

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Neratinib (D-506)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 6. April 2020  
von 11:13 Uhr bis 11:53 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Bilgeri  
Herr Dr. Menzler

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

Frau Dr. Genet  
Herr Kullack

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Herr Genovese  
Herr Lorenz  
Herr Dr. Neckermann  
Herr Dr. Rosé

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau El Rabadi  
Frau Dr. Hell

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

Herr Voltzenlugel  
Herr Dr. Wilken

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

Herr Prof. Dr. Tesch  
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:13 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen mit leichter Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel zu unserer zweiten Anhörung am heutigen Tage, Stellungnahmeverfahren Neratinib zur erweiterten adjuvanten Behandlung von Patienten mit HER-positivem und HER2-überexprimiertem/amplifiziertem Mammakarzinom. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2020, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Pierre Fabre Pharma, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Roche Pharma, Pfizer Pharma, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wie im normalen Verfahren die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für Pierre Fabre müssten Herr Genovese, Herr Lorenz, Herr Dr. Neckermann und Herr Dr. Rosé da sein, jawohl. Es müssten für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie wieder da sein: Herr Prof. Wörmann und Herr Prof. Tesch, jawohl, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Herr Voltzenlugel und Herr Dr. Wilken, auch da, für den vfa Herr Dr. Rasch, jawohl, für Daiichi Sankyo Frau Dr. Bilgeri, jawohl, dann Herr Dr. Menzler, ja, für Pfizer Frau Dr. Genet und Herr Kullack, ja, für Roche Frau El Rabadi und Frau Dr. Hell, jawohl. Es müssten alle aufgerufen sein. Ist von den Externen noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Es meldet sich keiner.

Ich würde darum bitten, dass der pharmazeutische Unternehmer zunächst aus seiner Sicht zu dieser Dossierbewertung des IQWiG vom 27. Februar 2020 Stellung nimmt. Dann treten wir in die übliche Frage- und Antwortrunde ein. Wer möchte das für Pierre Fabre machen? – Herr Lorenz, bitte.

**Herr Lorenz (Pierre Fabre Pharma):** Das würde ich machen. Wir teilen es ein wenig. Ich sage zuerst etwas über das Team und übergebe dann an Herrn Dr. Neckermann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wunderbar. Machen Sie das.

**Herr Lorenz (Pierre Fabre Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank, dass Sie die Anhörung zum Wirkstoff Neratinib unter den gegebenen Umständen ermöglicht haben. Wenn Sie erlauben, machen wir heute die Einführung im Team. Ich möchte das Team kurz vorstellen und übergebe dann an unseren Business Unit Director, Herrn Dr. Neckermann. Außer Herrn Dr. Neckermann ist heute Herr Dr. Rosé, unser Medical Director, mit online. Wir haben noch Herrn Genovese. Er ist Market Access Manager in meinem Team. Kurz zu mir: Ich heiße Michael Lorenz und leite das Market Access Team. – Ich übergebe nun an Herrn Dr. Neckermann. Vielen Dank.

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

**Herr Dr. Neckermann (Pierre Fabre Pharma):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Vielen Dank für Ihre einleitenden Worte. Herr Vorsitzender, wie eben schon von Ihnen erwähnt, geht es heute um Neratinib, einen zielgerichteten pan-HER-Inhibitor. Neratinib ist für die erweiterte und extendierte adjuvante Behandlung von Patienten mit HER2- und Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom zugelassen. Es gilt für Patienten, die vor weniger als einem Jahr eine Trastuzumab-basierte adjuvante Therapie abgeschlossen haben. In meiner Einleitung würde ich gern auf drei Punkte eingehen: Das erste sind die wichtigsten Ergebnisse der Zulassungsstudie, die daraus resultierenden Maßnahmen für das Diarrhoe-Management als zweiten Punkt und zum Ende das Fazit, das uns zur Einstufung des Zusatznutzens führte.

HER2-, Hormonrezeptor-positive Patientinnen stellen eine prognostisch schlechte Patientenpopulation mit einem hohen Risiko für Rezidive dar. Trotz bereits guter Therapiemöglichkeiten des frühen Mammakarzinoms – das ist unbestritten – hat diese Patientinnengruppe weiterhin ein hohes Risiko, Metastasen in lebenswichtigen Organen wie Lunge und Leber, aber auch in Knochen zu entwickeln. Ziel weiterer Therapien muss es daher sein, vor allem dieses Metastasierungsrisiko weiter zu minimieren.

Basis der Zulassung von Neratinib ist die ExteNET-Studie. In dieser Studie konnte für die zulassungsrelevante Gruppe der Hormonrezeptor-positiven Patientinnen, deren Trastuzumab-Therapie vor nicht mehr als einem Jahr abgeschlossen war, eine signifikante Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens gezeigt werden. Aber was bedeutet dies konkret für die Patientinnen? Das bedeutet für die Patientinnen, dass wir für die Hälfte der Patientinnen, die nach zwei Jahren ein Rezidiv entwickeln würden, durch eine Behandlung mit Neratinib einen Rückfall verhindern können. Dieser erhebliche Effekt zeigt sich auch nach fünf Jahren Nachbeobachtung immerhin noch für ein Drittel der Patientinnen.

Wie sah das Nebenwirkungsprofil aus? Das Nebenwirkungsprofil von Neratinib zeigte die bekannten Klasseneffekte von Tyrosin-Kinase-Inhibitoren mit insgesamt niedriger Ausprägung der schweren Nebenwirkungen. Einzig die Grad-3-Diarrhoe rate fiel mit 39 % besonders auf. Aber gerade dieser Wert ist dadurch zu erklären, dass in der ExteNET-Studie eine Diarrhoe-Prophylaxe noch nicht vorgesehen war. Dieser Problematik wurde nach Auswertung der Studie mit der sogenannten CONTROL-Studie begegnet. In dieser Studie erhielten Patientinnen systematisch prophylaktische Maßnahmen gegen die Diarrhoe. Dadurch konnte auf der einen Seite die Rate der Grad-3-Diarrhoen um bis zu 20 % gesenkt werden. Aber was für Patientinnen dabei vor allem im Vordergrund steht, ist die kumulative Dauer der Diarrhoe. Diese konnte über alle Schweregrade von 59 auf 14 Tage reduziert werden. Das heißt, im gesamten Therapiezeitraum von einem Jahr ist die Diarrhoe auf zwei Wochen begrenzt, wobei hier, wie schon gesagt, milde Ausprägungen eingeschlossen sind. Diese Prophylaxe fand deshalb auch Einzug in die Fachinformationen und wird heute im klinischen Alltag so umgesetzt.

Zusätzlich ermöglicht ein adäquates Therapiemanagement, zum Beispiel durch Dosisreduktion der oralen Therapie, eine aufgetretene Diarrhoe schnell zu behandeln. Die Diarrhoe ist unter Berücksichtigung dieser Daten heutzutage handhabbar, reversibel und – ich denke, das ist auch wichtig – führt zu keinen Dauerschäden für die Patientinnen.

Sehr geehrte Damen und Herren! Lassen Sie uns hier nochmals betonen, dass wir uns mit einer Neratinib-Therapie bei Patientinnen in der Situation des frühen Mammakarzinoms befinden. Gerade deshalb ist die Balance aus Wirksamkeit, Verträglichkeit so wichtig, da wir mit Neratinib für eine bedeutende Anzahl von Patientinnen verhindern können, dass sie Fernmetastasen entwickeln und damit in eine metastasierte, unheilbare Krankheitssituation überführt werden und letztendlich an der Erkrankung versterben. In Expertenkreisen besteht Konsens, dass heutzutage keine Patientin an Brustkrebs stirbt, wenn sie nicht Fernmetastasen entwickelt.

Zusammenfassend können wir feststellen: HER2- und Hormonrezeptor-positive Patientinnen mit Brustkrebs profitieren von einer Therapie mit Neratinib. Das Risiko, Metastasen in lebenswichtigen Organen oder Knochen zu entwickeln, wird halbiert und damit auch das Risiko, vorzeitig zu versterben. Das Sicherheitsprofil von Neratinib entspricht dem der bekannten Tyrosin-Kinase-Inhibitoren und ist gut beherrschbar. In der Gesamtschau überwiegt der Nutzen für Patientinnen, weshalb wir einen beträchtlichen Zusatznutzen für Neratinib ableiten. – Wir freuen uns darauf, diese Punkte mit Ihnen zu diskutieren. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Neckermann. Ich knüpfe an das an, was Sie gerade gesagt haben. Wir wissen alle, dass es im Zulassungsverfahren der EMA eine relativ gespaltene Meinung hinsichtlich der Zulassung gab. Elf CHMP-Mitglieder haben sich gegen die Zulassung ausgesprochen, weil sie die erheblichen gastrointestinalen Problemstellungen gegenüber der nur moderat absoluten Differenz bei den Rezidiven gesehen haben. Sie, Herr Dr. Neckermann, haben gerade ausgeführt, dass es zwischenzeitlich eine Prophylaxe hinsichtlich der Grad-3-Diarrhoen gebe, dass es Maßnahmen gebe, mit denen die Grad-3-Diarrhoen reduziert würden und die kumulative Dauer der Diarrhoen begrenzt werden könnte. Das ist seit der Zulassung natürlich eine Weiterentwicklung. Deshalb meine Frage an die Kliniker, Herrn Tesch und Herrn Wörmann: Wie schätzen Sie das Verhältnis von Nutzen und Schaden von Neratinib ein, insbesondere mit Blick auf die gastrointestinale Toxizität unter Würdigung dessen, was Herr Neckermann bezogen auf das Management dieser Nebenwirkungsprofile ausgeführt hat? – Wer möchte das machen? Herr Tesch?

**Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO):** Ja, gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Prof. Tesch.

**Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO):** Vielen Dank für die Möglichkeit. Wir haben an der ExteNET-Studie teilgenommen und Patientinnen in die Studie eingebracht und behandelt. Wir kennen das Problem der Diarrhoen mittlerweile sehr gut, weil eine ganze Reihe von anderen Substanzen damit behaftet ist, insbesondere die Tyrosin-Kinase-Inhibitoren. Diese Nebenwirkung ist relevant. Eine Grad-3-Diarrhoe heißt bis zu sieben flüssige Stühle pro Tag. Aber wir können mit diesen Nebenwirkungen umgehen. Wir können entsprechende Prophylaxen durchführen und auch, wie in der CONTROL-Studie dargestellt worden ist, muss ein intensives Nebenwirkungsmanagement erfolgen. Dieses intensive Nebenwirkungsmanagement beinhaltet die Aufklärung der Patienten, engmaschige Kontrolle, Prophylaxe mit Medikamenten wie Loperamid in ausreichender Dosierung, Substitution von Flüssigkeit, Ernährungsberatung, eventuell Anpassung der Dosis. Wir glauben und haben auch gesehen, dass diese Nebenwirkung gut beherrscht werden kann, von Patienten toleriert wird und dass das eigentlich kein Grund ist, diese Therapie vorzuenthalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Tesch. – Herr Dr. Rosé, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma):** Nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie haben sich nicht gemeldet. – Herr Wörmann, bitte, noch zu den Nebenwirkungen und zu dem Verhältnis.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, der erste Punkt ist, dass wir uns hier insgesamt auf einem erfreulich sehr hohen Niveau bewegen. Wir wären extrem dankbar, wenn wir über Heilungsraten bei anderen Krankheiten wie beim Mammakarzinom sprechen dürften. Trotzdem lernen wir von der adjuvanten Therapie bei der Chemotherapie, dass die größte Angst der Frauen vor dem Rezidiv und vor den Metastasen besteht, selbst Unterschiede von zwei oder 3 % die Frauen nicht davon abbringen, einer Chemotherapie zuzustimmen, auch wenn das manchmal absolut in diesem Bereich liegt. Der wichtige Punkt für uns ist der, den Hans Tesch genannt hat. Das Entscheidende ist am Anfang das Gespräch mit der Patientin, und die Patientin muss abwägen, wie groß ihre Ängste sind. Vor allem bei den jüngeren ist es eindeutig, dass es die Vermeidung des Rezidivs ist. Bei Älteren mag das eventuell anders ausfallen. Aber die Saldierung findet nicht auf einer Eins-zu-eins-Ebene statt, sondern ist eine konsekutive. Die Patientinnen entscheiden zuerst, was die höchste Priorität ist. Das ist bei der großen Mehrzahl die Vermeidung des Rezidivs. Dann das Management der Nebenwirkungen: Da ist der von Hans Tesch erwähnte Plan inzwischen absolut Standard. Er ist festgeschrieben

und Teil der Fachinformation. Die ESMO hat in ihrer Bewertung von Neratinib den Grad A gegeben. Das ist die höchste Bewertung. Das reflektiert den klinischen Gewinn bei der Heilungsrate.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Vielen Dank. Es hat bei der Protokolländerung vom Oktober 2011 der Studie ExteNET eine Veränderung gegeben. Damals wurde die Rekrutierung neuer Patienten gestoppt und die Nachbeobachtungszeit für die Endpunkte Rezidive und Gesamtüberleben verkürzt. Können Sie uns sagen, was die Ratio für diese Protokolländerung war, die uns ein wenig ratlos hier im Raume sitzen lässt?

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma):** Wenn ich das beantworten darf?

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

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma):** Die Substanz ist in der Vergangenheit durch mehrere Hände gegangen. Zunächst wurde sie von Wyeth entwickelt. Dann wurde Wyeth von Pfizer gekauft. Schlussendlich hatte PUMA die Substanz übernommen. Der Grund, warum Pfizer damals die Verkürzung der Beobachtungszeit nicht vorgenommen hat, war innerhalb Pfizers eine strategische Überlegung zwischen verschiedenen Produkten, die zu der Zeit in der Entwicklung waren. Deshalb hat Pfizer damals gesagt, sie möchten ihre Investition in diesem Bereich reduzieren und die Studie etwas trunziert. PUMA hat letztendlich die Nachbeobachtungszeit von fünf Jahren gesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rosé. – Ich habe Frau Biester vom IQWiG, dann Frau Müller von der KBV und Herrn Marx vom GKV-SV. Frau Biester, bitte.

**Frau Biester:** Ich habe einen Punkt und eine Frage zu den Diarrhoen und dann noch eine Frage zu der Beobachtungszeit, die Herr Hecken gerade angesprochen hat. Zu den Diarrhoen: Das würde ich gern ein wenig einordnen. Der pU hat in seiner Stellungnahme diese CONTROL-Studie genannt, die nach der Zulassung aufgelegt wurde. Die ist nicht randomisiert. Das birgt erst einmal einige Schwächen. Deshalb muss man schauen, wie valide diese Daten sind. Allerdings finde ich 20 %, wenn das so ist, immer noch viel. Vor allen Dingen aus diesem Congress Abstract, das der pU der Stellungnahme beigelegt hat, geht hervor, dass immer noch über 30 % wegen Diarrhoen abgebrochen haben. Kann der pU das noch einmal einordnen?

Die zweite Frage zu den Diarrhoen ist, dass in der Studie ExteNET auch mit dem Amendment 7 eingeführt wurde, dass den Frauen Loperamid zur Verfügung stehen sollte. Wir wissen aber aus dem EPAR, dass das fast 92 % aus der Gesamtpopulation genommen haben, und für die Teilpopulation weder die, die der pU betrachtet, noch die, die das IQWiG betrachtet hat, stehen diese Daten zur Verfügung. Aber bei 92 % vermute ich, dass fast alle Frauen das genommen haben. Die Frage ist, ob das in diesem Zweijahreszeitraum war. Wie viele Frauen haben in diesem Zweijahreszeitraum Loperamid bekommen? – Das wäre die Frage dazu. Die zweite Frage zu der Heilungsrate stelle ich vielleicht nachher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Herr Rosé.

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma):** Es ist so, dass die CONTROL-Studie mehrere Kohorten untersucht. Sie ist nicht randomisiert. Das ist korrekt. Es ist allerdings eine sehr große Studie. Sie wird zum Schluss letztendlich 600 Patientinnen beinhaltet haben, auch in einem Setting, das der ExteNET-Studie eins zu eins vergleichbar ist. Es ist so, dass weiter an der Optimierung des Diarrhoe-Managements geforscht wird. Loperamid ist die eine Möglichkeit. Es gibt aber durchaus die Möglichkeit der Dosisescalation. Das sind zwei Kohorten, die derzeit laufen. Es wird damit nicht auf 20 %, sondern um 20 % im Grad-3 reduziert. Das heißt, die Kohorte mit der Eskalation hat beispielsweise derzeit die niedrigsten Grad-3-Raten, die nur noch bei 15 % liegen. Wir nehmen an, dass das die op-

timalste Variante ist, zu eskalieren und letztendlich die Diarrhoe-Prophylaxe mit Loperamid durchzuführen.

Zu Ihrer zweiten Frage in Bezug auf die Loperamid-Therapie bzw. Prophylaxe in der ExteNET: Es war keine strikte Prophylaxe von Beginn an vorgeschrieben. Es war richtig, dass man im Verlauf den Patientinnen Loperamid mit an die Hand gegeben hat. Aber es war keine strikte Prophylaxe, wie es heute beschrieben ist, dass ab dem ersten Tag der Therapie in den ersten zwei Wochen dreimal täglich Loperamid eingenommen wird. Das wurde letztendlich nach Rücksprache zum Teil reaktiv eingesetzt und dann möglicherweise sekundär-prophylaktisch, aber nie primär-prophylaktisch. Deshalb ist die ExteNET-Studie an dieser Stelle mit der Versorgungsrealität heute sicherlich nicht vergleichbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rosé. – Frau Biester.

**Frau Biester:** Vielleicht eine Frage an die Kliniker, wie man Loperamid auch als Sekundärprophylaxe einsetzen würde. Ich vermute einmal, da das kein überraschendes unerwünschtes Ereignis ist, würde man da frühzeitig hineingehen. Da wartet man wahrscheinlich nicht eine Woche ab, bis man den Frauen Loperamid geben würde, sodass ich das Argument nicht wirklich zielführend finde.

Der andere Punkt: Wenn Sie sagen, das würde man heute nicht mehr so machen, finde ich, stellt das schon fast die Übertragbarkeit Ihrer Studie infrage. Das ist auch ein schwieriges Argument.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Tesch. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO):** Zur der Zeit, als die ExteNET-Studie initiiert wurde, gab es in der Tat ein weniger striktes Nebenwirkungsmanagement, als das heute der Fall ist. Wir haben daraus gelernt, vor allem Grad-3-Toxitäten gar nicht erst entstehen zu lassen und die Patientin frühzeitig auf die entsprechenden Maßnahmen, die ich vorhin dargestellt habe, hinzuweisen. Aber das ist immer ein Thema Compliance, ein Thema bei oralen Therapien. Patienten neigen dazu, es trotz Aufklärung vielleicht nicht ernst genug zu nehmen. Manchmal wird die Supportivtherapie etwas vernachlässigt. Deshalb ist es entscheidend und wichtig, bei solchen Nebenwirkungen frühzeitig und primärprophylaktische Maßnahmen durchzuführen. Die Zeit war damals noch nicht reif dafür, heute macht man das. Man hat daraus gelernt. Darunter sehen wir zumindest kaum Therapieabbrüche, bei TKIs im Allgemeinen, bei Neratinib im Besonderen. Primärprophylaxe ist wichtig und eine ausreichende Dosierung. Auch das wurde sekundärprophylaktisch nicht häufig gemacht. Patienten haben einfach unterdosiert. Heute ist es notwendig, bis zu acht Kapseln Loperamid zu nehmen, um ausreichende Wirksamkeit gegen die Durchfälle zu bekommen. Das ist aus Angst oder Unwissenheit häufig von den Patienten nicht eingenommen worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Tesch. – Herr Rosé, Sie haben sich noch einmal gemeldet.

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma):** Ich möchte zu dem Punkt, den Herr Neckermann im Eingangsstatement nannte, kurz ergänzen. Wir hatten in der ExteNET-Studie kumulativ gesehen, 59 Tage Diarrhoe, und in der Loperamid-Kohorte in der CONTROL-Studie waren es nur noch 14 Tage. Daran sieht man eindeutig, dass es ein anderes Management gab und dass es anders handhabbar ist und adäquat gemanagt werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Biester, bitte.

**Frau Biester:** Ich habe dazu keine weiteren Fragen. Danke.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte einen weiteren Punkt ansprechen, wenn wir mit der Diarrhoe durch sind.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme die „negative Doppelbewertung des IQWiG“ von einmal der Zeit bis zum Auftreten von schweren UEs wie CTCAE größer Grad 3 insgesamt und zusätzlich von spezifischen schweren UEs. Ich wollte fragen: Könnten Sie vor dem Hintergrund erläutern, da es sich in beiden Fällen um Time-to-Event-Auswertungen der schweren UEs gehandelt hat, ist es so, dass bei den spezifischen UEs die Zeit bis zum ersten Ereignis der jeweiligen Kategorie erfasst wird, bei den schweren UEs insgesamt aber die Zeit bis zum überhaupt Auftreten des ersten Ereignisses. Beispielsweise wenn zuerst, was scheinbar früh auftritt, ein gastrointestinales Ereignis auftritt, wird eine später auftretende Fatigue nicht mehr erfasst. Würden Sie sagen, es handelt sich hier um eine teilweise Doppelerfassung, weitgehende Doppelerfassung? Wie würden Sie das interpretieren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Rosé.

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma):** Vielen Dank. Die Diarrhoe und die damit zusammenhängenden Ereignisse wie Oberbauchbeschwerden, durchaus auch Übelkeit und Erbrechen, Dinge, die durch die Diarrhoe mit beeinflusst sind, sind die Leittoxizität der Substanz. Wir gehen davon aus, dass das Toxizitätsbild zu großen Teilen durch dieses Event dominiert wird. Das wäre dazu unsere Stellungnahme, dass wir davon ausgehen, dass die Diarrhoe diese Kategorien beeinflusst hat.

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

**Frau Dr. Müller:** Das war nicht ganz die Frage, die ich gestellt habe. Das ist klar, und da sind sich alle einig, dass Diarrhoe im Nebenwirkungsprofil die Leittoxizität ist. Es ging mehr um diese Doppelerfassungsfrage, die Sie angesprochen hatten, dass ein schweres UE einmal in der Gesamtkategorie gewertet wird und dann noch einmal beim spezifischen UE als weiterer Nachteil. So hatte ich das verstanden. Da wollte ich fragen, ob das aus Ihrer Sicht eine vollständige oder eine teilweise Doppelerfassung ist.

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

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma):** Die Diarrhoe ist ein Ereignis, das in der Regel sehr früh eintritt. Für alle Grade ist es letztendlich nach zwei Tagen der Fall und für die Grad-3 nach acht Tagen. Daran sieht man, denke ich, dass die Diarrhoe sicherlich das federführende Ereignis ist, das diese Kategorien beeinflusst hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller

**Frau Dr. Müller:** Ich lasse das erst einmal. Es ging in eine andere Richtung. Darf ich noch eine Frage stellen?

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

**Frau Dr. Müller:** Das ist eine ganz andere, dieses Mal an die DGHO: In dieser Studie wurden keine Männer untersucht. Wie sehen Sie den Stellenwert bei HER2-positiven, HR-positiven Patienten von männlichen Brustkrebspatienten? Stellen die Männer aus Ihrer Sicht hier eine relevante Subgruppe dar?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Tesch, bitte.

**Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO):** Ich sehe das eher nicht so, obwohl wir uns wünschen würden, dass Männer nicht ausgeschlossen werden. Aber der Anteil der Männer beim Mammakarzinom ist circa 1 %, 2 %. HER2-positive sehe ich extrem selten. Daher, glaube ich, ist das einerseits verständlich. Aber der Wunsch wäre, dass Männer in Zukunft nicht mehr ausgeschlossen werden.



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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Ergänzung dazu: Fast alle Mammakarzinome beim Mann sind Hormonrezeptor-positiv und sehr selten HER2-negativ. Das macht es problematisch. Sie haben vielleicht trotzdem bei unserer Stellungnahme gemerkt, wir haben dort getrennt zwischen Patient, wenn wir generisch über die Indikation reden, und Patientin, wenn wir über die Studie geredet haben. Wir gehen im Moment davon aus, dass wir einen Evidenztransfer machen, wenn wir einen Patienten haben, der HER2-positiv und Hormonrezeptor-positiv ist – mit entsprechenden Risikokonstellationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Danke schön.

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

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaften. Ich würde gern in Erfahrung bringen, wie Sie die Aussagekraft der Daten einschätzen, da wir nur einen zweijährigen Datenschnitt zur Verfügung haben und wir 3,9 % bzw. 9 % Rezidive sehen. Wie schätzen Sie diese Daten im Vergleich dazu ein, dass wir im Anwendungsgebiet teilweise Fünfjahresbeobachtungsdaten haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, bitte, dann Herr Tesch.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Frage ist: Da die Daten vom Unterschied her sehr überzeugend sind und der Unterschied signifikant ist, glauben wir, dass es zum jetzigen Zeitpunkt richtig ist, dass uns die Substanz zur Verfügung steht. Ich glaube aber auch, dass wir unbedingt eine spätere Auswertung brauchen. Dann sollte geschaut werden, ob das jetzt festgeschriebene Management so umgesetzt wird, wie wir uns das vorstellen, wie wir es in den Praxen erleben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Tesch, bitte.

**Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO):** Dem kann ich mich nur anschließen. Die Beobachtungszeit ist relevant und zeigt signifikant positive Ergebnisse. Es ist wichtig, Langzeitbeobachtung über fünf, zehn Jahre zu haben, die wir derzeit aus der Studie noch nicht ablesen können. Aber derzeit ist es wichtig, aus der relativ kurzen Beobachtungszeit diese positiven Ergebnisse zu bekommen und den Patienten zu vermitteln, dass die Zulassung da ist. Für die Patientinnen bedeutet das, bereits Shots zu dem frühen Zeitpunkt zu geben, wobei die meisten Ereignisse in den ersten zwei bis drei Jahren stattfinden, dass wir hiermit einen wichtigen Beitrag zur Senkung der Rezidivrate leisten können. Zum späteren Zeitpunkt kommt es vor allem darauf an, Gesamtüberlebensdaten zu bekommen. Aber da die Ereignisse noch zu wenige sind, kann das erst nach etlichen Jahren passieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe Frau Biester und Frau Müller.

**Frau Biester:** Ich hatte eigentlich die Frage, die Herr Marx gerade gestellt hat. Vielleicht ergänzend die Nachfrage an die Kliniker: Was wäre ein Mindestbeobachtungszeitraum, der aussagekräftige Daten zu diesen Endpunkten wie zum Beispiel Rezidive geben würde?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir schauen bei dem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom auf viele Jahre. Das heißt, nach fünf und nach zehn Jahren schauen wir uns Datenschnitte an. So sind die großen Metaanalysen angelegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Sehen Sie das genauso, Herr Tesch?

**Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO):** Ja. Das HER2-positive Mammakarzinom ist noch aggressiver als das Hormonrezeptor-positive. Wir haben diese Subgruppe der triple-positiven. Aber wir sehen auch da

schon nach zwei, drei Jahren meistens bei den Studien, wie auch beim Pertuzumab, positive Ergebnisse. Das heißt, zwei bis drei Jahre sind belastbar, fünf Jahre sind besser.

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

**Frau Biester:** Danke.

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

**Frau Dr. Müller:** Daran würde ich anknüpfen. Wir haben das Problem – Herr Prof. Hecken, Sie haben es schon angesprochen – der zahlreichen Amendments, die zu einem Abbruch der Erhebung bzw. der Nachbeobachtung und erneuten Wiederaufnahme geführt haben. Im Prinzip liegt ein Fünfjahresdatenschnitt vor, wenn auch nicht für overall survival bisher auswertbar. Der pU hat Sensitivitätsanalysen vorgelegt, die sich mit der Frage beschäftigen, ob man spätere Daten verwenden kann, allerdings erneut in der Population aller Hormonrezeptor-positiven Patientinnen ungeachtet der Dauer seit dem Abschluss der Trastuzumab-Therapie. Das IQWiG dagegen hat die zulassungskonforme Subgruppenanalyse einer Trastuzumab-Therapie vorgenommen, die weniger als ein Jahr zurückliegt. Vielleicht könnte der pharmazeutische Unternehmer dazu ausführen, warum sie diese etwas weitere Population in dem Fall gewählt haben. Davon ist abhängig, ob man sich eventuelle Sensitivitätsanalysen ansehen könnte.

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

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma):** Wir haben die Population sämtlicher Hormonrezeptor-positiven Patienten einbezogen, um die Robustheit der Daten auch für die Subgruppenanalysen zu gewährleisten, weil wir davon ausgehen, dass das Risiko, wie vorher seitens der Kliniker geschildert, beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom über die Dauer weiterhin hoch ist. Das ist etwas anders als bei den Hormonrezeptor-negativen Patientinnen.

Ich möchte gern kurz korrigieren: Wir haben nicht nur Daten oder Sensitivitätsanalysen zu der Population unseres Nutzendossiers eingereicht, sondern auch die Population der Patientinnen des IQWiG betrachtet, die Neratinib innerhalb eines Jahres begonnen haben. Dort haben wir auch die Rezidivrate betrachtet. In dieser Gruppe lag, ohne dass man Sensitivitätsanalysen und Ersetzungen vorgenommen hat, das relative Risiko bei 0,44; das heißt, eins zu eins konsistent mit den Daten der Gesamtpopulation, die wir eingereicht hatten. Die Ersetzungsstrategien, die wir vorgenommen haben, unterstützen die Analyse und zeigen die Robustheit der Daten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rosé. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Okay, dann habe ich das jetzt verstanden. Sie haben die größere Population gewählt, um eine robustere Datengrundlage zu haben und sehen aufgrund des Anteils, nehme ich an, der Patienten, deren Trastuzumab-Therapie schon länger zurücklag, hier kein Risiko einer Effektmodifikation, die die Ergebnisse unsicher macht.

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma):** Das war Teil der Subgruppenanalysen. Das hat dort keine Effektmodifikation ergeben. Korrekt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Okay, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Biester,

**Frau Biester:** Wir hatten bei uns in der Überprüfung geprüft, ob das ein Powerproblem sein könnte. Wir sehen das nicht so. Ich finde, das Vorgehen widerspricht ein wenig dem inhaltlichen Vorgehen in der Studie, weil der pU im Amendment 3 selber eine Anpassung der Populationsrekrutierung vorge-

nommen hat und dort nur noch solche Frauen eingeschlossen wurden, deren Trastuzumab-Therapie weniger als ein Jahr her ist. Kann der pU dazu noch etwas sagen? Ich finde, das passt nicht zusammen.

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma):** Sehr gerne. Es ging damals um die Gesamtpopulation. Damals waren Hormonrezeptor-negative Patientinnen ebenfalls in der Population beinhaltet. Wenn man sich die beiden Populationen Hormonrezeptor-negativ und Hormonrezeptor-positiv der HER2-positiven Patientinnen anschaut, ist es so, dass sich das Risiko der Rezidive, gerade bei den Hormonrezeptor-negativen, in einer asymptotischen Kurve zeigt. Das Risiko ist nach vier bis fünf Jahren relativ gering, während hingegen das Risiko der Hormonrezeptor-positiven Patientinnen nahezu linear verläuft, bis über zehn Jahre und weiter. Insofern sind es zwei unterschiedliche Risikoprofile. Damit haben wir es als gerechtfertigt angesehen, diese Population weiter in die Betrachtung einzubeziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchte jemand von den Klinikern noch etwas dazu sagen? – Herr Tesch? – Ja. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO):** Man hat auch aus den letzten zehn Jahren gelernt, dass die beiden Populationen biologisch und klinisch unterschiedlich sind. Das triple-positive und das Hormonrezeptor-negative HER2-positive Mammakarzinom sind anders genetisch, biologisch, klinisch, und werden in Zukunft separat in Studien untersucht. Man muss sich von vornherein diese Daten vergegenwärtigen und sagen, die neuen Konzepte haben andere Prioritäten bzw. nehmen andere zu diesen Themen Stellung. Es werden vermutlich deshalb für die beiden Populationen in Zukunft andere Standards gesetzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Tesch. – Frau Biester.

**Frau Biester:** Die Antwort von Herrn Rosé bezog sich nicht auf meine Frage. Mein Punkt bezog sich darauf, wie lange die Trastuzumab-Therapie her ist und nicht auf den Rezeptorstatus.

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

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma):** Das ist letztendlich miteinander verbunden. Es geht darum, dass Sie die Frage gestellt haben, warum für die Gesamtpopulation eine Einschränkung vorgenommen wurde. Diese Einschränkung wurde damals vorgenommen, weil das Gesamtrisiko der Population dominiert durch die Hormonrezeptor-negativen Patientinnen im ersten Jahr natürlich hoch ist. Deshalb hat man damals gesagt – das waren nach meiner Erinnerung die Daten der HERA-Studie –, dass man dort die Population eingeschränkt hat. Das Wissen über die Hormonrezeptor-positiv/negative Situation wurde damals erst entwickelt. Insofern hat man dann mit der EMA im Zulassungsverfahren aufgrund der Subgruppenanalysen darüber diskutiert, welche Population für Neratinib die geeignete Population ist. Auf dieser Einschränkung beruhend mit den Hormonrezeptor-positiven haben wir unsere Dossierbeschreibung vorgenommen. Wir sehen ein kontinuierlich hohes Risiko für die Patientinnen, die Hormonrezeptor-positiv sind. Aufgrund dessen haben wir die Population bezüglich der Zeit nicht eingeschränkt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rosé. – Frau Biester.

**Frau Biester:** Keine weiteren Fragen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer hat weitere Fragen? – Herr Marx, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe nur eine kurze Frage. Die Hormonrezeptor-positiven Patienten haben eine adjuvante, endokrine Therapie bekommen. Ich habe darüber keine Angaben gefunden. Können Sie uns kurz Auskunft darüber geben, welche adjuvanten endokrinen Therapien eingesetzt wurden?

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

**Herr Dr. Rosé (Pierre Fabre Pharma):** Sehr gerne. Das ist normaler Standard entsprechend der Leitlinien. Etwa 95 % sämtlicher Hormonrezeptor-positiven Patienten hatten eine begleitende anti-hormonelle Therapie. Das ist die übliche Vorgehensweise, wie sie in den Leitlinien steht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe keine Fragen mehr. Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal die Möglichkeit, aus seiner Sicht die letzte Dreiviertelstunde zusammenzufassen. Wer macht das? – Bitte schön.

**Herr Lorenz (Pierre Fabre Pharma):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrtes Auditorium! Vielen Dank für die rege Beteiligung an der Diskussion. Neratinib halbiert nahezu das Risiko von Patientinnen mit HER2-positivem, Hormonrezeptor-positivem Mammakarzinom, ein Rezidiv zu bekommen und damit den Übergang in eine meist palliative Situation. Die Therapie ist leider nicht nebenwirkungsfrei. Hervorstechend ist die Nebenwirkung Diarrhoe. Dabei muss man aber auch sagen, dass hier die Messung gegen Placebo gelaufen ist und daher vielleicht die hohen Raten zu erklären sind. Die Diarrhoen sind aber, wie die CONTROL-Studie zeigt, sehr gut beherrschbar, reversibel und zeitlich limitiert. Ich bin sicher, dass Sie beide Aspekte in der Gesamtschau entsprechend ihrer Ausbreitung würdigen werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Lorenz, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was wir ergänzend diskutiert haben, selbstverständlich zusätzlich zur Dossierbewertung in unsere Endbeurteilung einbeziehen.

Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche denjenigen, die im Laufe des Tages nicht noch einmal zugeschaltet werden, einen schönen Resttag. Danke schön. Damit endet diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11:53 Uhr