

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Netupitant/Palonosetron

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. Dezember 2015
von 12.05 Uhr bis 13.00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **RIEMSER Pharma GmbH:**

Frau Dr. Kieck
Herr Dr. Rauscher
Herr Dr. Schneider
Herr von Alvensleben

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

Frau Dr. Tschiesner
Herr Dr. Schulz

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Helsinn Healthcare SA:**

Frau Dr. Spinelli

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

Frau Prof. Dr. Jordan
Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin für die **Deutsche Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und den Arbeitskreis „Supportive Maßnahmen in der Onkologie, Rehabilitation und Sozialmedizin“ (ASORS):**

Frau Prof. Dr. Feyer

Angemeldete Teilnehmer für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI):**

Herr Dr. Heimann
Frau Marquardt

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner (nicht anwesend)

Beginn der Anhörung: 12.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur mündlichen Anhörung im frühen Nutzenbewertungsverfahren für Akynzeo® zur Prävention von Übelkeit und Erbrechen bei Chemotherapie.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. November 2015. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen: zum einen der pharmazeutische Unternehmer RIEMSER Pharma GmbH, dann die DGHO, die Deutsche Krebsgesellschaft, der BNGO, vfa, BPI, Herr Dr. Schilling als Praxisarzt für Gynäkologie und gynäkologische Onkologie, Herr Dr. Apro, MSD Sharp & Dohme und Helsinn Healthcare.

Ich begrüße heute hier zunächst Herrn Dr. Rasch – Herr Dr. Werner fehlt noch –, dann Herrn Dr. Heimann und Frau Marquardt, dann Frau Professor Jordan und Herrn Professor Wörmann von der DGHO, dann Frau Professor Feyer, dann Frau Dr. Tschiesner und Herrn Dr. Schulz von MSD, dann Frau Dr. Kieck, Herrn Dr. Rauscher, Herrn Dr. Schneider und Herrn von Alvensleben von RIEMSER sowie Frau Dr. Spinelli von Helsinn Healthcare. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Seien Sie uns alle herzlich willkommen!

Hinweis zum Verfahren: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils das Mikrofon benutzen und entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft sowie Ihren Namen nennen.

Ich möchte zunächst RIEMSER die Gelegenheit geben, kurz zu den wesentlichen Punkten der Nutzen- und Dossierbewertung des IQWiG Stellung zu nehmen. Uns interessiert hier ganz besonders die Frage, ob die im Anwendungsgebiet A, also in der Studie NETU-08-18, gewählte Studienpopulation ausschließlich als Gruppe mit stark emetogener Chemotherapie einzustufen ist. Des Weiteren interessiert uns die Patientenrelevanz von Ergebnissen, die sich nur auf den ersten Chemotherapiezyklus beziehen. Das ist aber bei weitem nicht abschließend. Sie können auch alle anderen Punkte ansprechen.

Wer von RIEMSER möchte beginnen? – Herr von Alvensleben, bitte schön.

Herr von Alvensleben (RIEMSER Pharma): Schönen guten Tag! Ich möchte kurz vorstellen: Frau Dr. Kieck ist bei uns zuständig für die Business Unit Onkologie, Herr Dr. Rauscher ist der Leiter unserer Medizin, ich selbst bin der Geschäftsführer des Unternehmens, und Herr Dr. Schneider zu meiner Linken ist der Dossierverantwortliche. Frau Dr. Spinelli von Helsinn sitzt leider hinter uns, kann aber sicher auch noch einige Fragen beantworten.

Akynzeo®, kurz NEPA, also Netupitant und Palonosetron, ist ein Kombinationstherapiepräparat, das der Patient eine Stunde vor der Chemotherapie einnimmt und das aufgrund der langen Halbwertszeiten und der guten Wirkung den Patienten über einen Chemotherapiezyklus vor Übelkeit und Erbrechen mit einer Rate von bis zu 90 Prozent schützt. Patienten leiden bei hoch emetogener Chemotherapie – hier genannt HEC – fast alle unter diesen schwerwiegenden Nebenwirkungen. Bei moderat emetogener Chemotherapie – hier genannt MEC – gibt es eine Bandbreite zwischen 30 und 70 Prozent.

Ich möchte vier Argumente aus unserer Stellungnahme aufgreifen, die uns wichtig sind und die wir gerne erläutern möchten.

Zum Ersten: Übelkeit und Erbrechen sind schwerwiegende Nebenwirkungen der Chemotherapie. So jedenfalls sehen wir das.

Der zweite Punkt – den haben Sie ja bereits aufgenommen – ist: Die Zulassung bestätigt, dass die in der Studie NETU-08-18 verwendete Kombinationschemotherapie aus einem Anthrazyklin und einem Cyclophosphamid, AC, eine MEC-Studie ist. Dazu wird Herr Schneider gleich ausführen.

Dritter Punkt: Ein Zusatznutzen bei HEC wird trotz positiver Effekte aus rein formalen Gründen abgelehnt; das verstehen wir nicht ganz.

Der vierte Punkt ist, dass Multizyklus-Ergebnisse sicherlich wichtig, aber nicht allein ausschlaggebend sind. Die Ergebnisse des ersten Zyklus haben unserer Meinung nach den höchsten Stellenwert bzw. die höchste Aussagekraft.

Vielleicht beginnen wir mit Dr. Schneider zum Thema 08-18, weil das, denke ich, auch einer der Knackpunkte für Sie ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Herr Dr. Schneider, bitte.

Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma): Vielen Dank. – Ich würde gerne den ersten Punkt, den Sie angesprochen haben, direkt aufgreifen. Die Frage, ob es sich bei der Kombination aus einem Anthrazyklin und Cyclophosphamid letztlich um ein Chemotherapieschema handelt, das ein hoch emetogenes Potenzial hat, oder ob es ein Chemotherapieschema ist, das ein moderat emetogenes Potenzial hat, ist auch für uns eine wirklich ausschlaggebende Frage in der Nutzenbewertung. Nebenbei erwähnt: Das war übrigens auch der Grund dafür, warum wir das in dem vorbereitenden Beratungsgespräch mit dem G-BA damals thematisiert hatten. Damals ist die Antwort des G-BA dazu aber noch offengeblieben. Grundsätzlich denke ich, haben wir zwei Möglichkeiten, wie wir uns einer Antwort auf diese Frage nähern können.

Die eine Möglichkeit ist, dass wir uns anschauen, was die Leitlinien dazu sagen. Ich will nicht meinem Kollegen Herrn Dr. Rauscher vorgreifen, der das gleich noch ein bisschen näher erläutern kann, aber unserer Ansicht nach ist es auch heute noch so, dass die Leitlinien in diesem Punkt durchaus heterogen sind und nicht so homogen, wie in der Dossierbewertung berichtet wurde.

Die zweite Möglichkeit ist, zu fragen: Wie geht die EMA letztlich in der Zulassung mit dieser Frage um? – Hier ist es, denke ich, klar so: Die EMA drückt mit und durch die Zulassung aus, dass sie davon ausgeht, dass die NETU-08-18-Studie eine Studie mit moderat emetogener Chemotherapie ist. Es ist natürlich so, dass auch die EMA ganz klar wahrgenommen hat, dass es dazu in der wissenschaftlichen Gemeinschaft Diskussionen gibt und dass in neueren Leitlinien durchaus dazu übergegangen wird, diese Kombination aus Anthrazyklin und Cyclophosphamid als hoch emetogen einzustufen. Dennoch geht die EMA davon aus – ich denke, das geht sehr klar aus der Diskussion im European Public Assessment Report über die klinische Wirksamkeit hervor –, dass es moderat emetogen ist. In dem Zusammenhang spricht die EMA auch davon, dass die AC-Kombination sozusagen Worst-Case-MEC ist, also die stärkste Ausprägung der moderat emetogenen Chemotherapie. Gleichzeitig – das ist zumindest mein Gefühl; ich kann es nicht genauer sagen, ich bin ja nicht bei der EMA dafür zuständig – war auch ausschlaggebend für die EMA, dass auch heute noch von sehr vielen Ärzten diese Kombination aus Anthrazyklin und Cyclophosphamid als Goldstandard für moderat emetogene Chemotherapie angesehen wird.

Der EPAR spiegelt im Endeffekt die Haltung der EMA sehr gut wider; denn an jeder Stelle, an der die Studie NETU-08-18 thematisiert wird, wird sie auch immer ganz klar als Studie mit moderat emetogener Chemotherapie bezeichnet. Genauso zieht sich das auch durch die Fachinformation. Auch dort ist die Studie unter der Überschrift „Studie mit moderat emetogener Chemotherapie“ dargestellt, übrigens als einzige Studie.

Ich denke, es ist für uns wichtig, noch einen Punkt bezüglich der Vorgaben der EMA in diesem Zusammenhang festzuhalten: Eine solche Aussage, wie sie vom IQWiG in der Dossierbewertung beschrieben wurde, nämlich dass die Zulassung von NEPA bei moderat emetogener Chemotherapie auf einer Studie mit hoch emetogener Chemotherapie beruht, findet sich in der Form definitiv weder im EPAR noch in der Fachinformation. Es gibt zwar tatsächlich eine nähere Erläuterung; die greift aber letztlich auch nur die Diskussion auf, die es halt gibt, und drückt aus, dass es neuere Leitlinien gibt, die diese Kombination anders einordnen. Aber das ist, wie ich denke, immer noch eine qualitativ unterschiedliche Aussage zu der, dass die EMA davon ausgeht, dass die Studie hoch emetogen ist.

So viel zur Zulassung. – Zu den Leitlinien kann, wie gesagt, Herr Dr. Rauscher noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Rauscher, bitte.

Herr Dr. Rauscher (RIEMSER Pharma): Ich möchte die Ausführungen von Herrn Dr. Schneider gerne um einige Punkte ergänzen, vor allem zum Thema Leitlinien. Wir haben auch bezüglich der Leitlinien ein sehr uneinheitliches Bild. Die MASCC/ESMO-Guidelines aus dem Jahr 2013 – sprich: in der aktuell gültigen Fassung – stufen diese AC-Therapie nach wie vor als moderat emetogene Chemotherapie ein. Die NCCN-Guidelines aus dem Jahr 2015 stufen zwar die AC-Therapie mittlerweile nur als hoch emetogene Chemotherapie ein, jedoch wird die Studie NETU-08-18 zur Empfehlung bei der Anwendung im Bereich moderat emetogener Chemotherapie ebenfalls herangezogen. Somit widersprechen sich die Leitlinien in diesem Punkt. Die ASCO-Guideline von 2011 stuft zwar die AC-Chemotherapie als hoch emetogen ein; jedoch ist diese Einstufung nur als Fußnote im Bereich der Tabelle vorgenommen worden.

Weiter möchte ich dazu ausführen, dass in dem Beratungsgespräch mit dem G-BA zu dieser Thematik keine Festlegung erfolgt ist, wie die AC-Chemotherapie einzuordnen ist. Man hat jedoch gemäß unserer Auffassung, dass AC eine moderat emetogene Chemotherapie ist, die Zweifachkombination aus einem 5-HT₃-Antagonisten und Dexamethason als Vergleichstherapie gewählt. Wir sind jedoch überzeugt davon – genau diesen Umstand belegt auch die Studie NETU-08-18 –, dass alle Patienten von der Dreifachkombination NEPA plus Dexamethason profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Anmerkungen vom pU? – Nein. – Dann bitte Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte direkt auf diesen Punkt eingehen. Sie haben recht, dass die Leitlinien nicht ganz einheitlich in der Frage sind, ob das jetzt eine hoch emetogene oder eine moderat emetogene Chemotherapie ist.

In Ihrer Stellungnahme haben Sie gerade gesagt, dass das insbesondere in der MASCC/ESMO-Leitlinie noch als moderat emetogene Chemotherapie angesehen wird. Dennoch muss man sagen, dass gerade auch in dieser Leitlinie steht, dass die adäquate Therapie bei dieser Chemotherapie eine Dreifachtherapie ist. Es geht, glaube ich, weniger darum, ob es eine MEC oder eine HEC ist, sondern es geht um die Frage, was die adäquate Therapie ist, die die Patienten bekommen müssen. Und da kommen wir dann zu Ihrer Studie.

In der Studie ist die Dreifachkombination NEPA plus Dexamethason verglichen worden mit Palonosetron plus Dexamethason, und zwar nur am ersten Tag. Auch bei Dexamethason wird zumindest empfohlen, dass es an den Folgetagen gegeben werden kann. Das war in Ihrer Studie ausgeschlossen. In Ihrer Studie durfte Dexamethason nur am ersten Tag gegeben werden. Sie haben in der Stellungnahme auch geschrieben, wir hätten gesagt, es wäre obligat für die Folgetage. Das haben wir in un-

serer Bewertung so nicht geschrieben, sondern, dass es für den Patienten möglich sein soll; das heißt, dem Patienten muss Dexamethason an den Folgetagen angeboten werden. Das ist in Ihrer Studie nicht passiert. Und wenn es sich um eine hoch emetogene Chemotherapie handelt, ist die Dreifachkombination sowieso Stand der Dinge. Die Frage ist also: Für was soll diese Studie Aussagen liefern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann, dann Herr Dr. Rauscher.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): In der Tat sehe ich hier jetzt eine Vermischung eines inhaltlichen Problems mit einem Definitionsproblem. Auch wir sind der Meinung, dass Frauen – das ist die Therapie hier; das sind alles Brustkrebspatientinnen gewesen –, welche die Kombination Anthrazyklin und Cyclophosphamid bekommen, ein hohes Risiko für Übelkeit haben. Einmal ist es bedingt durch die Chemotherapie, und dazu kommen dann die Risikofaktoren: Frauen und jüngere Personen haben ein höheres Risiko für Übelkeit. Das passt zusammen.

Das Problem, das wir haben, ist: Als die Studie angelegt wurde, galt das als moderat, heute würden wir das als hoch emetogene Therapie machen. Das Problem, was wir in der Vermischung sehen, ist: Für alle anderen mäßig emetogenen Präparate – das sind über 20 – gibt es keine Daten, dass diese Therapie überlegen ist, weil sie in der Studie nicht eingeschlossen waren. Wenn wir inhaltlich vorgehen, heißt das: Wir denken, dass das hoch emetogene Präparate sind, egal wie man es definiert, und dann wäre die Dreifachkombination richtig. Dann ist die Frage – genau wie es bei hoch Emetogenen diskutiert wird –: Ist es der bisher vorhandenen Dreifachkombination überlegen? Dagegen ist es aber nicht verglichen worden.

Wir würden gerne inhaltlich vorgehen. Sie haben moderat und hoch emetogen in der Vorgabe ja auch zusammengebracht. Wir denken, wenn wir bei der Definition „mäßig emetogen“ und „moderat emetogen“ bleiben, dann müssen wir trennen: EC als eine Gruppe gegen alle anderen. Und diese eine Gruppe mit EC würden wir heute als hoch emetogen betrachten. – Ich hoffe, es ist klar geworden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Ergänzung Frau Professor Jordan, dann Herr Rauscher und Frau Professor Feyer.

Frau Prof. Dr. Jordan (DGHO): Ich darf vielleicht ergänzend zu der AC-basierten Chemotherapie sagen, was die aktuellen Empfehlungen sind, und zwar zu den Tagen 2 und 3. MASCC empfiehlt tatsächlich Dexamethason an den Tagen 2 und 3 nicht, im Gegensatz zur ASCO-Leitlinie. Das hat den folgenden Hintergrund: Die Daten, die es dazu gibt, sind aus der Warr-Studie von 2005, die exklusiv AC-basierte Patienten einschloss. In dem Studienschema war Dexamethason an den Tagen 2 und 3 nicht vorgesehen, sodass die MASCC/ESMO-Leitlinie zu der Einschätzung gekommen ist, Dexamethason dann nicht zu empfehlen, analog zur Phase-III-Studie. Durch die Höherklassifizierung hat die ASCO das damals im Rahmen des Expertenkonvents anders entschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Jordan. – Ich würde Frau Professor Feyer vorziehen. Dann können Sie, Herr Rauscher, es zusammenbringen.

Frau Prof. Dr. Feyer (DKG/ASORS): Kurz ergänzend zu MEC und HEC: Wir wissen, dass die moderat emetogene Chemotherapie für eine große Gruppe von 30 bis 90 Prozent ohne Therapie ein Emetis-Risiko beinhaltet. Die AC-Therapie oder die EC-Therapie ist in den aktuellen MASCC-Leitlinien derzeit noch in der obersten Kategorie angesiedelt. Was in den Leitlinien generell nicht berücksichtigt wird, sind individuelle Risikofaktoren, und das betrifft – das hat Herr Wörmann sehr schön ausgeführt

– die jüngeren Frauen. Diese haben ein erhöhtes Risiko für Übelkeit und Emesis und sollten deswegen die Dreifachkombination bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Feyer. – Herr Dr. Rauscher, bitte.

Herr Dr. Rauscher (RIEMSER Pharma): Wie schon angesprochen, sind wir ebenfalls der Meinung, dass AC-Patienten von dieser Dreifachkombination durchaus profitieren. Das entspricht ja auch der aktuellen Zulassung von Akynzeo[®] und wird ebenfalls in den NCCN-Guidelines von 2015 so empfohlen.

Zum zweiten Punkt, nämlich der Gabe von Dexamethason, möchte ich nur sagen, dass die Anwendung von Dexamethason in allen genannten Studien zulassungskonform erfolgt ist. Die Gabe an den Tagen 2 bis 4 ist nämlich laut Fachinformation erforderlichenfalls durchzuführen, somit als fakultativ zu betrachten und damit auch nicht zwingend vorgeschrieben. Genau in diesem Sinne haben wir auch die Festlegung der Vergleichstherapie verstanden. Die diesbezüglich veröffentlichten Leitlinien zeigen auch hier wieder ein sehr uneinheitliches Bild: Einerseits ist laut NCCN-Guidelines von 2015 bei moderat emetogener Chemotherapie die Gabe von Dexamethason an den Tagen 2 bis 3 ebenfalls nicht zwingend erforderlich. Die MASCC-Guidelines von 2013 empfehlen tatsächlich – das wurde auch schon gesagt – die Gabe über 2 bis 3 Tage. Ich möchte in diesem Sinne aber noch auf eine Studie aus dem Jahr 2010 hinweisen, ebenfalls von Professor Apro, die zeigt, dass eine Dexamethason-Gabe am Tag 1 dieser zusätzlichen Gabe an den Tagen 2 und 3 nicht unterlegen ist. Auch in dieser Studie wird die AC-Therapie übrigens als moderat emetogen eingestuft.

Des Weiteren möchte ich noch hinzufügen, dass in beiden Studienarmen gleichermaßen behandelt wurde und folglich auch von keiner Verzerrung der Studienergebnisse auszugehen ist.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Noch einmal zu der Gabe von Dexamethason. Sie haben gerade gesagt, dass Dexamethason fakultativ eingesetzt werden soll und nicht obligat. Genau das sagen wir auch. Wahrscheinlich ist es nun einmal so, dass es Patienten gibt, die eine Gabe von Dexamethason an den Tagen 2 bis 4 benötigen. Das heißt, denen muss das auch angeboten werden. In der Studie ist das aber nicht erfolgt. Alle Patienten haben es an Tag 1 bekommen; danach war es nicht mehr möglich. Wenn es fakultativ ist – das heißt, es soll nach Bedarf gegeben werden –, dann bedeutet das auch, dass es Patienten gibt, die es gegebenenfalls benötigen. Wenn das in der Studie nicht möglich ist, ist das eine Ungleichbehandlung und stellt natürlich einen verzerrenden Effekt dar, und zwar zugunsten der Intervention, in dem Fall zu Netupitant/Palonosetron.

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

Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma): Ich würde vorneweg auf das eben Gesagte eingehen, komme danach aber gerne noch einmal auf die Dexamethason-Frage zurück.

Zuerst zu der Frage: Ist die AC-Kombination moderat emetogen oder ist sie hoch emetogen? Sie haben hier tatsächlich den entscheidenden Punkt genannt, kommen aber zu einem anderen Schluss. Sie haben gesagt, es sei nicht die Frage, ob es moderat oder hoch emetogen ist. Aber ich denke, dass es schon entscheidend ist; denn letztendlich gibt es – da muss ich jetzt tatsächlich formal sprechen – eine Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, an die wir insofern gebunden sind. Wir widersprechen ja auch nicht, dass bei hoch emetogener Chemotherapie eine Dreifachtherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Aber hier haben wir einfach ein Schema, von

dem wir ausgehen, dass die Zulassung ganz klar feststellt: Es ist moderat emetogen. Insofern müssen wir diese Daten dann natürlich auch entsprechend des vom G-BA festgelegten Komparators gegenüber der Zweifachtherapie darstellen. Ob das heute noch zeitgemäß ist, dass auch Patienten mit moderat emetogener Chemotherapie mit Zweifachtherapie behandelt werden sollten oder nicht, ist eine andere Frage, aber für die Nutzenbewertung hier ist, wie ich denke, der Vergleich gegenüber dem vom G-BA festgelegten Komparator relevant.

Dann zu Dexamethason: Hier möchte ich nur etwas zum Verzerrungspotenzial sagen. Ich denke, dass hier tatsächlich kein Verzerrungspotenzial vorhanden ist, weil wir in beiden Studienarmen die gleiche Behandlung haben. Auch wenn Sie sagen, es würde eine Rolle spielen, ob man nur am ersten Tag behandelt oder ob man dem Patienten die Möglichkeit gibt, am zweiten oder am dritten Tag auch noch Dexamethason zu nehmen, dann würde man das ja immer gleichermaßen bei der Intervention durchführen. Hier müssen wir auch festhalten, dass Dexamethason in diesem Sinne nicht nur eine Vergleichstherapie ist, sondern im Prinzip auch eine Basistherapie, auf der behandelt wird. Insofern: Egal, wie das Dexamethason-Regime angewendet wird – an Tag 1, an Tag 2, an Tag 3 –, es kann eigentlich kein Verzerrungspotenzial geben, weil die Therapie immer gleich ist.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich denke, dass in der Tat für diese Gruppe von Patienten in der formal moderat emetogenen Gruppe mit dem hohen Risiko für Übelkeit als Vergleichstherapie die Dreifachtherapie korrekt gewesen wäre, und nicht das, wie wir es früher gemacht haben. Das ist auch die klinische Routine. Wenn nicht Netupitant, dann setzen wir ein anderes von den Präparaten, die wir haben, ein, zum Beispiel Emend®. Wir setzen also die Dreifachtherapie ein. Insofern ist diese Gruppe im Vergleich hier relativ unterdosiert in der Vergleichstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Fragen? – Bitte schön.

Frau Dr. M. Urban: Wir wollten nach der Übertragbarkeit der Daten auf nicht therapienaive Patienten fragen, weil in den Studien nur therapienaive Patienten untersucht wurden.

Herr Dr. Rauscher (RIEMSER Pharma): Wir sind grundsätzlich der Meinung, dass die Studienergebnisse durchaus auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar sind, da in den Studien zahlreiche deutsche und europäische Zentren wie auch Zentren aus den USA eingeschlossen waren. Wir haben in der Studie NETU-08-18 zum Beispiel 58 europäische, 8 deutsche Zentren drin, was insgesamt 40 Prozent der teilnehmenden Zentren entspricht. In der Studie NETU-10-29 haben wir 30 europäische, 8 deutsche Zentren, was in diesem Fall sogar 51 Prozent der teilnehmenden Zentren entspricht. Außerdem haben wir in der Studienpopulation dieser Studien – entschuldigen Sie bitte diesen politisch etwas fragwürdigen Ausdruck, aber er wurde in den Studien auch so verwendet – 80 Prozent weiße Patienten, was ebenfalls dem Versorgungsalltag in Deutschland entspricht. Aufgrund dieser hohen Beteiligung europäischer und deutscher Zentren sind wir davon überzeugt, dass die Ergebnisse dieser Studien auf den deutschen Versorgungsalltag absolut übertragbar sind.

Was nun den klinischen Alltag betrifft, würde ich die Frage gerne an einen klinisch erfahrenen Arzt weitergeben.

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

Frau Prof. Dr. Jordan (DGHO): Hier würde ich gerne noch etwas ergänzen, Frau Urban. Dass nur chemotherapienaive Patienten in die Studien eingeschlossen wurden, ist in der Tat richtig. Aber es ist

so, dass bisher in allen Antiemese-Zulassungsstudien – das galt schon damals für die Setrone, das hat sich dann fortgesetzt mit dem Aprepitant – immer nur chemotherapienaive Patienten eingeschlossen wurden. Das hat den ganz einfachen Grund, dass individuelle Erfahrung mit der Chemotherapie ein ganz starker Risikofaktor ist, sodass man sich entsprechend dafür entschieden hat, nur chemotherapienaive Patienten aufzunehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Professor Feyer, dann Nachfrage Frau Urban und dann noch einmal Herr Schneider.

Frau Prof. Dr. Feyer (DKG/ASORS): Eine kurze Ergänzung zum Versorgungsalltag in Deutschland. Das Studiendesign entspricht durchaus meiner klinischen Erfahrung, was die Medikation, das Handling und auch die Patientenzusammensetzung angeht. Das ist also durchaus auf den deutschen Versorgungsalltag übertragbar.

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

Frau Dr. M. Urban: Ich habe eine Nachfrage zu der Aussage von Frau Jordan: Nichtsdestotrotz ist mir nicht klar, wie ich das auf nicht chemotherapienaive Patienten übertragen kann, wenn der Faktor Vortherapie oder Nicht-Vortherapie tatsächlich die Therapie beeinflusst. Wie kann ich dann, wenn das doch beeinflusst, entscheiden, ob ein Zusatznutzen auch bei nicht chemotherapienaiven Patienten vorliegt?

Frau Prof. Dr. Jordan (DGHO): Wir wissen aus Investigator-initiated Studies, die sich im Weiteren anschließen, dass sich da ein Delta ergeben hat, dass Patienten, die eben nicht chemotherapienaiv waren, praktisch von der Antiemese-Zusatztherapie profitiert haben, obgleich eben dieser ausgeprägte individuelle Risikofaktor da ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht zur Ergänzung, warum das geht. Frau Urban, Sie wollen vermutlich darauf hinaus, was der Unterschied zwischen den Patienten, die vortherapiert sind, und denen in der Erstlinientherapie ist. Der Hauptgrund ist das antizipatorische Erbrechen. Das heißt, Patienten, die mit einer schlechten Vorerfahrung aus der ersten Therapie in die zweite hineingehen, rechnen im Grunde schon damit, dass es wieder so schlecht geht wie beim ersten Mal. Das ist einer der Gründe, warum wir sagen: Lieber am Anfang etwas übertherapieren, damit diese schlechte Erfahrung gar nicht erst aufkommt.

Antizipatorisches Erbrechen wird durch NK1-Rezeptorantagonisten nicht beeinflusst. Dafür brauchen wir andere Medikamente. Deswegen wird, wie ich glaube, der Effekt nicht dadurch beeinflusst, weil es ein anderer Pathomechanismus ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ermisch, dann Herr Schneider. Wir sammeln jetzt, Herr Schneider, weil es ja immer um das Gleiche geht.

Herr Dr. Ermisch: Ich würde gerne noch einmal auf Dexamethason zurückkommen. Korrigieren Sie mich, falls ich das jetzt falsch rausgesucht habe. War es nicht so, dass die Studienlage besagte: Wenn man einen 5-HT₃-Antagonisten mit Dexamethason kombiniert, ist es von der Wirksamkeit her gleichgültig, ob man den 5-HT₃-Antagonisten weiter über den Tag 1 hinaus gibt, wichtig ist nur, dass Dexamethason beibehalten wird. Das hat sich auch durch Palonosetron nicht geändert; da ist es ja nur so, dass aufgrund der langen Halbwertszeit sowieso eine wiederholte Gabe unnötig ist. Insofern

ist doch die Weitergabe von Dexamethason überhaupt nicht zur Disposition zu stellen, auch wenn in der Fachinformation „bei Bedarf“ steht. Also nach meinem Kenntnisstand ist es Standard, dass man es bis Tag 3, Tag 4 auf jeden Fall weitergeben sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider, dann Herr Wörmann, der mit dem Kopf schüttelt, oder Frau Jordan. – Herr Schneider.

Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma): Ich denke, zur Frage „Dexamethason länger als Tag 1“ können sicherlich die anwesenden Experten mehr sagen. Ich wollte noch einmal kurz auf den Punkt davor zurückkommen, auf die Frage der Übertragbarkeit auf chemotherapienaive Patienten. Auch das haben die anwesenden Experten eigentlich schon gut zusammengefasst. Ich möchte nur ergänzen – und hier kommen wir eigentlich auch zu einem anderen Thema, welches uns wichtig ist, nämlich Ergebnisse des ersten Zyklus vs. Ergebnisse des Multizyklus –, dass zum Beispiel auch die EMA-Linie klar ausdrückt, dass die Ergebnisse des ersten Zyklus ein sehr starker Prädiktor sind für den Erfolg in weiteren Zyklen. Das sind ja im Prinzip die Patienten, die dann schon nicht mehr chemotherapienaiv sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann oder Frau Jordan.

Frau Prof. Dr. Jordan (DGHO): Noch einmal zurück zur Frage nach der Gabe von Dexamethason. Die Daten beziehen sich auf eine Metaanalyse, die 2005 im *JCO* von Herrn Ioannidis veröffentlicht wurde und tatsächlich besagte, dass die Weitergabe von 5-HT₃-Antagonisten keinen Sinn macht und die Weitergabe von Dexamethason durchaus sinnvoll ist. Darauf beziehen sie sich. Die Metaanalyse ist damals – das muss man auch sagen – sehr kritisch diskutiert worden, aber sie hat sich in der Tat im klinischen Alltag erst einmal so durchgesetzt.

Ein Punkt, warum das Ganze weiter kritisch diskutiert wurde: Es gibt die Daten von Herrn Aapro von 2010, und von Celio ist eine weitere Studie veröffentlicht worden. Es waren Nichtunterlegenheitsstudien bei AC-basierter Chemotherapie, die tatsächlich nahelegen, dass man an den Tagen 2 und 3 auf das Dexamethason möglicherweise verzichten kann.

Punkt zwei: Zu weiteren Diskussionen hat eine Studie aus 2006 von Janette Vardy geführt, die in einer Arbeit zeigen konnte, dass Dexamethason, obgleich kurzfristig gegeben, bei der emetogenen Chemotherapie durchaus auch Nebenwirkungen hat, unter anderem eben Schlaflosigkeit und gastrointestinale Nebenwirkungen. So wird Dexamethason heutzutage insgesamt etwas kritischer gesehen, obwohl es nur über den kurzen Zeitraum gegeben wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Beantwortet das Ihre Frage Herr Ermisch? – Ja. Weitere Fragen? – Frau Urban noch einmal.

Frau Dr. M. Urban: Ich habe noch eine Frage zu den Effekten auf das akute bzw. auf das verzögerte Erbrechen, nämlich ob man das in irgendeiner Form anhand der Daten differenzieren kann. Sie haben ja einmal eine Zulassung für das akute und einmal eine für das verzögerte Erbrechen. Anhand der Daten war das so jetzt erst einmal nicht erkennbar.

Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma): Die Daten für akute und verzögerte Phase sind definitiv auch im Dossier dargestellt. Wir haben den Zusatznutzen aber nicht darauf begründet, weil auch der G-BA – das geht im Prinzip auch aus der Niederschrift zum Beratungsgespräch hervor; so haben wir es zumindest verstanden – den Fokus hier ganz klar auf die gesamte Phase legt, da es eine Zulassung für akute und verzögerte Phase ist, also nicht für das eine oder das andere. Ich glaube, es ist

auch in den Fachinformationen zu allen anderen Produkten so, dass nicht differenziert wird bzw. dass es – anders gesagt – eine Zulassung zum Beispiel nicht nur für akute oder nur für verzögerte Phase gibt.

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

Herr Dr. Fiß: Ich habe den Stellungnahmen entnommen, dass die Lebensqualität ein relevanter Faktor bei der Chemotherapie ist und dementsprechend auch bei der Behandlung des chemotherapieinduzierten Erbrechens. Warum haben Sie die Lebensqualität jetzt nicht miterfasst?

Herr Dr. Rauscher (RIEMSER Pharma): Bezüglich der Lebensqualität möchte ich sagen, dass die Lebensqualität in der NETU-08-18 sehr wohl mithilfe des FLIE-Fragebogens untersucht wurde und in allen Phasen der Chemotherapie auch signifikant besser war. Da wir von RIEMSER aber ebenfalls der Auffassung sind, dass die Erhebung der Lebensqualität von Patienten, welche NEPA als Prävention gegen CINV erhalten, ausgesprochen wichtig ist, erheben wir diese Lebensqualität jetzt auch im Zuge einer nichtinterventionellen Studie an circa 2.500 Patienten, die über die nächsten zwei Jahre laufen wird. Die erfolgreiche Kontrolle von Übelkeit und Erbrechen hat letztendlich auch den größten Einfluss auf die Lebensqualität dieser Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Urban, Sie hatten eben mit dem Kopf geschüttelt. Hatten Sie noch eine Nachfrage? – Frau Urban, dann Herr Ermisch.

Frau Dr. M. Urban: Ich wollte noch einmal auf die Aussage zurückkommen, dass bei den anderen Wirkstoffen keine Unterscheidung gemacht wird. Soweit ich weiß, ist Palonosetron i.v. nur zur Prävention von akuter Übelkeit und Erbrechen zugelassen bei hoch emetogener Chemotherapie.

Frau Prof. Dr. Feyer (DKG/ASORS): Bei dem Kombinationsprodukt 5-HT₃-Antagonist plus NK1-Antagonist muss man berücksichtigen, dass der NK1-Antagonist primär für die verzögerte Phase eingesetzt wird, der 5-HT₃-Antagonist für die Akutphase. Man bewertet bei einem Kombinationspräparat also die Gesamtphase 0 bis 120 Stunden; aber natürlich kann man sehr wohl trennen, was in den ersten 24 Stunden in der akuten Phase passiert und was in der verzögerten Phase passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schneider, ergänzend dazu.

Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma): Ich müsste es zugegebenermaßen jetzt auch in der Fachinformation von Palonosetron prüfen. Aber es würde mich schon sehr wundern, wenn dort nur eine Zulassung für die akute Phase vorgesehen worden wäre, weil Palonosetron letztendlich ja auch ein sogenanntes Setron der zweiten Generation ist und sich von den anderen Setronen insbesondere dadurch unterscheidet, dass es auch noch eine gewisse Wirkung in der verzögerten Phase hat. Ich denke, es wäre nicht logisch, wenn ein solches Arzneimittel nur die Zulassung für die akute Phase hat. Aber ich kann das gerne noch parallel prüfen, wenn das wichtig ist. Im Zweifelsfall könnte auch Frau Spinelli von Helsinn noch etwas dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Spinelli, möchten Sie ergänzen? Sie hatten ja genickt.

Frau Dr. Spinelli (Helsinn Healthcare): Es ist richtig, dass in den USA das Medikament bei der moderat emetogenen Chemotherapie für akut und verzögerte Wirkung zugelassen ist, in der hoch eme-

togenen für die akute. Soweit ich mich erinnern kann, wird das in Europa nicht unterschieden. Hier ist es einfach bei der hoch emetogenen Therapie zugelassen.

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

Herr Dr. Ermisch: Das Thema bringt mich noch auf einen anderen Punkt, und zwar auf die Fachinformation von Aloxi[®]-Weichkapseln: zugelassen bei mäßig emetogener Chemotherapie, nicht bei der hoch emetogenen. Das bringt mich dann zu der Studie NETU-10-29, wo das Palonosetron oral eingesetzt wird, auch im Vergleichsarm. Das heißt, nach meiner Maßgabe ist der Einsatz von Palonosetron in dieser Studie im Vergleichsarm nicht zulassungskonform. Oder gibt es da irgendeinen Ausweg?

Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma): Es ist tatsächlich so, dass Palonosetron in der oralen Form derzeit in Europa nicht zur Behandlung bei hoch emetogener Chemotherapie zugelassen ist. Nichtsdestotrotz wurde das aber natürlich auch in der Zulassung von NEPA berücksichtigt, indem eine Äquivalenzstudie zwischen Palonosetron oral und Palonosetron i.v. durchgeführt wurde, die wir, nebenbei gesagt, per Studienbericht dem Dossier beigelegt haben. Ich denke, dass auch das IQWiG – vielleicht kann das Herr Vervölgyi noch bestätigen – dieses Vorgehen im Prinzip so akzeptiert hatte.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, wir haben das geprüft und sind in der Dossierbewertung auch davon ausgegangen, dass das eigentlich übertragbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Wörmann, ergänzend bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe zusätzlich noch einen Punkt. Nach dem, was wir bisher gesagt haben, sind wir relativ kritisch, was den Zusatznutzen angeht, weil wir bei hoch emetogener Therapie keinen großen Unterschied zu der bisherigen Kombination sehen und weil bei der moderat emetogenen Therapie, die so viel Übelkeit macht, die Vergleichstherapie eigentlich eine Dreifachkombination hätte sein müssen. Das heißt, das wirkt dann so, als ob es überhaupt keinen Unterschied geben würde. Deswegen waren wir so unzufrieden, dass die Lebensqualität nicht erfasst wurde; denn die Einmalgabe von einem Präparat, das bei hochgradig kranken Patienten Übelkeit verhindert, kann schon einen Unterschied machen, auch was die Compliance und die Lebensqualität angeht. Von daher ist es schade, dass das nicht erfasst worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke für den Hinweis, Herr Wörmann. – Herr Ermisch, bitte.

Herr Dr. Ermisch: Noch einmal zurück zu der Äquivalenzstudie, die dann wahrscheinlich Modul 5 beiliegt – gesehen habe ich sie nicht, aber das kann auch mein Fehler sein –: Wenn es diese Äquivalenzstudie gibt, dann wundere ich mich, warum es dafür keinen Zulassungsantrag gibt. Ich meine, Sie verschließen sich ja für Aloxi[®] eine gesamte Population. Jetzt ist zwar die mäßig emetogene, wie wir gehört haben, von den Substanzen her das Weitere, aber es ist ja doch ein bedeutender Anteil Patienten, der dann hier von der Zulassung nicht umfasst ist. Warum?

Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma): Ich glaube, zu Zulassungsfragen, in dem Fall natürlich auch für Palonosetron, ist im Zweifelsfall eher Helsinn als Lizenzgeber der Ansprechpartner.

Ich wollte noch auf einen Punkt zurückkommen, den ich so nicht stehen lassen möchte. Es wurde jetzt schon zweimal gesagt: Es gab keine Lebensqualitätsdaten für NEPA. Ich möchte nur noch einmal betonen – das hat auch Herr Rauscher eben schon gesagt –: Das ist so nicht korrekt. In der Studie 08-18 sind Lebensqualitätsdaten erhoben worden, und diese sind auch durchgehend positiv für NEPA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte noch jemand etwas zur Zulassung sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich will nicht zu kleinkariert sein. Es ist Lebensqualität erfasst worden, aber sie ist mit dem Emesis-spezifischen Lebensqualitätsfragebogen erfasst worden. Damit wird gleichzeitig die Wirksamkeit der Therapie überprüft. Es ist jedoch kein generisches Instrument für Lebensqualität eingesetzt worden. So habe ich zumindest das Dossier gelesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Ergänzungen? Anmerkungen? – Frau Urban.

Frau Dr. M. Urban: Zu den nachgereichten Daten für die weiteren Therapiezyklen: Sie haben auch Daten nachgereicht für „Keine Übelkeit“ mit einem unteren Wert von unter 5 mm auf der VAS. Gibt es dafür eine Validierung, oder ist das irgendwie validiert, diesen unteren Wert einzusetzen?

Herr Dr. Rauscher (RIEMSER Pharma): Ich möchte erst einmal noch einen Kommentar zur Fachinfo von Aloxi® abgeben. Da steht, wie gesagt, nicht drin, dass Aloxi® nur für einen Bereich, nämlich akut oder verzögert, zugelassen wäre, auch nicht als i.v.-Therapie.

Zum Thema Multizyklusergebnisse, das ja auch von Frau Urban angesprochen wurde und das auch Sie, Herr Vorsitzender, bereits eingangs erwähnt haben, möchten wir sagen: Wir sind natürlich schon der Auffassung, dass die Multizyklusergebnisse der Studie vor allem für die Patienten und deren Krankheitsverlauf absolut relevant sind. Deswegen haben wir diese Multizyklusergebnisse auch sehr gern aus Gründen der Transparenz nachgereicht.

Jedoch sind wir grundsätzlich der Meinung, dass für die Nutzenbewertung von Akynzeo® der erste Zyklus ausschlaggebend sein sollte; denn auch die Leitlinie der EMA, die bereits im Zusammenhang mit dem Assessment Report zitiert wurde, bestätigt diese vorherrschende Stellung der Multizyklusergebnisse nicht. Das heißt, die Betrachtung des ersten Chemotherapiezyklus hat auch methodisch gesehen die stärkste Aussagekraft und ist, wie schon erwähnt, auch ein wichtiger Prädiktor für die folgenden Zyklen. Mit jedem nachfolgenden Zyklus nimmt nämlich die Patientenzahl in den Studien ab. Es kann nämlich möglicherweise eine Änderung in der Situation des Patienten eintreten. Es kann sein, dass der Patient keine moderat emetogene Chemotherapie mehr erhält, sondern eine hoch emetogene. Patienten können auch aufgrund unerwünschter Ereignisse aus der Studie ausscheiden. Aus diesen Gründen, und insbesondere auch, da die Ergebnisse in den Folgezyklen im Fall von Akynzeo® nicht zum Nachteil der Patienten abweichen, sollte hauptsächlich der erste Zyklus in dieser Bewertung ausschlaggebend sein und herangezogen werden.

Was die MASCC-Skala betrifft: Wir wissen, dass diese ein durchaus gängiges Instrument bei der Bewertung ist und in vielen Studien bereits eingesetzt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Urban.

Frau Dr. M. Urban: Ich habe noch eine Nachfrage. Mir ging es gar nicht um die Skala an sich, sondern darum, ob dieser von Ihnen definierte Wert von < 5 mm für „Keine Übelkeit“ in irgendeiner Form validiert ist.

Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma): Um ehrlich zu sein, bin ich über diese Frage ein bisschen verwundert, weil 5 mm ja im Prinzip heißt, dass man fast auf 0 steht. Denn wenn der Patient nur etwas schief eintragen würde, hätten Sie ja schon keine 0 mm mehr. Also die 0 mm sind de facto nicht messbar, auch wenn der Patient keine Übelkeit hat. Deswegen wundere ich mich. Aber vielleicht ist das auch eher eine Frage an die Experten in der Runde, wie es den Patienten geht, wenn sie einen Wert von unter 5 mm angeben. Eine formale Validierung dazu gibt es, wie ich denke, tatsächlich nicht, aber der Grenzwert ist absolut anerkannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Jordan, erklären Sie uns das Lineal.

Frau Prof. Dr. Jordan (DGHO): Es ist in der Tat richtig, dass es dafür keine formale Validierung gibt. In anderen Antiemese-Studien wird das genauso gehandhabt, dass < 5 tatsächlich mit 0 gleichzusetzen ist. Das ist nämlich, je nachdem, wie der Patient ankreuzt, wenn Sie so wollen, einfach im Rahmen der Messungengenauigkeit, dass das teilweise praktisch so gewertet wird. Das ist – salopp gesagt – schon okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Anmerkung zu der Multizyklusanalyse, die Sie nachgereicht haben. In der Dossierbewertung haben wir adressiert, dass der erste Zyklus nicht ausreichend ist. Das sieht man an den Auswertungen, die Sie zum Endpunkt „Kein Erbrechen“ nachgereicht haben, sehr gut: Während sich im ersten Zyklus ein Unterschied zeigt, ist das in den anderen Zyklen nicht mehr zu sehen. Von daher ist es, glaube ich, nicht immer so, dass der erste Zyklus prädiktorisch für die anderen Zyklen ist.

Ein anderer Punkt methodischer Art ist der, dass Sie eigentlich keine Multizyklusanalyse nachgereicht haben, sondern eine Analyse mehrerer Zyklen, was ein Unterschied ist. Worauf wir in der Dossierbewertung hinauswollten, war eigentlich eine Analyse, in der für jeden Patienten alle seine Informationen, sprich alle Zyklen, eingehen. Es gibt statistische Verfahren wie MMRM etc., die man da anwenden kann. Was Sie gemacht haben, ist: Sie haben einfach die ersten vier Zyklen separat ausgewertet. Das entspricht dem erst einmal nicht. Ich glaube auch, dass das eigentlich aus der Dossierbewertung hervorgegangen ist, denn in der Auswertung zu den unerwünschten Ereignissen gab es Multizyklusanalysen, wo für jeden Patienten alle Zyklen eingegangen sind. Da lagen solche Analysen vor. Warum nicht auch für diese Endpunkte?

Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma): Ich würde hier gerne erst einmal zwei Aspekte unterscheiden.

Der eine Aspekt: Wir haben ja richtigerweise gesagt, dass die EMA anmerkt, dass der erste Zyklus ein starker Prädiktor für die weiteren Zyklen ist. Wir müssen hier aber, denke ich, ganz klar die Situation in der normalen Behandlung und die Situation in einer Studie unterscheiden. In einer Studie haben wir natürlich noch weitere Effekte, die verzerrend einwirken können; und das haben wir im Prinzip in der Stellungnahme auch noch einmal dargelegt.

Ein sehr großes – ich will nicht sagen – Problem aus Studiensicht ist natürlich, dass nicht alle Patienten über eine fixe Anzahl von Zyklen behandelt werden und behandelt werden können. Es ist einfach

so, dass für manche Patienten zwei oder drei Zyklen – ich will mich da nicht festlegen; dafür bin ich nicht der Experte – ausreichend sind und sie die Studie danach beenden. Ich denke einmal, ethisch und auch medizinisch wäre es sicherlich nicht gerechtfertigt, die Patienten dann weiterzubehandeln. Das heißt, da haben wir schon einmal das erste methodische Problem: Wir müssen uns überlegen, wie wir in der Wirksamkeitsanalyse damit umgehen: Würden wir die zum Beispiel als Responder werten oder würden wir sie nicht als Responder werten?

Zudem ergäbe sich, wenn wir jetzt eine Analyse über – sagen wir einmal – fünf Zyklen machen würden, natürlich auch die Frage: Wie gehen wir damit um, wenn wir das integriert machen wollen? Wir hätten dann beispielsweise folgenden Fall von zwei Patienten: Der eine hat Erbrechen in einem Zyklus, der andere hat Erbrechen in vier Zyklen. Ich denke einmal, es liegt relativ klar auf der Hand, dass das Arzneimittel nicht bei beiden Patienten gleich gut gewirkt hat. Aber wenn wir sagen würden, der Patient müsste über fünf Zyklen kein Erbrechen haben, um als Erfolg gewertet zu werden, dann würden wir sie gleich behandeln.

Was wir letztendlich auch immer als Problem in der Studie haben, ist einfach die Gefahr, dass sich in weiteren Zyklen zunehmend Responder herausselektionieren. Das liegt eben auch auf der Hand. Dadurch, dass ein Patient in einem Zyklus keinen Erfolg bei der Antiemese-Therapie hat, ist sicherlich eine höhere Wahrscheinlichkeit gegeben, dass er dann sagt: Ich möchte gerne meine Behandlung ändern. – Das geht letztendlich nur, indem er die Studie verlässt. Insofern ist es jetzt auch nicht ganz ungewöhnlich, dass wir im Laufe der Zeit, wie wir es in der 10-29 sehen, eine gewisse Nivellierung des Effekts haben, was aber nicht darauf zurückzuführen ist, dass jetzt im konkreten Beispiel NEPA nicht mehr so gut wirkt die Vergleichstherapie oder die Vergleichstherapie plötzlich besser wirkt. Vielmehr ist das einfach auf diese Verzerrung zurückzuführen. Und genau das stützt ja eigentlich noch unsere These: Besonders aussagekräftig für den Zusatznutzen ist der erste Zyklus, nicht die weiteren Zyklen.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Zwei Punkte dazu. Der erste: Sie haben gesagt, Patienten fallen aus der Analyse heraus. Natürlich geht es nicht darum, sie weiterzubehandeln, wenn deren Chemotherapiezyklen zu Ende sind. Aber ein Patient, der quasi seine Chemotherapie beendet hat, braucht auch nicht weiterbehandelt zu werden, weil er eigentlich die Studie beendet und, was die randomisierte Behandlung angeht, quasi zufällig ausscheidet. Das gilt ja für beide Gruppen. Wenn es eine Chemotherapie gibt, für die drei Zyklen adäquat sind, dann gilt das für beide Gruppen. Das heißt, ein Patient, der seine Zyklen beendet, der fällt quasi uninformativ aus der Studie heraus, den braucht man nicht weiter zu berücksichtigen. Man braucht keine fehlenden Werte zu ersetzen.

Bei Patienten, die wegen bestehender Erbrechen aus der Studie ausscheiden, kann man natürlich hingehen und sagen, man ersetzt die Werte auf adäquate Art und Weise. Das heißt also, es muss nicht jeder Patient gleich viele Zyklen durchlaufen oder in gleich viele Zyklen eingehen. Es geht nur darum, dass jeder Patient mit seiner vollständigen Information eingeht. Sie hatten ja auch verschiedene Beispiele genannt, wie das gehen kann. Man muss ja nicht einen Patienten, der nur im ersten Zyklus erbricht und dann nie wieder, und jemanden, der über alle fünf Zyklen erbricht, gleichbehandeln. Da gibt es verschiedene Arten und Weisen, das auszuwerten. Ich glaube, dass das methodisch kein Problem ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Feyer, dann Herr Schneider.

Frau Prof. Dr. Feyer (DKG/ASORS): Ergänzend dazu: Aus klinischer Sicht kann ich nur bestätigen, was Sie gesagt haben. Das Ausscheiden von Patienten von Zyklus zu Zyklus ist medizinisch nachweisbar: Patienten vertragen die Chemotherapie nicht, haben Blutbildveränderungen, Zyklus muss verzögert werden. Völlig anders muss man es natürlich sehen, wenn ein Patient wegen gravierender Emesis – das wäre Emesis Grad 4 – ausscheidet; das ist aber in der Studie nicht der Fall. Wenn ich die Studien da richtig im Kopf habe, ist das auch nicht damit gemeint. Vielmehr sind es rein medizinische Gründe, warum von Zyklus zu Zyklus die Patientenzahl geringer geworden ist.

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

Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma): Ich gebe Ihnen insoweit recht, Herr Vervölgyi: Rechnen kann man natürlich alles. Die Frage ist immer nur, ob das Ergebnis am Schluss tatsächlich sinnvoll ist. In diesem Zusammenhang ist, denke ich, auch die Frage wichtig, ob man eine sinnvolle Ersetzungsstrategie finden kann. Ich glaube halt, das ist hier in dieser Situation nicht der Fall. Ich muss die Frage vielleicht einmal andersherum stellen: Wie würde denn für Sie eine sinnvolle Ersetzungsstrategie an dieser Stelle aussehen? Und Werte müssen wir ersetzen; denn sonst können wir keine integrierte Untersuchung über mehrere Zyklen durchführen.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich glaube, dass das relativ einfach ist. Man muss sich anschauen, warum ein Patient aus der Behandlung ausscheidet. Wenn er aus der Behandlung ausscheidet, weil er seine Chemotherapie beendet hat, brauche ich ihn gar nicht zu ersetzen. Dann ist er einfach aus der Studie raus, und er hat seine komplette Chemotherapie hinter sich. Wenn ein Patient wegen starker Emesis in den vorhergehenden Zyklen herausfällt, dann kann man sich überlegen, was die sinnvollste Art der Ersetzung ist: Nehme ich ihn quasi als Non-Responder im Sinne von „der hat erbrochen“ mit rein? Das kann man sich in dem Fall sehr gut überlegen. Es macht wohl keinen Sinn, hier zu sagen: Der hat nie erbrochen. – Ich glaube also schon, dass man das tatsächlich sinnvoll machen kann. Man muss sich halt überlegen: Was ist der Grund, warum ein Patient aus der Studie herausfällt, und wie ersetze ich ihn sinnvollerweise?

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

Frau Dr. Grell: Ich habe eine Frage zur Diarrhoe; ich habe gesehen, dass auch die DGHO damit Probleme hatte. Ich finde das sehr schwierig zu interpretieren; denn wir kennen weder den Tumor, noch kennen wir den Kombinationspartner zu Cisplatin, noch wissen wir, ob Patienten vorbestrahlt waren. Da all diese Faktoren ja Diarrhoe beeinflussen können, Sie das aber nicht dargestellt haben, habe ich jetzt große Schwierigkeiten, die Diarrhoe – ob mehr oder weniger – nur dem Produkt zuzuordnen.

Herr Dr. Schneider (RIEMSER Pharma): Hier ist vielleicht wichtig, noch einmal festzuhalten, dass die Diarrhoe nicht unbedingt ein Effekt war, den wir, zugegebenermaßen, so im Dossier gesehen haben. Für uns ist das an der Stelle aber auch nicht so relevant, ob hier in den Nebenwirkungen ein Vorteil vorliegt, weil wir einfach davon überzeugt sind, dass in der Wirksamkeit ein Zusatznutzen vorliegt. Das zeigt sich ja insbesondere in den Ergebnissen des ersten Zyklus.

Aber man muss an der Stelle auch einmal festhalten: Auch wenn der Effekt abnimmt – was sicherlich auch ein bisschen der Patientenzahl in den weiteren Zyklen zuzuschreiben ist – und nicht mehr statis-

tisch signifikant ist, widerspricht er letztendlich nicht dem Effekt im ersten Zyklus. Wir sehen hier ganz klar den Zusatznutzen in der Wirksamkeit und nicht unbedingt in den Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Anmerkungen sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen, Herr von Alvensleben, wenn Sie möchten, die Gelegenheit geben, noch einmal aus Ihrer Sicht die wichtigen Punkte zusammenzufassen. Bitte schön.

Herr von Alvensleben (RIEMSER Pharma): Erst einmal möchte ich mich bedanken, dass Sie uns zugehört haben und unsere Argumente aufgenommen haben.

Wir sind schon der Meinung und auch wirklich überzeugt davon, dass Übelkeit und Erbrechen eine schwerwiegende Nebenwirkung der Chemotherapie ist. Wir glauben, dass wir mit unserem Akynzeo® ein modernes und wirksames Medikament haben, das wir den Patienten hier in Deutschland zusammen mit Helsinn zur Verfügung stellen und mit dem sich Patienten – so sehe ich das jedenfalls als Nichtmediziner – auch sehr sicher fühlen können, weil sie im Prinzip ein Medikament eine Stunde vor Beginn der Chemotherapie einnehmen und sich dann über den gesamten Zyklus sicher fühlen, und dies auch aufgrund der Kombination und der Haltbarkeitsdaten dieses Medikaments. Ich glaube, gerade diese Kombination ist eben das Besondere an diesem Produkt. Ich würde meiner Frau oder meinem Freund, der eine Chemotherapie erhält, wirklich empfehlen, ein solches Medikament vor der Chemotherapie einzunehmen. Ich versuche, das einfach aus der Anwenderfreundlichkeit und auch aus der Wirksamkeit dieser Kombination zu schildern, und sehe darin von unserer Seite wirklich einen sehr starken Zusatznutzen dieses Medikaments für unsere Patienten. – Das wäre mein Schlusswort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an alle, die hier waren, für die Diskussion.

Wir werden das jetzt zu wägen haben. Dann wird das mit Sicherheit auch in unsere Nutzenbewertung einfließen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 13.00 Uhr