen, dass unsere Einteilung von anderen auch so gesehen wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Professor Wörmann. Herr Wörmann, Sie hatten sich ja eben schon zu den Neutropenien geäußert, vielleicht jetzt auch noch einmal insgesamt bezogen auf Ihre Stellungnahme: Sie hatten ja eben gesagt, dass für Sie in der Population b das hier zur Bewertung anstehende Präparat mit Blick auf die Nebenwirkungsprofile nicht das Mittel der Wahl wäre. In der Stellungnahme sagen Sie jetzt in Abweichung von dem, was das IQWiG sagt: Insgesamt betrachten Sie die Nebenwirkungen als relevant, insbesondere Asthenie und Fatigue können für die Patientinnen belastend sein. Meine Frage ist: Bezieht sich das auf die Gruppe a?

Dann sagten Sie, Sie sehen die Nebenwirkungen, aber insgesamt sind die Nebenwirkungen auch durch Dosisanpassung etc. pp. aber gut beherrschbar. Da ist Folgendes von Interesse: Das IQWiG stuft ja den Zusatznutzen in der Gruppe a wegen der Nebenwirkungen herab und sagt zu der Gruppe b, dass es insgesamt belastender ist, sodass man vor diesem Hintergrund hier mit Blick auf die zVT von einem geringeren Nutzen auszugehen habe. Ich würde mich da gern rückversichern. So be-

werte ich auch die Aussage, die Sie eben getroffen haben, als Sie gesagt haben, für die Patientengruppe b kommt eigentlich diese Therapie als Mittel der Wahl für Sie zunächst nicht in Betracht. Vielleicht können Sie das an dieser Stelle auch mit Blick auf Ihre Stellungnahme zusammenfassend darstellen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Ganz kurz noch einmal zu Frau Müller. Ja, ich glaube, diese Saldierung von Nebenwirkungen ist ganz kritisch. Sie haben es ja auch gesagt: Es geht uns nicht um Laborparameter, sondern es geht darum, was bei einem Patienten klinisch ankommt. Da würden wir trotzdem eine andere Meinung haben, was Neutropenie angeht. Es sind immerhin 45 Prozent Grad 3 und 4; da sind Grad 2 und 1 nicht drin. Das heißt, die Neutropenie ist eigentlich die Regel und nicht die Ausnahme bei diesen Patienten. Wenn ein Patient zum Beispiel extra Injektionen mit G-CSF bekommen muss oder allein nur Blutkontrollen machen muss, dann ist das patientenrelevant, auch wenn der Patient kein hohes Fieber hat. Natürlich ist febrile Neutropenie noch schlimmer, weil er dann im Zweifelsfall ins Krankenhaus muss und ein paar Tage hospitalisiert wird. Das ist dann noch eine Steigerung der Belastung. Dass das nicht patientenrelevant ist, würde ich nicht unterschreiben. Insofern sehe ich das so.

Ich kann aber nicht leugnen: Wenn eine Patientin unter Capecitabin eine schwere Nebenwirkung hat und nicht mehr von der Toilette herunterkommt, egal ob das Grad 2 oder Grad 3 ist, dann ist das auch unangenehm für die Patientin. Insofern können auch im Vergleichsarm Nebenwirkungen da sein, die für die Patientin sehr belastend sind. Wenn bei der Saldierung am Ende plus/minus 0 herauskommt, können Sie fragen und gegeneinander abwägen: Ist für die einen die Diarrhoe schlimmer und für die anderen, dass sie zum Arzt müssen? – Aber so funktioniert es eben leider nicht mit dieser Saldierung. Deswegen muss man das, glaube ich, im Einzelfall betrachten. Es wundert mich nicht, dass es am Ende gleich ist, aber letztlich vergleichen wir Äpfel mit Birnen, was die Belastbarkeit der Patienten angeht.

Jetzt zum Einfluss auf die Gesamtbewertung: Die Gruppe, bei denen wir die Behandlung mit Eribulin empfehlen, sind die Patientinnen, die mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt sind oder aus guten Gründen, zum Beispiel Herzbelastung, Anthrazykline nicht bekommen können. Für sie ist Eribulin richtig Chemotherapie. Es ist nicht gezielte Therapie, es ist kein Antikörper, es ist richtig Chemotherapie. Es ist eine belastende Therapie. Das muss berücksichtigt werden. Trotzdem ist das ein hochwirksames Präparat. Deswegen ist es so gut akzeptiert worden. Aber es ist nicht leichtzureden. Es ist nichts, was man mit der linken Hand macht. Wir halten es für eindeutig wirksam, aber eben auch mit Nebenwirkungen belastet. Das muss in den Gesamtnutzen sicher mit eingerechnet werden. Deswegen: Anthrazykline und Taxane haben auch Nebenwirkungen. Da es entsprechende Studien dazu nicht gibt, haben wir gesagt: Wir reduzieren das auf die Gruppe der Patienten, die mit Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt sind oder bei denen es kontraindiziert ist. Davon würde ich auch nach der heutigen Anhörung nicht abweichen.

Vielleicht noch eine kurze Anmerkung zum Punkt Anti-HER2. Ja, es ist wichtig, darüber zu diskutieren, aber es ist trotzdem eine kleine Gruppe der Patienten. Da der HER2-Status weder prädiktiv noch prognostisch für die Gruppe relevant ist, halten wir es eben nicht für im Zentrum der Diskussion stehend.

Ganz kurz auch noch zu Frau Grell. Da war ja die Frage nach Aromatasehemmern. In den Studien waren Hormontherapie und Anti-HER2-Therapie vor Beginn der Therapie abgesetzt worden. Das muss auch so sein. Wenn eine Patientin progredient ist unter antihormoneller Therapie, unter einer Anti-HER2-Therapie, dann muss das vor Eribulin abgesetzt werden. Genauso, wie es damals in den Studien stand, würden wir auch heute vorgehen. Eine progrediente Patientin unter antihormoneller

Therapie oder unter Anti-HER2-Therapie wird heute nicht mit demselben Medikament weiterbehandelt werden, auch weil wir mit der Kombination noch mehr Nebenwirkungen einkaufen, die wir nicht beherrschen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Müller, bitte.

Herr Müller: Ich möchte noch ein bisschen bohren, vielleicht kann ich noch ein bisschen herauskitzeln. Sie haben jetzt erst einmal nur gesagt, dass Sie die Indikation in der Gruppe a sehen. Aber es geht ja um Zusatznutzen, und wir haben eine direkte Vergleichsstudie mit einer Substanz, die ja auch etabliert ist, Capecitabin. Können Sie vielleicht noch einmal Ihre Einschätzung dazu sagen, wie Sie den Vergleich zu Capecitabin in der Praxis, in der Versorgung oder vielleicht auch aus Evidenzsicht sehen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde heute eindeutig Eribulin vorziehen. Es gibt eine Überlebenszeitverlängerung. Da ich bei Capecitabin aufgrund der Nebenwirkungen auch eine deutliche Belastung der Patienten sehe, würde ich Eribulin an die erste Stelle setzen und Capecitabin nachrückend dazu. Jetzt sage ich das ganz vorsichtig. Wenn eine Patientin mit einer Neutropenie ankommt, fange ich damit nicht an. Aber das sind vorbehandelte Patienten. Wir haben ein heterogenes Kollektiv. Wir können nicht von einer homogenen Gruppe ausgehen. Aber grundsätzlich würde ich das mit Überlebenszeitvorteil vorziehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Fragen? – Ja.

Frau van Bömmel-Wegmann: Ich habe eine Frage zum Endpunkt „Schmerz“ und zum VAS-Score. Das IQWiG schreibt in der Nutzenbewertung, dass dazu keine auswertbaren Daten vorliegen. Sie schreiben in der Stellungnahme, dass Daten in Modul 4 vorhanden sind. Ich habe diese leider nicht gefunden. Könnten Sie noch einmal darauf eingehen, um welchen Score genau es sich da handelt, den Sie in Modul 4 darstellen?

Anschließend eine Frage zum EPAR, in dem beschrieben wird, dass zumindest in der 301-Studie der Analgetika-Verbrauch im Eribulin-Arm höher ist. Was wäre aus Ihrer Sicht da der Einfluss auf den Endpunkt?

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Ich kann zum ersten Punkt etwas sagen. Der Schmerz findet sich bei der Morbidität innerhalb des Lebensqualitätsfragebogens. Dort wird der Schmerz anhand einer Visual Analogue Scale analysiert. Die Daten haben wir auch in der Stellungnahme dargestellt. Also, sie sind da übertragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Zweiter Teil der Frage – das waren die Analgetika –: Wer macht das? – Herr Steinert.

Herr Dr. Steinert (Eisai): Zur Frage nach dem höheren Verbrauch der Analgetika in der 301: Wir haben beobachtet, dass, wenn es zu einer Neuropathie kommt, es vor allem eine schmerzbedingte Neuropathie ist. Das könnte der Grund für den erhöhten Analgetika-Einsatz sein, der aber nicht maßgeblich höher ist als in der Vergleichsgruppe.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das die Frage? – Ja. Weitere Fragen? – Herr Steinert, bitte. Dann noch einmal Herr Dr. Bartmann.

Herr Dr. Steinert (Eisai): Ich hätte noch eine Frage an Herrn Professor Wörmann. Wie sehen Sie denn die Neutropenieraten in der Fragestellung B, also im Vergleich zu den Anthrazyklinen/Taxanen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ich verstehe die Absicht der Frage.

(Heiterkeit)

Anthrazykline machen auch Neutropenie, und Taxane machen weniger Neutropenie, Docetaxel vielleicht ein bisschen mehr, aber vor allem haben Sie die Polyneuropathie als Nebenwirkung.

Ja, das sind auch nebenwirkungsbelastete Medikamente. Da wir keine Daten „Eribulin gegen Anthrazykline“ bei Patienten, die das noch bekommen können, haben, würden wir konservativ sein und erst einmal das einsetzen, was wir kennen. Das wären die Anthrazykline. Ob das jetzt besser ist, weiß ich nicht, aber wir kennen es besser. Dazu haben wir zumindest alte Daten. Bei den Taxanen würde ich es genauso sagen.

Wenn die neue Studie von Ihnen kommt, in der Sie Anthrazykline gegen Eribulin verglichen haben, und dann Eribulin besser ist, dann ändere ich natürlich meine Meinung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Inaussichtstellung bei Vorliegen anderer Daten; aber das ist eigentlich klar, ist ja logisch. – Jetzt haben wir noch Herrn Dr. Bartmann.

Herr Dr. Bartmann: Eben kam eine Frage zum EPAR, dazu habe auch ich eine Frage. Es geht um die Basic Characteristics. Wir hatten heute schon einmal eine ähnliche Frage, wo es auch um eine Imbalance ging. Im EPAR wird dezidiert darauf hingewiesen, dass es in der Capecitabin-Gruppe 5 Prozent mehr Patienten mit Lebermetastasierung gibt. Wir gehen davon aus, dass es so beantwortet wird, dass es sich um eine zufällige Imbalance handelt. Trotzdem aber in erster Linie eine Frage an Herrn Professor Wörmann, der ja auch in Anbetracht der IQWiG-Bewertung darauf hingewiesen hat, dass es eben weniger auf die Zahl der Metastasierungen als auf die Lokalisierung entsprechender Herde ankommt: Inwieweit könnte das auch das ursprüngliche Ergebnis in gewisser Weise mit zustande gebracht haben?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kenne keine eigenen Daten, bei denen speziell nach der Lebermetastasierung geschaut wurde. Das kann ich leider nicht beantworten. Ich verstehe, dass Sie fragen, ob dahinter eine Imbalance steckt, die biologisch potenziell das Ergebnis beeinflusst hat. Ich kenne keine nachträglichen Auswertungen, die ganz konkret speziell nur bei Patienten mit Lebermetastasen geguckt haben, ob die unter Eribulin oder anderen Präparaten anders verlaufen sind. Die Frage kann ich leider nicht besser beantworten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke, bitte.

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Nur noch kurz zur Wiederholung, das hatten wir heute schon einmal: In der Tat gehen wir davon aus, dass es eine zufällige Imbalance ist, weil wir hier auch wieder nicht stratifiziert haben, eben genau nach diesem Parameter. Auf der anderen Seite haben wir hier ja zwei Studien, die wir für die zVT zusammenfassen können, nämlich für die Subpopulation a, sodass der Effekt, wenn denn einer da ist, sicherlich dadurch noch einmal revidiert wird oder verringert wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Sie hatten jetzt freundlicherweise sehr versteckt darauf hingewiesen, Herr Dr. Schwenke, dass es langsam redundant wird. Deshalb frage ich noch einmal in die Runde: Gibt es weitere Fragen? Sonst würde ich die abschließende Stellungnahmerunde einläuten wollen. – Herr Mehlig, Herr Rasch.

Herr Mehlig (Eisai): Ich würde gerne das Thema UEs, also unerwünschte Ereignisse, die zum Abbruch führten, noch einmal kurz thematisieren, da ja auch eine unterschiedliche Sichtweise im IQWiG-Bericht gegenüber unseren Ausführungen in der Stellungnahme zum Ausdruck gekommen ist. Ich würde gerne auch Herrn Dr. Schwenke bitten, noch einmal aus methodischer Sicht darzustellen, warum es aus unserer Sicht keine stichhaltige Begründung dafür gibt, dass die UEs, die zum Abbruch geführt haben, als hochverzerrt gegenüber allen anderen Endpunktkategorien angesehen werden sollten, die vom IQWiG verwendet wurden. Das sehen wir nicht so. Wir haben dazu auch noch eine weitere Auswertung in die Stellungnahme hineingenommen. Ich wollte das gerne noch einmal angesprochen haben und, wenn das recht ist, gerne auch noch an Herrn Dr. Schwenke weitergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Herr Dr. Schwenke, wären Sie bereit, der Bitte von Herrn Mehlig zu entsprechen?

Herr Dr. Schwenke (Eisai): Aber sehr gerne. – In der Stellungnahme haben wir ja einmal dargelegt, wie die Schweregrade der Nebenwirkungen waren, die zum Abbruch geführt haben. In der Regel sind es eben Grade 3 und 4, das heißt schwere Nebenwirkungen, die aus unserer Sicht klar dahin deuten, dass dann entsprechend auch die Endpunktkategorie „schwerwiegend/schwer“ verwendet werden sollte. Zum anderen ist es ja auch so, dass Patienten nicht leichtfertig eine aktive Substanz abbrechen. Hier ist eben auch der große Unterschied zu anderen Verfahren, wo gegen Placebo oder Best Supportive Care verglichen wird. Eine Placebo- oder Best-Supportive-Care-Therapie bricht man sicherlich schneller und eher ab als eine wirklich aktive Therapie, die ja zu einer Lebensverlängerung führen soll. Da haben wir auch andere Beispiele. Wir haben es in der Stellungnahme benannt; ich denke, das brauchen wir hier nicht wiederholen. Letztendlich wichtig ist: Wir sehen die Endpunktkategorie wirklich als „schwerwiegend/schwer“ an.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es dazu Anmerkungen? – Herr Vervölgyi, bitte, eine Anmerkung.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Ja, ich habe eine Anmerkung zum Schweregrad. Wir haben die Einteilung „nicht schwer – schwerwiegend“ vorgenommen auf Basis der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch geführt haben. Das sind wenige – relativ gesehen –, und das waren die einzigen Angaben, die wir zum Zeitpunkt der Dossierbewertung hatten. Sie haben ja jetzt mit der Stellungnahme Zahlen für die die Patienten nachgereicht, die aufgrund schwerer unerwünschter Ereignisse abgebrochen hatten. Das war eine Information, die wir zum Zeitpunkt der Dossierbewertung natürlich nicht hatten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Am Ende der Anhörung möchten wir noch einmal zwei Punkte ansprechen.

Zum einen gehen wir davon aus, dass die Empfehlung des IQWiG zu den jeweiligen Subgruppen vom G-BA höchstwahrscheinlich nicht übernommen wird. Wir jedenfalls halten die Subgruppenklassifikation nach ethnischer Herkunft – Kaukasier/nicht Kaukasier – für nicht adäquat, weil die Subgruppe sehr klein ist und auch die Ereigniszahl sehr klein war.

Zum anderen sollte hier zum Schluss auch noch einmal ein altes Dilemma, das wir immer wieder sehen, angemerkt werden: Wenn die zVT identisch mit dem Komparator der Studie ist, sehen wir es vor dem Hintergrund der Konkretisierung der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung nach wie vor als sehr bedenklich an, hier einen geringeren Nutzen zu vergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch, für diese Anmerkung. – Dann würde ich jetzt in die finale Runde gehen. Der pU wird sicherlich noch einmal abschließend Stellung nehmen wollen. Ich gebe aber selbstverständlich medac, Herrn Wörmann oder vfa dann auch die Möglichkeit, abschließend ihre Bewertung abzugeben. Wir beginnen einmal mit dem pU. – Frau Dr. Schmitz, bitte.

Frau Dr. Schmitz (Eisai): Danke schön. – Ich denke, wir haben die auch aus unserer Sicht relevanten Punkte erwartungsgemäß ein bisschen kontrovers diskutiert.

Zur HER2-Einteilung, glaube ich, hat Herr Dr. Schwenke aus methodischer Sicht eben noch einmal gute Argumente geliefert, warum, obwohl es heute klinisch wichtig ist, die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Behandlungspopulationen gegeben ist. Ich möchte, wie schon häufiger von den Kollegen gesagt, auch noch einmal klarstellen: Wir betrachten Eribulin nur als eine Therapieoption bei Patientinnen, wenn die Anti-HER2-gerichtete Therapie gar nicht oder nicht mehr funktioniert, also nach Ausschöpfung der zielgerichteten Therapie. Ich denke, das waren die Ausführungen zu diesem Punkt.

Zur Neutropenie: Wir haben verschiedene Aspekte gesehen und haben auch diskutiert, dass die Vergleichstherapien möglicherweise andere Nebenwirkungen haben, die in ihren Auswirkungen auf die Patienten vergleichbar sind, aber eben eine andere Symptomatik haben. Ich möchte hier auch noch einmal ergänzen: Auch wenn die Zahl hoch ist, zum Beispiel die Behandlungsbedürftigkeit, was den Einsatz von G-CSF betrifft, betraf das in der EMBRACE-Studie im Vergleich zu der Gesamtzahl nur 18 Prozent. Von daher relativiert sich das möglicherweise genauso wie die klinische Symptomatik der febrilen Neutropenie.

Von daher sind wir als Team weiterhin von der Betrachtungsweise überzeugt und bleiben dabei, dass wir bei den beiden Gruppen einen Zusatznutzen sehen: bei der Subpopulation a den beträchtlichen Zusatznutzen als nachgewiesen und bei der Subpopulation b eben den beträchtlichen Zusatznutzen als Hinweis.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese abschließende Bewertung aus Ihrer Sicht. – Wünscht sonst noch jemand das Wort? – Das ist nicht der Fall. Dann kann ich diese Anhörung mit Dank für Ihre Mitwirkung und die engagierte Diskussion schließen. Wir werden das jetzt zu werten und zu bewerten haben.

Wir sehen uns beim nächsten Mal wieder, einige am Freitag, dem 19. Dezember, viele von Ihnen dann am 12./13. Januar; da haben wir neun Anhörungen. Also, wir treffen uns in Zukunft dann doch relativ häufig in unterschiedlichen Besetzungen.

Danke, dass Sie da waren und einen schönen Resttag. Wir müssen hier noch ein bisschen beraten.

Schluss der Anhörung: 13.00 Uhr