

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Regadenoson

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Juli 2019
von 11:10 Uhr bis 11:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Caesar

Herr Forst

Herr Dr. Reefschläger

Frau Dr. Zeisse

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

Herr Kumpf

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Ich glaube, wir werden jetzt mit dieser Anhörung relativ schnell fertig sein. Es geht um Regadenoson, Messung der fraktionellen Flussreserve.

Im Stellungnahmeverfahren hat es nur Feststellungen zur zVT, zu Patientenzahlen und zu anderen Kostenfragen gegeben, weil es seitens des pharmazeutischen Unternehmers eben kein inhaltliches Dossier gab. Der Hintergrund ist die wohl nach wie vor streitige Rechtsfrage. Sie sagen im Wesentlichen, dass Sie Bestandteil einer Methode seien und deshalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35 a SGB V nicht zugänglich seien. Das hat eben auch wesentlichen Raum in den Stellungnahmen, insbesondere derjenigen des vfa, eingenommen. Darüber hinaus führt der vfa auf, unbeschadet des Umstandes, dass eben der § 35 a nach seiner Sichtweise überhaupt nicht einschlägig sei, sei hier auf jeden Fall zu spät zu einer Dossievorlage aufgefordert worden, nämlich erst, nachdem der entsprechende Methodenbewertungsbeschluss zur fraktionellen Flussreserve dann eben gefasst worden ist. Insofern gibt es erst einmal inhaltlich zu den Wirkungen, Nebenwirkungen und segensreichen Dingen, die mit Regadenoson verbunden sind, wenig Stoff, über den diskutiert werden kann. Unbeschadet dessen würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer natürlich die Möglichkeit geben, einführend vorzutragen, wie seine Sicht der Dinge ist.

Vorher muss ich aber die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen. Deshalb bitte ich Sie auch, nachher, wenn Sie das Wort ergreifen, Ihren Namen, entsendendes Unternehmen oder eben den Verband zu nennen; Praktiker haben wir ja keine. – Es müssten heute Herr Dr. Caesar, Herr Forst, Herr Dr. Reefschläger und Frau Dr. Zeisse vom pharmazeutischen Unternehmer sowie Herr Kumpf und Herr Dr. Werner vom vfa hier sein – jawohl. Alle Angemeldeten sind da.

Ich bitte einfach den pU, noch einmal kurz seine Sicht der Dinge darzustellen. Wir brauchen das nicht ohne Not in die Länge zu ziehen, weil es ja auch relativ einfach zu fassen ist, was hier im Kern dann eben Gegenstand der Diskussion ist. – Wer möchte das machen? – Herr Forst, bitte schön.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Ich bin Prokurist des Unternehmens GE Healthcare Buchler GmbH & Co. KG. Wir vertreiben Methoden oder Arzneimittel, die in der Regel mit Methoden kombiniert werden, und haben immer wieder das Problem, welche die Sichtweise man hat: Ist es nun ein Arzneimittel, geht es in die frühe Nutzenbewertung, oder gehört es doch mehr zur Methode?

Wir sind in anderer Angelegenheit ja sehr positiv und kooperativ mit dem G-BA unterwegs. Ich darf nur daran erinnern, dass wir uns in der Endphase der Erprobungsrichtlinie Amyloid-PET befinden, wobei wir versuchen, den gesamten Sachverstand nicht nur der Industrie, sondern auch sämtlicher Fachgesellschaften zusammenzufassen, um dort etwas positiv zu bewirken. Bei der FFR haben wir uns bereits in die Methodenbewertung eingebracht. Das heißt, wir haben über die entsprechenden ärztlichen Teilnehmer dort auf die MVV bereits Einfluss genommen und dort auch sämtliche Daten zur Regadenoson schon eingebracht.

Insofern ist es natürlich die Problematik für uns, dass wir heute ein eigentlich bereits verhandeltes Thema vor uns haben, zumal der GKV-Spitzenverband dafür auch schon die Sachkostenerstattung inklusive natürlich der Kosten für Regadenoson in den Kostenpauschalen des EBM untergebracht hat, was eine teleologische Spätwirkung der Nutzenbewertung sein sollte.

Es ist also ein Sonderfall – das geben wir gerne zu –, und deswegen waren wir auch überrascht, als wir aufgefordert wurden, dann doch noch ein Dossier unter den von Herrn Professor Hecken schon

genannten Bedingungen einzureichen, wobei der Zeitraum einfach viel zu kurz war, um sich a) zu verständigen, was denn geeignete Endpunkte wären, oder um b) ein auch nur halbwegs vernünftiges Dossier einzureichen.

Nichtsdestotrotz sitzen wir heute hier und versuchen natürlich, diese Situation so gut wie möglich im Sinne der Versicherten zu lösen. Unsere wichtigste Aussage besteht darin, dass wir das einzige Produkt haben, das dafür über eine Zulassung verfügt. Wir wissen, dass die Studiendaten nach der gängigen Verfahrensordnung des G-BA nicht dazu geeignet sind. Wenn man sagt, das Endziel einer Belastung eine stabile Hyperämie ist, damit die Methode die Messung durchführen kann, dann kann man schlecht sagen, wie anschließend nach Methodenbewertung oder nach der Verfahrensordnung die Endpunkte für ein solches Produkt sind. Unser prinzipieller Punkt ist, dass wir meinen, da stoße die Verfahrensordnung an ihre Grenzen. Nichtsdestotrotz sagen wir: Wir sind ein zulassungstechnischer Solist bei der FFR, und deswegen beantragen wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen, um es einfach einmal so auf die Schnelle zusammenzufassen.

Wir werden es wie folgt haben: Ich bin Ihr primärer Ansprechpartner, Herr Dr. Caesar, der sehr tief in der Historie des Produktes steht, wird vielleicht wesentliche Teile beantworten, und unsere Experten aus der Firma werden dann, wenn es tieferliegende Interessen gibt, die entsprechenden Fragen noch beantworten. Insoweit freue ich mich jetzt auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Wer möchte? – Bitte schön, Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Herr Rodewyk war schneller, aber ich fange schon einmal an. – Mich interessiert Folgendes: Der G-BA hatte den Beschluss zur FFR schon im November 2017 gefällt, und im ursprünglichen Antwortschreiben an den pharmazeutischen Unternehmer wurde darauf hingewiesen, dass die Dossierpflicht davon abhängt, wie letztlich die Entscheidung zur FFR gefällt wird. Da hat mich dann die Frage nicht losgelassen, warum Sie erst ungefähr ein Jahr später, also im Oktober 2018, als die „Positive Opinion“ und auch die Zulassung schon absehbar waren, die erneute Frage an den G-BA gestellt haben, wie es denn mit der Dossierpflicht aussieht, und warum dies nicht schon früher geschehen ist. Dann hätten Sie ja für Ihre Dossiererstellung mehr Zeit gehabt.

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

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Danke für die Frage. – Zunächst einmal hatten wir uns natürlich schon auch an den Schriftwechsel mit dem G-BA gehalten, der gesagt hat, es bestehe keine Dossierpflicht; das war die Aussage im Mai 2017. Man hat uns zudem versichert, man werde auf uns zukommen, wenn sich das ändere. Insoweit hat es aus unserer Sicht primär diesen Druck nicht gegeben. Dann kam noch die Erstattung, und daraufhin haben wir gesagt: Na gut, der Fall ist erledigt, dann gibt es da halt keine Nutzenbewertung. Für uns war das eigentlich abgeschlossen.

Obwohl wir dieser Auffassung waren, haben wir uns unmittelbar nach der Erstattungsregelung im Oktober 2018 noch einmal an den G-BA gewandt, um zu fragen: Könnt ihr uns das bitte nochmals irgendwie bestätigen? Die Antwort, die eben just zu dem Zeitpunkt zu uns kam, als wir die „Positive Opinion“ vom CHMP bekommen haben, lautete dann: Nein, wir wollen doch ein Dossier sehen.

Also, ich bitte um Verständnis: Wir haben eigentlich alles getan, um diesen Fall im Vorfeld möglichst konziliant zu klären. Deswegen waren wir überrascht. Ich glaube, es besteht Einigkeit: Über die Weihnachtsfeiertage ist in sieben Wochen ein Dossier derjenigen Qualität, die Sie eigentlich auch für dieses Produkt verdienen, nicht zu leisten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jenseits des Umstandes, dass es dann am Ende knapp war, will ich nur sagen: Nach meinen Erkenntnissen ist nicht kategorisch vom G-BA geschrieben worden, es bestehe keine Dossierpflicht, sondern Dossierpflicht werde in Ansehung der Umstände, die Gegenstand und mit der Zulassung verbunden sind, dann eben endgültig geprüft. Ansonsten hätten wir uns ja in einen kontradiktorischen Gegensatz gesetzt. Insofern muss das ein bisschen relativiert werden. – Herr Rodewyk, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Dr. Rodewyk: Ich muss jetzt einfach einmal inhaltlich fragen: Sie sagten gerade, Sie seien Solist. Aber es gibt ja Adenosin. Jetzt mal für den Nichtkardiologen, der da kathetert: Was ist der Unterschied zwischen Ihrem Produkt und Adenosin, Vorteile/Nachteile?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Forst oder Herr Caesar.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Die Frage gebe ich gerne an Herrn Dr. Caesar weiter.

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

Herr Dr. Caesar (GE Healthcare Buchler): Im Kontext der frühen Nutzenbewertung unter Anwendung der Verfahrensordnung ist Regadenoson ein Solist. Der G-BA hat ja auch bei der Bewertung des Dossiers eine entsprechende Recherche nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie gemacht und bei dieser Gelegenheit herausgearbeitet, dass es zur pharmakologischen Stressauslösung zum Erreichen einer maximalen Hyperämie keine zugelassenen medikamentösen oder nichtmedikamentösen Verfahren gibt. Im Sinne des klinischen Kontextes dessen, was im Moment gemacht wird, ist Regadenoson zur Stressauslösung natürlich kein technischer Solist, weil ja andere Verfahren da sind, die genutzt werden, die aber – darauf legen wir an dieser Stelle Wert – alle keine Zulassung für die FFR haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar, also OLU bei der FFR. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe noch eine Frage zur Versorgungssituation. Die EBM-Ziffer gibt es ja schon etwas länger, auch mit der Möglichkeit von Sachkostenpauschalen. Haben Sie denn Hinweise, dass es ein Versorgungsproblem gibt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Forst.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Wir sehen, dass seit unserer Zulassung, seit wir dieses Produkt auch im Bereich der Kardiologie bewerben, jetzt eine verstärkte Nachfrage da ist. Wir sehen, dass die FFR in Deutschland, insbesondere im Vergleich zu den Nachbarländern, wo sie bis zu circa 30 Prozent aller Linksherzkatheteruntersuchungen und PCI ausmacht; momentan wahrscheinlich noch im Wachsen begriffen ist. Wir haben keinen Anhaltspunkt, und deswegen schließen wir uns der Bewertung des G-BA an, einem Beschlussentwurf, dass eine Obergrenze bekannt ist. Eine Untergrenze können wir nicht definieren, zumal die FFR natürlich immer situativ erbracht wird. – Also: Nein, wir haben keine Erkenntnisse darüber, ob es momentan zu einem Versorgungsengpass kommt. Wir sehen nur, dass seit unserer Zulassung die Nachfrage nach dem Produkt gerade im Herzkatheterlabor deutlich ansteigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (GE Healthcare Buchler): Herr Forst hat gerade die Frage des Versorgungspasses angesprochen; aber ich glaube, Ihre Frage war auch hinsichtlich Versorgungsproblemen zu verstehen. Wenn wir uns anschauen, was zum Beispiel die ESC-Leitlinie zur Durchführung von PCI fordert, nämlich dass, bevor man eine PCI anwendet, entsprechend eine FFR durchgeführt wird, dann stellen wir natürlich sehr wohl fest, dass wir in Deutschland ein Versorgungsproblem haben, was daher kommt, dass in Deutschland viel zu schnell gestentet wird, ohne dass man vorher den entsprechenden Status der Stenosen überprüft. Von daher wäre es sehr wohl im Interesse der Versicherten, dass wir mit Hilfe eines jetzt erstatteten Verfahrens der FFR und mit einem zugelassenen pharmakologischen Stressauslöser eine höhere Rate an FFR-Messungen bekommen, um zu verhindern, dass die Rate der unnötigen PCI zu hoch bleibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. – Herr Kuhn, bitte.

Herr Kuhn: Tatsächlich habe ich noch eine medizinische Frage. In Ihrer Fachinformation wird darauf hingewiesen, dass es als pharmakologischer Stressauslöser angewendet wird. 2017 gab es im *New England Journal* zwei Publikationen, zum einen der Studie DEFINE-FLAIR und zum andere der Studie iFR SWEDEHEART – sehr netter Name –, die beide nachgewiesen haben, dass die FFR-Messungen ohne und mit pharmakologischer Intervention ähnlich wirksam sind, also ähnlich in ihrer diagnostischen Akkuratheit und ähnlich auch in Bezug auf klinische Endpunkte. In diesen beiden Studien wurden also klinische Endpunkte untersucht. Jetzt ist meine Frage, wie Sie denn den Stellenwert von Regadenoson als pharmakologischem Stressauslöser gegenüber einer FFR-Messung ohne pharmakologischen Stressauslösung sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Forst.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Mit dieser Frage, so müssen wir ganz offen sagen, haben wir uns natürlich nur peripher beschäftigt, da der G-BA per se die Methode, also alle nicht stressauslösenden Verfahren, für dieses Verfahren hier ausscheidet. Anderenfalls wären wir – dafür hätten wir Verständnis – in der Methodenbewertung. In diesem Bereich hätte man diese Fragen natürlich alle wunderbar klären können, unter anderem, wie all diese technologischen Verfahren einzuschätzen sind, die ja zu einem unterschiedlichen Zeitpunkt im Herzzyklus messen, und welche Parameter dann wirklich dafür maßgeblich sind, damit die gleichen Werte herauskommen. Das sind Algorithmen, das sind technische Geschichten, das ist die technische Seite, die wir bitte, mit Verlaub, in der Methodenbewertung klären müssen. Wenn wir hier über die stressbasierte FFR reden, können wir nur über die pharmakologische Belastung reden, über nichts anderes.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Kuhn? – Dann habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Wir haben jetzt auch eine methodische und medizinische Frage. Zur FFR-Messung mit oder ohne Diagnostikum will ich jetzt nichts fragen, weil das tatsächlich in der Methodenbewertung angeschaut wurde; ich denke, das ist hier heute nicht Thema. Ich habe eine Frage zu den zugegebenerweise nicht zugelassenen, aber trotzdem zum Teil in der Praxis eingesetzten Diagnostika. Sie haben ja mit der Stellungnahme die Studie im Vergleich zu Adenosin nachgereicht.

Meine Frage betrifft Folgendes: Da gibt es ja Unterschiede in der Applikationsweise, auf die Sie auch hingewiesen haben. Adenosin kann man nur applizieren, wenn man einen zentralen Zugang hat, also einen ZVK legt; das ist bei Regadenoson anders. Da gibt es auch die Möglichkeit eines peripheren Zugangs. Wir haben jetzt keine Kliniker, aber ich richte die Frage an Sie: Welche Relevanz hat dies in

dieser konkreten Situation? Wird ohnehin ein ZVK gelegt, wenn man diese Messung macht, oder bringt es irgendeinen Benefit, wenn man peripher applizieren kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Forst.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Ich werde die Frage, um deren Beantwortung zu vertiefen, noch an Herrn Dr. Caesar weitergeben. – Zunächst einmal ist die Basissituation die, dass es bei den möglicherweise in Betracht kommenden pharmakologischen Substanzen wie dem Adenosin eine ganze Reihe von Dosierungsschemata und auch Applikationsarten gibt, sodass wir nachvollziehen konnten, dass sich der G-BA – ich glaube, das war auch seine Absicht – hier in dieser Nutzenbewertung nicht auf irgendetwas festlegen wollte. – So viel dazu.

Wir können nur sagen, dass die selbst von uns in der Zulassungsstudie eingereichten Daten einer Applikationsart von Adenosin entsprechen, die heute nicht durch die Zulassung der in Deutschland verfügbaren Produkte abgebildet ist. Insoweit tun wir uns natürlich unheimlich schwer, hier darüber zu spekulieren, welche Auswirkungen es auf Dosierungen und auf das Nutzen-Risiko-Verhältnis hat, ob Sie mittels eines Katheters direkt ins Herz geben, welche Menge man benötigt und ob die Anflutung stärker ist. Das alles sind Dinge im Vergleich zu einer peripheren Kurzzeitinfusionen; außerdem gibt es diese periphere Dauerinfusion, wie wir sie auch in der Myocardszintigraphie haben.

All diese Dinge sind konkret für uns nicht fassbar, weil da einfach sehr viel passiert. Also, die Formulierung „zweckmäßige Vergleichstherapie nach Maßgabe des Arztes“ trifft es meines Erachtens sehr gut. Es ist tatsächlich so: Da wird sehr viel gemacht, und wir können jetzt nicht abschätzen, was davon äquivalent wäre.

Frau Dr. Müller: Das war eigentlich nicht direkt die Frage, aber trotz alledem war Ihre Antwort interessant. Sie leiten auf jeden Fall keinen Benefit daraus ab. Klar, Adenosin ist nicht zugelassen, es ist nicht als zVT benannt, aber Sie leiten auch keinen Benefit daraus ab. Sie haben eine Studie gegen Adenosin, die Sie auch vorgelegt haben. Sie leiten, wenn ich Sie richtig verstanden habe, aus dem Applikationsweg, der bei Regadenoson nicht zwingend die Anlage eines ZVKs erfordert, keinen Benefit ab.

(Herr Forst [Gesetz Healthcare Buchler] nickt)

– Ja, ist gut; dann habe ich das richtig verstanden. – Danke.

Herr Forst (Gesetz Healthcare Buchler): Vertiefend wird Herr Dr. Caesar dazu Stellung nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Caesar.

Herr Dr. Caesar (GE Healthcare Buchler): Wir leiten den Benefit oder besser den Zusatznutzen, wie bereits ausgeführt, aus dem Status als Solist gegenüber den anderen nicht zugelassenen Verfahren ab. Wir wissen, dass Regadenoson, wenn wir das Produkt mit anderen pharmakologischen Stressauslösern vergleichen, eine ganze Anzahl an verfahrenstechnischen, an Vorteilen hat, die sich alleine durch die Art der Applikation ergibt, die sich zum Beispiel auch aus dem Status der formalen Gegenanzeige in Bezug auf Adenosin bei Patienten mit Bronchospasmus ergibt, was wir bei Regadenoson nicht haben, sodass wir letztendlich natürlich unterschiedliche Vorteile haben, die aber im Sinne der Nutzenbewertung wiederum für einen patientenrelevanten Zusatznutzen nicht qualifizierend sind. Daher kommen wir im Sinne der Nutzenbewertung – und deswegen sitzen wir ja gerade hier – zu der Erkenntnis, dass wir den Zusatznutzen verfahrensordnungsgemäß aus dem Status als Solist ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Da müssen wir gucken, wie wir damit umgehen.

Möchten Sie noch mal kurz zusammenfassen? Es ist eigentlich alles gesagt, aber ich gebe Ihnen trotzdem die Möglichkeit, Herr Forst, bitte schön, wenn Sie möchten.

Herr Forst (GE Healthcare Buchler): Es ist alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir müssen schauen. Es ist eine etwas schwierige Situation, weil eben wirklich jenseits des Umstandes, wie das Verfahren gelaufen ist, der entscheidende Punkt ist, dass Sie eben den einzig zugelassenen Wirkstoff bei pharmakologischen Stressauslösern haben; das werden wir dann selbstverständlich zu betrachten haben.

Danke, dass Sie da waren, danke, dass Sie das Dossier zusammengeschustert haben, so sage ich einmal; wer auch immer letztlich die zeitliche Dimension in letzter Konsequenz zu verantworten hat. Wir werden das, was wir in der letzten halben Stunde besprochen haben, selbstverständlich einbeziehen.

Danke auch noch einmal für die Beteiligung an der anderen Studie, also bei dem §-137-e-Verfahren. Das ist eine andere Baustelle, die Sie eingangs erwähnt haben. Das ist ja eigentlich das, worin Sie sich auskennen und womit Sie ja auch ständiger Gast dieses Hauses sind. So haben Sie mal einen anderen Unterausschuss kennengelernt; das ist ja auch einmal ganz nett. – Danke schön; dann können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 11:38 Uhr