

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Rolapitant

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Oktober 2017
von 13.00 Uhr bis 13.31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Kaskel

Frau Dr. Meyer

Angemeldete Teilnehmerin der Firma **Tesaro Bio Germany GmbH**:

Herr Borchardt-Wagner

Herr Dr. Konieczny

Frau Loske

Frau Schunck

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Schraishuhn

Beginn der Anhörung: 13.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen hier im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Verfahren nach § 35a, frühe Nutzenbewertung. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. August 2017, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung hatten Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Tesaro Biogen GmbH, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, dann MSD und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss der guten Ordnung halber für das Protokoll wieder die Anwesenheit feststellen. Für Tesaro müsste Herr Borchardt-Wagner hier sein – er ist da –, dann Herr Dr. Konieczny – er ist auch da –, dann Frau Loske und Frau Schunck – ja. Ferner ist Herr Wörmann für die DGHO da – er ist bereits begrüßt worden –, für MSD Herr Dr. Kaskel – ja; wir kennen uns ja noch von eben – und Frau Dr. Meyer – jawohl – sowie für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Schraishuhn – jawohl. Es ist keiner mehr da, der nicht aufgerufen worden ist?

Nun der übliche verfahrensleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte jeweils das Mikrofon benutzen sowie Namen und entsendendes Unternehmen oder entsendende Fachgesellschaft bzw. Organisation benennen, bevor Sie das Wort ergreifen. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte, die Sie auch in Ihrer Stellungnahme zur Dossierbewertung des IQWiG dargestellt haben, hier vorzutragen, und dann würde sich gegebenenfalls eine Frage-und-Antwort-Runde anschließen. Wer möchte das machen? – Frau Schunck, bitte.

Frau Schunck (Tesaro): Vielen Dank für das Wort, Herr Professor Hecken; einen schönen guten Tag an alle Anwesenden von unserer Seite. Wir freuen uns sehr, dass wir durch die Einreichung des Dossiers Rolapitant erstmalig die Gelegenheit haben, hier heute bei Ihnen zu sein.

Wir sind ein sehr junges Unternehmen: Wir wurden 2010 in der Nähe von Boston gegründet, sind seit 2016 hier in Deutschland auch zuständig und haben jetzt im Mai unser erstes Produkt auf den Markt gebracht. Im Laufe dieses Jahres erwarten wir noch ein zweites Produkt, das wir Ihnen dann selbstverständlich auch vorstellen werden.

Wir sind ein junges Team. Ich habe heute Herrn Dr. Borchardt-Wagner mitgebracht, der bei uns für den Bereich Market Access zuständig ist und zu meiner Linken sitzt. Ganz rechts außen sitzt Frau Sonja Loske, die für die Firma SmartStep arbeitet und unser Dossier erstellt hat – sie ist Apothekerin –, und zu meiner Rechten Herr Dr. med. Andreas Konieczny; er ist unser medizinischer Direktor. Ich bin Geschäftsführerin für die Niederlassung in Deutschland, Österreich und Schweiz und von der Ausbildung her Apothekerin. Dies sage ich nur ganz kurz, damit Sie uns überhaupt erst einmal kennenlernen.

Unser Unternehmensschwerpunkt sind innovative Produkte im Bereich der Onkologie. Heute sprechen wir über den Bereich der Chemotherapie, genauer gesagt, über die Supportivtherapie in der Chemotherapie. Es geht im speziellen Rahmen darum, dass wir uns um die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen kümmern, die bei vielen Patienten moderat bis sehr stark auftreten. Aus unserer Sicht bietet Rolapitant einen erheblichen Nutzen für den Patienten, weil es einfach in dieser unheimlich belastenden Situation für Patienten und Familienangehörige zwei wesentliche Begleiterscheinungen wegnimmt, sie verhindert. Vor diesem Hintergrund sind wir eben stolz darauf, dass wir Rolapitant auf

den Markt gebracht haben. – Wenn Sie gestatten, Herr Professor Hecken, würde aus medizinischer Sicht den zweiten Teil des Eingangsstatements unser Mediziner übernehmen.

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

Frau Schunck (Tesaró): Ja? – Okay.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, Ihnen Rolapitant kurz näherbringen zu können. Wie bereits Frau Schunck gerade erläutert hat, bewegen wir uns im Bereich der Onkologie. Obwohl es sehr viele innovative Ansätze gibt, die auch sehr begrüßenswert sind, ist aber heutzutage immer noch die Chemotherapie ein wesentlicher Baustein in der onkologischen Behandlung. Genau die Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen tragen bei vielen Patienten natürlich dazu bei, dass die Lebensqualität eingeschränkt wird und leider auch zum Teil Therapieabbrüche mit den entsprechenden Konsequenzen zutage treten. Das heißt, wir möchten hier einen Beitrag leisten, indem wir Rolapitant zur Verfügung stellen. Es gibt ja auch die Leitlinien, die ganz klar vorsehen, welche Prophylaxe angewendet werden soll. Aber leider, so muss man sagen, ist nicht immer flächendeckend die Leitlinienadhärenz gegeben, auch wenn sich in den letzten Jahren zunehmend eine Beachtung der Leitlinien findet.

Genau an diesem Punkt möchten wir ansetzen und einen Beitrag leisten, indem wir ein Produkt auf den Markt bringen, das eine möglichst einfache Anwendung bietet. Rolapitant ist ein Präparat, das oral in Form von zwei kleinen Tabletten gegeben wird. Sie sind für den Patienten sehr einfach anzuwenden, indem sie zum Beispiel von den Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren sehr einfach geschluckt werden können. Die Anwendung ist einmalig, vor Beginn der Chemotherapie. Rolapitant hat eine sehr lange Halbwertszeit von sieben Tagen. Das heißt, der gesamte Risikozeitraum für Übelkeit und Erbrechen wird mit dieser Einmalgabe abgedeckt. Zudem kann Rolapitant frei mit generischen 5-HT₃-Antagonisten kombiniert werden. Viele Ärzte, mit denen wir zusammenarbeiten, haben an uns auch herangetragen, dass es ein wesentlicher Vorteil ist, dass Rolapitant in der Anwendung sehr sicher ist. Es besteht hier ein sehr geringes Potenzial von Arzneimittelwechselwirkungen.

Das heißt, insgesamt gesehen haben wir ein Präparat, das sehr gut untersucht ist. Wir haben drei große Phase-III-Studien mit etwa 3.000 eingeschlossenen Patienten durchgeführt. Hierbei haben wir die hoch emetogenen Chemotherapien, HEC, und die moderat emetogenen Chemotherapien, MEC, eingeschlossen. Wir weisen hier auch darauf hin, dass wir in all diesen Untersuchungen signifikante Vorteile zeigen konnten und in einer Teilpopulation ganz klar nach den formalen Kriterien einen Zusatznutzen darlegen können.

Abschließend möchte ich sagen, dass Rolapitant bereits seit etwa zwei Jahren in den USA auf dem Markt verfügbar ist. Auch in den Nachbeobachtungen haben wir bei 80.000 Patienten die Bestätigung, dass das Risiko-Nutzen-Verhältnis bezüglich Effektivität und Nebenwirkungen das bestätigt, was wir in den Zulassungsstudien gesehen haben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde: Fragen? Anmerkungen? – Keine? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte eine Frage. Sie haben dazu ja in der Stellungnahme schon ausgeführt. Aber könnten Sie noch einmal kurz zusammenfassen, warum Sie sich bei der hoch emetogenen Therapie gegen eine Zweifachkombination verglichen haben?

Herr Dr. Konieczny (Tesar): Vielen Dank für die Frage. Man muss hier mehrere Punkte berücksichtigen. Zum einen haben wir drei unterschiedliche Phase-III-Studien mit hoch und moderat emetogenen Chemotherapien durchgeführt. Der andere Punkt ist, dass die Studiendurchführung schon etwas in der Vergangenheit liegt. Das heißt, zu dem Zeitpunkt der Studiendurchführung, in etwa 2012, gab es noch andere Leitlinien als sie heute vorherrschen. Das heißt, für die Studie mit den moderat emetogenen Chemotherapien war auch zum damaligen Zeitpunkt eine Zweifachprophylaxe empfohlen.

(Frau Dr. Müller: Moderat?)

– Richtig, ja.

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

Herr Müller: Können Sie noch einmal ganz kurz zusammenfassen, worin Sie den Zusatznutzen genau Ihres Produktes sehen, wenn Sie die anderen Neurokinin-Antagonisten berücksichtigen, jetzt einmal weg von der Diskussion, was moderat und was hoch emetogen ist?

Herr Dr. Konieczny (Tesar): Vielen Dank für die Frage. – Wir sehen in der Teilpopulation in der MEC-Studie, dass wir hier die richtige Vergleichstherapie gewählt haben. Ich denke, darauf zielt die Frage ab. Wir haben in dieser Studie unterschiedliche Behandlungen mit der Chemotherapie gesehen. Wir haben AC-behandelte Patienten, wir haben Carboplatin-behandelte Patienten, und wir haben auch nicht-AC- und nicht mit Carboplatin behandelte Patienten. Für diese war die Zweifachtherapie damals, nach den damaligen Leitlinien, empfohlen, und sie ist auch nach den heutigen Leitlinien empfohlen, sodass wir hier auch einen eindeutigen Zusatznutzen darstellen konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann frage ich einmal Herrn Wörmann. – Herr Wörmann, Sie haben in Ihrer Stellungnahme oder die DGHO hat in ihrer Stellungnahme ausgeführt, dass Sie in dem hier in Rede stehenden Wirkstoff eine Bereicherung für Patienten unter hoch emetogener Chemotherapie sehen. Sie sagen aber, wir haben es jetzt mit einem dritten Vertreter dieser Substanzklasse zu tun, der zur Verfügung steht, ohne das jetzt in irgendeiner Form hervorzuheben oder zu deklassieren, sondern Sie sagen: Okay, hübsch, wir haben einen dritten, und das ist sicherlich ganz gut. Sie sehen aber, wenn ich das jetzt einfach so wörtlich nehme, keinen Zusatznutzen? – Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es fehlen direkt vergleichende Studien. Es wurde jetzt bei der ASCO eine direkt vergleichende Studie vorgestellt, allerdings erst in Abstract-Form. Wir haben bisher keine publizierten Daten. Deswegen haben wir uns so vorsichtig ausgedrückt.

Wir sehen die theoretischen Argumente genauso wie der pharmazeutische Unternehmer. Grundsätzlich ist Compliance ein großes Problem, und eine Tablette, die über sieben Tage wirkt, hat grundsätzlich theoretisch einen Vorteil, wenn das so ist. Aber es ist eben nicht nachgewiesen worden.

Den zweiten Punkt – das ist vielleicht der wichtigere – haben wir auch in der Stellungnahme kurz erwähnt: Die Interaktionen über Cytochrome sind relevant. Das ist Cytochrome P450; das ist etwas anderes als der Abbaumechanismus hier. Insofern könnte es interessant sein, je nachdem, was der Patient parallel als Chemo an anderen Substanzen kriegt, um eine Vielfalt zu haben. Wir weisen aber auch darauf hin: Dies ist zurzeit theoretisch und nicht in Studien wirklich nachgewiesen. Da muss man relativ viele Patienten haben. Insofern ist es im Moment für uns erst einmal ein zusätzliches Präparat mit theoretischen Vorteilen, aber nicht mit nachgewiesenen.

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

Frau Dr. Grell: Auch zu der Frage hoch oder moderat emetogen: Sie hatten ja darauf hingewiesen, dass die Studien etwas älter sind, aus 2012. Können Sie mir da noch einmal helfen? Die Hesketh-Skala wurde verwendet. Jetzt gibt es ja, historisch gesehen, unterschiedliche Skalen. An der Guideline der ASCO hat Herr Hesketh auch mitgearbeitet, die primär die am höchsten emetogene Substanz nimmt; aber wir haben ja meist Kombinationen, und die ältere Hesketh-Skala addiert bei Kombinationstherapien. Auf welche Publikation von Hesketh beziehen Sie sich in Ihrem Protokoll?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Ich möchte ganz kurz, bevor ich Ihre Frage beantworte, ergänzend zu dem Statement von Herrn Professor Wörmann sagen, dass es selbstverständlich auch theoretische Überlegungen gibt, was die Arzneimittelinteraktionen angeht, es aber selbstverständlich auch ganz klar in den medizinischen Studien gezeigte Daten dazu gibt. Das möchte ich nur ergänzend hinzufügen. Wir haben aus unserem Phase-III- und Phase-II-Studienprogramm Patientenanalysen durchgeführt. Das waren Patienten, die eben auch mit unterschiedlichen Begleitmedikationen behandelt wurden. Hier liegen also durchaus praktische Erfahrungen vor, genauso wie in der Nachzulassungsanwendung aus den USA an 80.000 Patienten.

Um auf Ihre Frage einzugehen, Frau Grell, möchte ich sagen, dass wir uns entsprechend den Leitlinien orientiert haben. Wir haben hier ganz klar die Klassifikation der hoch emetogenen Chemotherapien und der medium emetogenen Chemotherapien zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie angewendet. Dies hat sich in den Leitlinien heutzutage dahingehend geändert, dass die AC-Behandlung, die damals noch als moderat emetogene Chemotherapie eingestuft wurde, heute zu den hoch emetogenen zählt. Wir sind darauf im Dossier auch schon eingegangen, indem wir die Patienten aus der MEC-Studie, die mit AC behandelt wurden, auch zusammen mit den HEC-Studien ausgewertet haben.

Frau Dr. Grell: Das finde ich jetzt etwas widersprüchlich; denn bei Clinical Trials geben Sie auch den Hesketh-Score ein, da geben Sie nicht Leitlinien ein. Zudem müssten Sie bei Leitlinien benennen, welche Leitlinie Sie nehmen; sie sind ja durchaus ein bisschen different. Deswegen frage ich noch einmal nach, welcher Hesketh-Score im Protokoll vorgesehen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Ja, bitte schön.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Die genaue Hesketh-Publikation im Protokoll kann ich Ihnen nicht benennen. Ich denke, im Rahmen der heutigen Nutzenbewertung kommt es ja auch vornehmlich darauf an, nach welchen Leitlinien und in welchem Behandlungskontext wir das heute beurteilen wollen. Es gibt nun einmal einen zeitlichen Unterschied zwischen der Studiendurchführung damals und der Tatsache, dass wir hier heute zusammensitzen. Von daher ist das mit den Leitlinien meines Erachtens relativ gut beantwortet.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe die S3-Leitlinie Supportivtherapie mit verantwortet. Wir haben uns verständigt, dass wir nicht nach dem Score alleine vorgehen, weil das problematisch ist – da müssten wir durch die Dosierung hinein –, und wir haben uns jetzt verständigt, Folgendes als hoch emetogen zu definieren: cisplatinbasierte Behandlung, Anthracyclin/Cyclophosphamid, und zwar nicht nur Doxorubicin, sondern auch Epirubicin, und hohe Carboplatinkonzentrationen, das heißt AUC größer gleich 4. Das überlappt sich zum Teil mit den Scores, aber das sind die vier, die wir jetzt als hoch

emetogen bezeichnen; die darunter liegenden, die ja auch in der Studie mit enthalten sind, werden dann eben als moderat emetogen bezeichnet.

Kurze Antwort: Ja, ich weiß, dass es Daten bezüglich der Nachbeobachtungen gibt. Das, was wir in den Leitlinien nicht gefunden hatten, waren prädiktive Marker, die sagen, man müsse jetzt die eine oder die andere Therapie einsetzen, auch wenn es Analysen gibt, die wir kennen. Deswegen haben wir gesagt, zurzeit setzen wir die als mit „oder“ ein. Man kann also alles einsetzen, wenn das so ist, weil uns die prädiktiven Marker fehlen, um zu sagen, man dürfe nur den oder den anderen Wirkstoff einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Dr. Grell.

Frau Dr. Grell: Mich irritiert es immer: In den Leitlinien wird ja nur auf den Stoff abgestellt. Dabei kennen wir ja auch klare Risikofaktoren bei Patienten: Alkoholikern geht es besser, Schwangerschaftserbrechen usw. Deswegen hat ja die EMA gesagt, nach dem ersten Zyklus, der ja schon bezüglich Übelkeit und Erbrechen determiniert, hätte eigentlich eine Re-Randomisierung stattfinden müssen. Diese EMA-Guidance, diese Prüfrichtlinie, ist ja relativ alt. Warum haben Sie das nicht gemacht?

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

Herr Dr. Konieczny (Tesaro): Wir haben uns an die EMA-Richtlinie dahingehend gehalten, dass empfohlen wird, dass vor allen Dingen der erste Zyklus die stärkste Aussagekraft hat. Wir haben also Chemotherapie-naive Patienten eingeschlossen und den ersten Zyklus ausgewertet. Der erste Zyklus ist auch prädiktiv für das Ansprechen in den Folgezyklen. Wir haben sozusagen über den ersten Zyklus hinaus den Patienten die Möglichkeit gegeben, freiwillig in der Studie zu bleiben, um so auch die Möglichkeit zu haben, weitere Zyklen auszuwerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Es sind dann leider sehr viele ausgeschieden; das macht es ein bisschen schwierig. – Professor Wörmann, würden Sie denn automatisch dann, wenn jemand weiterhin Übelkeit und Erbrechen hat, die Substanz wechseln?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das, was in den Studien fehlte, ist das, was wir in der Klinik als Eskalationsstrategie sehen. Wir haben ja eine Reihe von Patienten moderat emetogen. Das ist ein riesiges Patientenkollektiv, sehr unterschiedliche, Irinotecan darin, verschiedene Alkylantien darin. Da haben wir zurzeit eben keinen NK1-Rezeptoren-Antagonisten an erster Stelle, außer bei denen, die ich eben genannt habe. Zurzeit ist die Empfehlung, dass jemand, der im ersten Kurs unter Übelkeit leidet, im zweiten Kurs dann auf NK1-Rezeptoren-Antagonisten steigert.

Das kann man auch kritisieren, weil wir dafür keine Studie haben, denn da überlappen sich Patienten, die wirklich nicht gut abgedeckt waren oder die eine andere Ursache für Erbrechen haben, zum Beispiel antizipatorisches Erbrechen. Eine solche Studie haben wir nicht. Insofern müssen wir da kritisch vorgehen. Klinisch-pragmatisch macht es trotzdem Sinn, ab dem zweiten Kurs eine Stufe höher zu geben, wenn im ersten Kurs die Freiheit von Übelkeit und Erbrechen nicht erreicht worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung Herr Konieczny, dann Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Vielen Dank für die Ergänzung, Herr Professor Wörmann. – Frau Dr. Grell, noch ganz kurz dazu auch von meiner Seite ergänzend Folgendes: Wir sehen die Effektivität von Rolapitant über mehrere Zyklen als erwiesen an. Wir haben die Patienten betrachtet, von denen wir die meisten über mehrere Zyklen hinweg anschauen konnten. Wir haben diese Zyklen einzeln betrachtet, wir haben auch eine Multizyklusanalyse durchgeführt, wodurch wir darlegen konnten, dass ein Ansprechen über mehrere Zyklen hinweg gegeben ist.

Sie haben recht, es gibt eine Drop-out-Rate nach dem ersten Zyklus; es ist dem Studiendesign geschuldet, dass die Teilnahme freiwillig war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, dann Frau Müller.

Herr Vervölgyi: Sie meinten eben, dass das Erbrechen und damit auch, so interpretiere ich einmal, das Nichterbrechen im ersten Zyklus für die Folgezyklen prädiktorisch ist. Wenn etwas prädiktorisch ist, hat man immer eine gewisse Wahrscheinlichkeit; sie liegt ja nie bei 100 Prozent. Man sieht ja auch, dass die Patienten in den Folgezyklen, auch diejenigen, die nicht abbrechen, trotzdem noch Ereignisse haben, wenn es auch wenige sind; aber es gibt noch Ereignisse. Das ist der eine Punkt. Das heißt, es ist nicht mit Sicherheit vorausgesagt, was in den Folgezyklen passiert.

Den anderen Punkt haben Sie gerade angesprochen, die Abbrecher nach dem ersten Zyklus. Weder wusste man es im Dossier, noch wissen wir es jetzt aus den Stellungnahmen, warum genau sie abgebrochen haben und ob es genau diejenigen Patienten sind, die erbrochen haben. Das sind immer noch Unklarheiten, die die Interpretierbarkeit der Folgezyklen meines Erachtens sehr infrage stellen.

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

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Darauf möchte ich auch noch einmal kurz eingehen. Für den berechtigten Punkt vielen Dank.

Wir müssen uns ja vor Augen führen, dass wir im Bereich der Supportivtherapie sind. Das heißt, wir bewerten hier nicht die Primärtherapie, sprich die onkologische Therapie des Tumors, sondern ein Supportivtherapiepräparat. Das heißt, die Gründe für ein Abbrechen sind mannigfaltig. Natürlich kann nicht ausgeschlossen werden, dass diejenigen Patienten, die weiterhin Übelkeit und Erbrechen hatten, zu denen gehören. Das ist ein berechtigter Punkt, den wir auch nicht vollständig ausräumen können. Allerdings muss man sagen, dass es der Bewertung, ob das Präparat in den Folgezyklen wirkt oder nicht, nicht unbedingt Abbruch tut; denn wir sehen ja, dass in den Folgezyklen das Ansprechen zum Teil sogar höher ist als in den vorangegangenen Zyklen. Das heißt, selbst wenn dort eine Selektion stattgefunden hätte, sieht man allerdings nach wie vor das Ansprechen. Natürlich sind dort einige Patienten, die trotzdem Probleme mit Übelkeit und Erbrechen hatten; das ist richtig.

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

Herr Vervölgyi: Noch einmal eine ergänzende Bemerkung. Sie sagen, die Ansprechrate war in den Folgezyklen gegebenenfalls sogar höher. Das ist natürlich nur bezogen auf diejenigen Patienten, die noch zu dem Zeitpunkt unter Risiko sind. Wenn ich das auf alle Randomisierten beziehe, was ich eigentlich in einer ITT-Analyse machen sollte, dann sieht das natürlich wiederum ganz anders aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Ich glaube, wir verstehen uns da eigentlich recht gut, was die Datenlage angeht. Richtig, ja: Wir haben das ja auch in zwei unterschiedlichen Sichtweisen betrachtet. Wir

haben einmal Zyklus für Zyklus diejenigen Patienten angeschaut, die noch vorhanden waren. Das ist die Analyse, wo wir ein besseres Ansprechen sehen, mit dem Malus der möglichen Patientenselektion. Wir haben aber auch an der Zeit bis zum ersten Erbrechen über mehrere Zyklen gesehen, dass das Ansprechen sehr gut erhalten bleibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich glaube trotzdem, dass es sehr wichtig ist, sich anzuschauen, warum die Patienten herausgefallen sind, weil es, wie Sie ja gerade gesagt haben, eine Supportivtherapie ist, die hier untersucht wird. Das heißt, wenn ein Patient aus der Studie ausscheidet, weil seine Chemotherapie beendet ist, dann ist es nicht informativ; so würde ich das einmal nennen. Das heißt, solche Patienten braucht man in der weiteren Auswertung auch nicht zu berücksichtigen. Angenommen, das wäre hier so gewesen – alle Patienten, die abgebrochen haben, wären nicht informativ, einfach nur, weil deren Chemotherapie zu Ende ist –, dann wären beide, sowohl die Analyse über mehrere Zyklen, die Sie auch geliefert haben – einerseits ist das der Gesamtanteil der Patienten, die nicht erbrochen haben –, als auch die Kaplan-Meier-Analyse, nicht signifikant. Dann frage ich mich unter der Prämisse, dass alle Patienten nicht informativ ausgefallen sind, woher der Zusatznutzen kommt. Wenn es auf der anderen Seite aber informativ gewesen wäre, dann muss man sich fragen: Welche Validität haben die Daten überhaupt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, noch einmal Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaro): Ich möchte es eigentlich nicht so im Raum stehen lassen, dass die Daten nicht valide sind. Selbst wenn wir jetzt ein Extrembeispiel wählen würden, dass tatsächlich alle Patienten, die Übelkeit und Erbrechen im ersten Zyklus hatten, aus den Folgeanalysen herausgefallen wären, und wir bei den verbleibenden Patienten ein besseres Ansprechen sähen, dann tut es meines Erachtens der Darstellung des Nutzens über mehrere Zyklen hinweg keinen Abbruch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich wollte auch noch einmal auf die moderat emetogene Subgruppe eingehen. Sie hatten eben kurz gesagt, es gebe einen Strauß von Gründen, warum diese Patienten die Studie abgebrochen haben. Ich kenne das eigentlich so, dass Studienabbruch – in diesem Fall ist es ja Therapieabbruch – etwas ist, wozu auch Gründe erhoben werden. Das ist eigentlich, soweit ich das kenne, Standard. Meine Frage ist nun: Liegt Ihnen das wirklich nicht vor, oder haben Sie es nicht ausgewertet, weil es zu heterogen war, oder was war hier der Grund? Ich frage dies, weil es wirklich relevant wäre, auch vor dem Hintergrund der Zahlen der Ereignisse in späteren Zyklen, die ja sehr viel niedriger sind, was die Hypothese des IQWiG doch eher stützt, dass da gezielt diejenigen Patienten herausgegangen sind, die nicht gut angesprochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske.

Frau Loske (Tesaro): Bezüglich Ihrer Rückfrage: Das können wir natürlich verstehen. Wir haben uns in der Vorbereitung auf diese Anhörung noch einmal die Daten angeguckt, weswegen die Patienten abgebrochen haben. Der Prozentsatz, der zum Beispiel wegen Nebenwirkungen oder nicht vorhandener Wirksamkeit abgebrochen hat, war sehr, sehr niedrig. Zum Prozentsatz derjenigen Patienten, die die Einwilligungserklärung zurückgezogen haben: Das war meistens der Hauptgrund des Ausscheidens. Da können wir natürlich nicht ausschließen, dass die Patienten die Einwilligungserklärung zurückgezogen haben, weil sie aus irgendeinem Grund mit der Studie oder der Wirksamkeit nicht zu-

frieden waren, es aber nicht geäußert haben. Ansonsten sieht man nach Zyklus 4 tatsächlich, dass viele Patienten aufgrund der Beendigung der Chemotherapie die Studienteilnahme abbrechen. Das sind natürlich all die Brustkrebspatientinnen, die entsprechend nur vier Zyklen erhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich glaube, es ist wichtig, noch einmal darauf hinzuweisen: Es war ja eine Studie über den ersten Zyklus, sodass wir es formal nicht mit einem Abbruch zu tun haben, wenn die Patienten und Patientinnen nach dem ersten Zyklus gesagt haben: Ende. Das ist meines Erachtens wichtig, um eben jetzt auch die Frage beantworten zu können, wieso die Gründe für einen Studienabbruch nicht erhoben worden sind. Dies war deshalb so, weil es de lege lata eben kein solcher Abbruch war, weil die Studie sich ja nur auf den ersten Zyklus bezog und die weitere Teilnahme freiwillig war

(Frau Dr. Müller: Ja, klar!)

– das ist, glaube ich, der entscheidende Unterschied –, weshalb das dann eben nicht sauber dokumentiert worden ist. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie hätten die Zahlen also vorliegen, aber Sie sagen, sie sind aufgrund des Studiendesigns praktisch nicht verwertbar – so habe ich Sie eben verstanden –, weil in der Gruppe, die die Einwilligung zurückgezogen hat, sich einfach ein ganzer Strauß von Gründen versteckt. Im Prinzip liegt es also am Design. Dann wäre die Frage: Warum haben Sie das so designt, wirklich nur auf den ersten Zyklus abzustellen – das ist ja ein Problem hier –, was war der Grund? Ich meine, Sie haben ja schon gesagt, das sei prädiktiv. Aber trotz alledem – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Ja, vollkommen richtig. Ich glaube, wir haben ein gutes gemeinsames Verständnis. Es ist in der Tat so, dass wir dort der EMA-Leitlinie gefolgt sind, wo eben der erste Zyklus im Vordergrund steht. Das haben wir eingehalten. Im Bereich Übelkeit und Erbrechen, also Anti-Emese, sind die Studien auch üblicherweise so designt. Von daher ist das in der Tat dem Studiendesign geschuldet. Ich glaube, da gibt es nicht viel hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi. – Hat sich erledigt, okay. – Weitere Fragen? – Sehe ich keine mehr. – Dann haben Sie noch einmal die Gelegenheit, wenn Sie wollen, 30 Sekunden, zwei Minuten, fünf Minuten, 30 Minuten lang zusammenzufassen, was aus Ihrer Sicht bemerkenswert und wichtig ist. Wer macht das? – Frau Schunck, bitte.

Frau Schunck (Tesaró): Vielen Dank, dass Sie uns heute zugehört haben und dass Sie uns jetzt auch noch einmal das Schlusswort erteilen.

Aus unserer Sicht stellen wir mit Rolapitant ein Medikament zur Verfügung, das wirklich mit einem relativ geringen Aufwand, der Einmalgabe, einen erheblichen Nutzen für den Patienten bringt, indem es die belastenden Nebenwirkungen Übelkeit und Erbrechen verhindert, ein Medikament, das dazu beiträgt, dass die Lebensqualität dieser, wenn ich jetzt einmal meine eigenen, persönlichen Worte benutze, wirklich schwer mitgenommenen Patienten in dieser Situation, in der sie sich zusammen mit ihren Familienangehörigen befinden, wirklich gesteigert wird. Ich denke, jedem von uns war schon einmal übel oder er bzw. sie hat sich erbrochen. Man weiß ja, wie einen das mitnimmt, und dies vor dem Hintergrund der Krebsdiagnose und der erfolgenden Chemotherapie. Von daher ist aus meiner Sicht alles, was in der Phase erleichtern kann und hilft, einfach nur gut für die Patienten und die Familien.

Wir sind stolz darauf, dass wir als einzige gemäß den vorgegebenen Linien vom G-BA, nämlich mit der entsprechenden zVT, für diese Non-AC-/Non-Carboplatin-Patienten den einzigen NK1-Inhibitor auf den Markt bringen, der hier statistisch signifikant einen Nutzen gezeigt hat. Da unterscheiden wir uns wirklich von allen anderen NK-1-Inhibitoren, die auf dem Markt sind, auch wenn wir jetzt der dritte sind.

Wir hoffen, dass wir Sie mit den Argumenten, die wir Ihnen heute noch einmal zusätzlich zum Dossier gebracht haben, überzeugt haben. Wir bedanken uns bei allen, die sich mit unserem Dossier beschäftigt haben und sich auch auf den heutigen Tag vorbereitet haben. Wir freuen uns darauf, Sie demnächst wiederzusehen, und hoffen, dass wir heute in unserem Dialog etwas für die Patienten bewirkt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns hier Rede und Antwort gestanden haben. – Wir werden das, was jetzt hier erörtert worden ist, selbstverständlich in unsere Entscheidung einbeziehen und zu wägen haben.

Damit ist diese Anhörung beendet, und wir sehen uns ja dann demnächst wieder in diesem Raum.

(Frau Schunck [Tesarò]: Genau!)

Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 13.31 Uhr