

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Pertuzumab/Trastuzumab (D-630)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juni 2021
von 11:00 Uhr bis 11:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Chizari
Frau Klawitter
Frau Dr. Scherer
Frau Dr. Tangermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Seagen Germany GmbH**:

Herr Altmann
Herr Koch

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

Herr Dr. Ratsch
Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Prof. Dr. Emons

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS)**:

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Frau Prof. Dr. Lüftner
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Für diejenigen, die jetzt neu hinzugekommen sind, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren; wir haben jetzt dreimal hintereinander für die nächsten gut zwei Stunden Pertuzumab und Trastuzumab in verschiedenen Anwendungsgebieten. Wir beginnen mit der Behandlung des metastasierten oder lokal rezidivierenden inoperablen HER2-positiven Mammakarzinoms und haben im Stellungnahmeverfahren hierzu Stellungnahmen zur Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April 2021 erhalten: zum einen von Roche Pharma, zum anderen von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, dann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, von Daiichi Sankyo Deutschland, von Seagen Germany GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss leider bei jeder der drei Anhörungen, die jetzt nacheinander kommen, die Anwesenheit feststellen, wobei bei Roche, glaube ich, immer die Stammbesetzung an Bord bleibt. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Scherer, Frau Dr. Tangermann, Frau Dr. Chizari und Frau Klawitter da sein – guten Morgen. Dann müssten dabei sein Herr Professor Ludwig und Herr Professor Emons von der AkdÄ, außerdem Herr Professor Hartkopf von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Frau Professor Lüftner und Herr Professor Wörmann von der DGHO – Herr Wörmann ist uns abhandengekommen; da machen wir mal ein Fragezeichen, eben gerade war er noch da –, dann Herr Altmann von Seagen – Herr Altmann ist nicht da –, außerdem von Seagen Herr Dr. Koch, Herr Dr. Ratsch und Herr Dr. Menzler von Daiichi sowie Herr Dr. Rasch vom vfa – wunderbar. – Herr Wörmann, sind Sie mittlerweile wieder zu uns gestoßen? – Nein, ist noch nicht da; aber wir können trotzdem beginnen.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte einzugehen, die in der Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April adressiert worden sind. Danach machen wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das hier? – Bitte im Chat melden oder einfach das Wort ergreifen. – Frau Dr. Scherer, bitte schön.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Plenums! Wir bedanken uns, dass wir die wichtigsten Aspekte zur Bewertung der subkutanen Fixdosiskombination von Pertuzumab und Trastuzumab darlegen dürfen. Zunächst stelle ich kurz meine Kolleginnen vor. Da ist Frau Dr. Chizari; sie ist Fachärztin und vertritt die medizinische Abteilung. Frau Klawitter steht für alle statistischen Fragen zur Verfügung. Frau Tangermann war für die Erstellung des Dossiers zuständig. Mein Name ist Jutta Scherer; ich bin ebenfalls Ärztin und mit meinem Team hauptsächlich für onkologische Dossiers bei Roche zuständig. Aufgrund der aktuellen Corona-Situation nehmen wir alle aus unseren jeweiligen Homeoffices an der Anhörung teil.

Heute geht es um den HER2-positiven Brustkrebs. Die duale Blockade des HER2-Rezeptors ist eine etablierte Therapieoption. Sie hat einen bedeutenden Stellenwert in der Erstlinientherapie des metastasierten Brustkrebses, in der neoadjuvanten und in der adjuvanten Behandlung. Der Stellenwert spiegelt sich in den nationalen und internationalen Leitlinien wider. Weltweit wurden seit der ersten Zulassung vor knapp acht Jahren knapp 500.000 Brustkrebspatientinnen mit der dualen HER2-Blockade behandelt.

Die subkutane Fixdosiskombination ist eine gebrauchsfertige Lösung. Arzt und Patient haben entsprechend ihrer Präferenz jetzt eine Alternative zur i.v.-Applikation zur Verfügung. Aus Sicht des Patienten ist die persönliche Zeitersparnis der größte Vorteil.

Zur Bewertung der subkutanen Fixdosiskombination haben wir die pivotalen Studien der intravenösen freien Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab herangezogen. Die mit der EMA abgestimmte Studie FeDeriCa belegt, dass die subkutane Fixdosiskombination mit der freien intravenösen Gabe von Pertuzumab und Trastuzumab bioäquivalent ist. Der Bioäquivalenznachweis gilt unabhängig von den zugelassenen Indikationen. Die pivotalen i.v.-Studien sind neben der Bioäquivalenzstudie FeDeriCa die Grundlage für die Zulassung der subkutanen Fixdosiskombination. Damit sind die i.v.-Studien auch die Evidenzgrundlage für die Beurteilung des Zusatznutzens der subkutanen Darreichungsform.

Pertuzumab hat einen großen Stellenwert in der Erstlinientherapie des metastasierten HER2-positiven Brustkrebses. Das ist auf die Ergebnisse der CLEOPATRA-Studie zurückzuführen. Die duale HER2-Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab senkt das Sterberisiko hier um 34 Prozent im Vergleich zur Behandlung mit Trastuzumab. Der Überlebensvorteil hat sich in der explorativen Analyse zum letzten Datenschnitt nach acht Jahren nochmals bestätigt: Die Therapie mit Pertuzumab plus Trastuzumab verlängert das Gesamtüberleben um 16,3 Monate. Das Auftreten der PFS-Ereignisse verringerte sich um 38 Prozent bei gleichbleibender Lebensqualität und ohne therapielimitierende Sicherheitssignale. Wir sehen darin einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Übertragbarkeit der Studienergebnisse von den i.v.-Studien auf die subkutane Fixdosiskombination ist durch die Zulassung bestätigt. Die zugelassenen Indikationen sind für beide Darreichungsformen identisch; die zur Behandlung infrage kommenden Patienten sind ebenfalls identisch. In beiden Darreichungsformen sind die gleichen Wirkstoffe enthalten, und der klinische Zusatznutzen gilt deshalb gleichermaßen für die subkutane Fixdosiskombination wie für die intravenöse freie Kombination von Pertuzumab mit Trastuzumab. Die Fixdosiskombination ist eine gebrauchsfertige Lösung als Alternative zur i.v.-Gabe. Arzt und Patient können individuell auswählen, und aufgrund der Zeitersparnis bevorzugen die Patienten die subkutane Variante. – Zunächst vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Scherer. Herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich gebe die Fragerunde frei. Wer möchte beginnen? – Niemand? – Doch. Herr Kaiser, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte kurz Stellung nehmen zu der Fragestellung, gegen was in diesem Verfahren verglichen wird. Sie haben jetzt in Ihrer Einführung der Firma Roche eine allgemeine Darlegung für die Bioäquivalenz der Fixkombination subkutan gegenüber der bisherigen zugelassenen freien Kombination vorgetragen, anwendungsgebietsunabhängig. Wir beschränken uns in dieser Anhörung auf das metastasierte Mammakarzinom. Da haben Sie die CLEOPATRA-Studie erwähnt, die für den G-BA und auch in der vorgeschalteten Bewertung des IQWiG zur Feststellung eines Zusatznutzens geführt hat. Die Konsequenz des Ganzen ist, dass entsprechend Pertuzumab auch als zweckmäßige Vergleichstherapie in diesem Indikationsgebiet angewandt wurde. Es ist nichts Ungewöhnliches und Neues, dass eine Zusatznutzenbewertung dazu führen kann, dass das bewertete Arzneimittel selbst zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wird. Genau das ist hier geschehen, nämlich 2013 – das ist inzwischen fast acht Jahre her; man kann es schon fast als Geschichte der Medizin bezeichnen –, und es ist deswegen auch klar und eindeutig, dass in diesem Indikationsgebiet Pertuzumab in der entsprechenden Kombination die Vergleichstherapie ist.

Insofern ist es noch mal wichtig zu sagen: Ihre Ausführungen beziehen sich nicht auf einen Vergleich gegenüber der freien Kombination mit Pertuzumab, sondern Ihre Ausführungen bezogen sich auf die CLEOPATRA-Studie, die genau diese Fragestellung nicht untersucht hat. Insofern liegen also für die Bewertung der Fixkombination gegenüber der freien Kombination für die vorliegende Indikation metastasierter Brustkrebs von Ihrer Seite keine Daten vor, und deswegen unsere Feststellung: Zusatznutzen

nicht belegt. Das gilt immer für die konkrete Fragestellung gegenüber der konkreten Vergleichstherapie. – So weit, so gut.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sollen wir Sportreporter imitieren? –
Wo ist Hecken?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hecken ist hier. Mir ist gerade gesagt worden, dass ich stumm bin. – Frau Dr. Tangermann hatte sich als Erste gemeldet, ich nehme an, als Reaktion auf Herrn Kaiser. Dann kommt Herr Professor Ludwig, dann Frau Professor Lüftner. Außerdem stelle ich fest, dass Herr Wörmann seit 11:10 Uhr unter uns weilt und eben gerade diesen Zwischenruf mit dem Sportreporter gemacht hat, damit der auch zuzuordnen ist. – Bitte schön, Frau Dr. Tangermann.

Frau Dr. Tangermann (Roche Pharma): Vielen Dank. – Ich möchte jetzt gerne kurz Stellung beziehen zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie, Herr Kaiser, die Sie angesprochen haben. Wir sind uns selbstverständlich dessen bewusst, dass die duale Blockade gerade im metastasierten Brustkrebs einen besonderen Stellenwert sowohl in der Versorgungsrealität als auch in den Leitlinien einnimmt, weil sie eben einen so besonderen klinischen Nutzen für die Patienten bringt und zu einer Verlängerung des Gesamtüberlebens von 16,3 Monaten führt. Wir sind der Überzeugung, dass die Bioäquivalenz, die wir durch die Studie FeDeriCa belegt hatten, zeigt, dass der klinische Nutzen beider Darreichungsformen für die Patienten derselbe ist und dass somit auch die fixe subkutane Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab denselben klinischen Nutzen für die Patienten bringt, also eben auch die Verlängerung des Gesamtüberlebens von 16,3 Monaten.

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

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde kurz die Position der AkdÄ darstellen und dann an Herrn Professor Emons als in dem Gebiet erfahrenen gynäkologischen Onkologen weiterleiten.

Die AkdÄ kann sich eigentlich weitgehend dem anschließen, was Thomas Kaiser bereits gesagt hat: Wir halten die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht für geeignet, um daraus einen Zusatznutzen abzuleiten, und wir denken auch, dass die drei erwähnten Studien – CLEOPATRA, die PUFFIN-Studie und dann die FeDeriCa-Studie – insofern nicht geeignet sind, als in zwei dieser Studien kein Vergleich subkutan versus intravenös vorgenommen wurde und in der FeDeriCa-Studie letztlich eine für die jetzige Fragestellung relevante Randomisierung nicht erfolgt ist, weil es sich um ein unterschiedliches Patientenkollektiv gehandelt hat.

Einleitend ist vom pharmazeutischen Unternehmer die Zeitersparnis für die Patientinnen erwähnt worden. Dazu wird sich Herr Professor Emons noch kurz äußern. Ich denke, aufgrund der vorgelegten Daten hat die AkdÄ keinen Zusatznutzen dieser Kombination erkannt, weil einfach die entsprechenden Vergleiche fehlen. – Ich würde dann weiterleiten an Herrn Professor Emons.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Dann Herr Professor Emons.

Herr Prof. Dr. Emons (AkdÄ): Ich kann dazu eigentlich wenig ergänzen. Wir sind alle dankbar für das Vorhandensein der dualen Blockade. Das ist ein großer Gewinn für unsere Patientinnen. Man hätte das durchaus jetzt miteinander vergleichen müssen, subkutan versus intravenös. Das wäre ein korrekter Vergleich für den Nachweis eines Zusatznutzens gewesen. Der Zeitgewinn für die Patientin alleine ist eher marginal: Sie muss auch nach der subkutanen Gabe überwacht werden. Nach aller klinischen Erfahrung sind es sehr, sehr wenige Patientinnen, die wegen 20 Minuten oder einer halben Stunde

Zeitgewinn dann eine Therapie bevorzugen, deren zusätzlicher Nutzen nicht in der erforderlichen Form belegt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Emons. – Jetzt habe ich Frau Professor Lüftner, dann Herrn Kaiser und anschließend Frau Dr. Chizari. – Frau Lüftner, bitte. – Frau Lüftner, Sie sind jetzt auch stumm. Wo ist Lüftner? – Wer war das damals, Herr Wörmann, der da abhandengekommen war? – Wo ist Behle, oder was?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wo ist Behle, oder was? – Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war beim Laufen, und auf einmal war er fort. Nur, das ist jetzt ein Dialog zwischen den Älteren unter uns, die damals so etwas noch in Schwarz-Weiß gesehen haben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das war damals schon in Farbe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): War das schon in Farbe? Aber nicht bei uns im Westerwald, Herr Wörmann. Sie waren immer in der Metropole, aber bei uns, von Wölfen umringt am Schwarz-Weiß-Fernseher – – So, Frau Professor Lüftner, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich habe gerade sehr viel Spaß. – Obwohl ich die Argumentationsführung der Kollegen sehr gut nachvollziehen kann, hätte man sich gewünscht, dass eine FeDeriCa-Studie vielleicht auch metastasierte Patientinnen eingeschlossen hätte.

Nun darf ich Ihnen sagen, was ich sehe: Ich sehe erhebliche Zeitersparnis. Als ich mit der Verfügbarkeit der subkutanen Fixkombination bei meinen Schwestern ankam, sind danach die Schwestern in jedes Zimmer gelaufen, zu jedem Doktor, der Patientinnen mit metastasiertem oder auch nicht metastasiertem Brustkrebs behandelt, um sie sozusagen anzuhalten, umgehend das Protokoll für alle Patientinnen zu ändern, eben weil es eine solche Zeitersparnis ist. Wir dürfen nicht nur rein die Infusionszeiten für ein Trastuzumab oder Pertuzumab rechnen, sondern mit dem Vorbereiten, dem Anstechen des Ports, dem Wechseln und dem Heruntermachen in einer Einheit mit einem kompletten Durchsatz sind es locker eineinhalb Stunden, die die Patientinnen sparen, und in einer COVID-Zeit war das ein Segen. Das will ich einfach nur einmal sagen. Man kann das nicht kleinreden, dass die Chair Time hier bedingt kurz ist. Sie ist so lang, dass wir alle unsere Patientinnen umgestellt haben. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Kaiser, dann Frau Dr. Chizari und dann Herr Jantschak. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich will noch einmal auf die Äußerung von Frau Tangermann eingehen. Sie haben beschrieben: Gerade weil die lose Kombination einen Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens hat und Bioäquivalenz gezeigt wurde, hat die Fixkombination auch einen Vorteil gegenüber dem Gesamtüberleben. – Das ist alles nachvollziehbar für einen anderen Vergleichsmaßstab, und es ist mir jetzt noch unklar, ob Sie behaupten, dass die Fixkombination einen Vorteil von 16 Monaten gegenüber der freien Kombination hat, oder ob Sie behaupten, dass die Fixkombination einen Vorteil gegenüber eben nicht der dualen Blockade hat – davon gehe ich aus, weil die die CLEOPATRA-Studie nehmen –, und selbstverständlich – hier geht es ja um die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie – ergibt es dann, wenn die duale Kombination die Vergleichstherapie ist, keinen Sinn, Daten aus einem Vergleich einer dualen mit einer nichtdualen Blockade heranzuziehen, um von einem Zusatznutzen zu sprechen. Vielmehr müssen Sie dann einen Vergleich der beiden dualen Blockaden untereinander machen. Und

Bioäquivalenz bedeutet doch – so haben Sie es zumindest gerade beschrieben –: Sie sehen hier überhaupt keinen Unterschied, Sie sehen hier keinerlei Unterschied. Deswegen, einfach nur, damit gar keine Verwirrung entsteht: Diese 16 Monate sind eine Aussage, die sich auf eine ganz andere Vergleichstherapie bezieht, nicht auf die lose Kombination der dualen Blockade.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Frau Dr. Tangermann vom pU dazu.

Frau Dr. Tangermann (Roche Pharma): Vielen Dank. – Sie haben natürlich recht, dass wir den Vorteil der 16,3 Monate auf die duale Kombination aus Pertuzumab und Trastuzumab versus Trastuzumab beziehen. Wie Frau Professor Lüftner eben schon sagte, ist der weitere Vorteil der subkutanen Fixdosiskombination eindeutig in der Zeitersparnis zu sehen. Wo Sie gerade die Verwirrung ansprechen: Wir wollen natürlich nicht, dass Ärzte und vor allem auch Patienten sozusagen über unterschiedlichen Zusatznutzen verwirrt sind, der für die beiden Kombinationen vergeben würde, die beide denselben klinischen Nutzen für den Patienten bringen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber der geeignete Arzt oder die geeignete Ärztin ist ja dank unseres Arztinformationssystems immer über die zweckmäßige Vergleichstherapie informiert. Das versucht Herr Kaiser jetzt gerade, sage ich mal, in homöopathischen Dosen – bei allen Vorbehalten gegenüber homöopathischen Wirkstoffen – hier klarzumachen.

Was wir hier sehen – ich unterstelle das jetzt mal einfach –, ist die gleiche Wirksamkeit. Also, wir haben den Überlebensvorteil, der mit einem beträchtlichen Zusatznutzen in der anderen Darreichungsform eben attestiert worden ist – das ist der Vergleichsmaßstab –, und jetzt haben wir die subkutane Applikation. Allein aus dem Vorteil dieser Zeitersparnis jetzt noch einmal einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten, ist natürlich ein bisschen schwierig, und das versucht Herr Kaiser klarzumachen.

Er stellt, weil Sie die gleiche Bioverfügbarkeit usw. in den Raum gestellt haben, die Wirksamkeit nicht infrage. Die Frage ist nur: Was ist hier die zweckmäßige Vergleichstherapie? Das haben wir sehr häufig gehabt, dass, weil sich die zVT eben gegenüber einer neuen zVT verändert hat, die ja im Prinzip auch Ihr Produkt ist – wir kommen nachher noch mehrfach dazu –, dann eben gesagt wird: Allein durch die andere Applikationsform ergibt sich kein Zusatznutzen gegenüber einer anderen zweckmäßigen Vergleichstherapie. – Ich hoffe, Herr Kaiser, ich habe jetzt noch einmal deutlich gemacht, was Sie sagen wollten: Sie haben den Wert des Produktes in keinsten Weise negiert, sondern Sie sagen, wir haben eben einen anderen Vergleich. Aber gut, ist egal. – Jetzt haben wir Frau Dr. Chizari, dann Herrn Jantschak und anschließend Herrn Wörmann. – Bitte schön, Frau Dr. Chizari.

Frau Dr. Chizari (Roche Pharma): Vielen Dank. – Ich würde gerne auf zwei Punkte eingehen, die jetzt eben auch schon besprochen oder angesprochen worden sind. Das eine zum Verständnis oder zur Erklärung der FeDeriCa-Studie: Sie war eine Studie, die die Serumkonzentration, also die Pharmakokinetik der dualen Blockade, in den unterschiedlichen Darreichungsformen, also subkutan versus i.v., untersucht hat. Sie konnte zeigen, dass die Wirkspiegel im Blut, also die Serumkonzentration, der Serumtalspiegel, vergleichbar ist. Das ist letztendlich die Voraussetzung dafür, dass wir dieses Ergebnis auch indikationsunabhängig auf das metastasierte Mammakarzinom übertragen können und dann auch den Vergleich zu Trastuzumab heranziehen, weil wir den Zusatznutzen nicht für die subkutane Darreichungsform ableiten, sondern wirkstoffbasiert für die duale Blockade.

Der zweite Punkt hinsichtlich der Zeitersparnis – Frau Lüftner hatte es schon angeführt –: Es sind tatsächlich nicht nur 20 Minuten, sondern es sind Stunden. Die Applikationszeit für die Initialgabe sind acht Minuten, für die Erhaltungsgabe sind es fünf Minuten, und die Nachbeobachtungszeit beträgt für

die Initialdosis 30 Minuten und für die Erhaltungsdosis 15 Minuten. Im Vergleich dazu sind die intravenösen Gaben tatsächlich um Stunden länger. Das ist ein wesentlicher Vorteil. Darüber hinaus bietet die subkutane Applikationsform weitere Vorteile wie die Minimalinvasivität, aber eben auch die von Frau Lüftner schon angesprochene Zeit- und Ressourcenersparnis nicht nur für den Patienten, sondern auch für das medizinische Personal.

Aber noch einmal, um es auch zu betonen: Wir möchten den Zusatznutzen wirkstoffbasiert ableiten, ziehen die FeDeriCa als Basis für die Übertragbarkeit auf die i.v.-Studien heran und sind der Ansicht, dass der Serumtalspiegel unabhängig von der Indikation zu sehen ist, also auch für das metastasierte Mammakarzinom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Chizari. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak, dann Herrn Wörmann, dann Herrn Kaiser.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Frau Lüftner und Herrn Wörmann zur Größe der Zielpopulation. Im ursprünglichen Beschluss von anno 2013 haben wir ja die Zielpopulation auf ungefähr 3.300 bis 5.100 Patienten geschätzt. In Ihrer Stellungnahme habe ich gelesen, dass in den letzten Jahren die Anzahl der Patienten, die in der hier vorliegenden Situation noch keine Anti-HER2-Therapie erhalten haben, immer kleiner geworden ist. Jetzt wird eine Zielpopulationsgröße von ungefähr 2.500 bis 4.000 Patienten diskutiert. Spiegelt diese Schätzung auch Ihre Erfahrung in der Praxis wider? Ist das also von der Reduktion der Größe her eine plausible Patientenzahl, oder sollte sie noch kleiner sein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann mich jetzt nicht auf konkrete Zahlen beziehen. Ich wüsste jetzt nur nicht, warum die Population kleiner geworden wäre. Natürlich ist es so, dass wir bei einem kurzen rezidivfreien Intervall in der metastasierten Situation Patientinnen haben, die vorher schon behandelt worden sind. Das sind numerisch wenig Patientinnen. Gehen wir aus von 20 Prozent der Gesamtdiagnosen der Mammakarzinome in Deutschland, die HER2-positiv sind – sie verändert sich ja nicht –, so bekommen sie eine duale Blockade überall dort, wo sie früher eine Trastuzumab-Monotherapie erhalten haben, und allenfalls mag man nach meinem Ermessen bei einem sehr kurzen rezidivfreien Intervall auf andere Substanzen übergehen. Das sind, glaube ich, einfach numerisch nicht kalkulierbar kleine Zahlen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wollte den anderen Punkt noch einmal ansprechen, damit vielleicht deutlich ist, warum wir uns in der Stellungnahme der Fachgesellschaft auch so ein bisschen zurückhaltend ausgedrückt haben. Ich weiß nicht, ob Herr Hartkopf schon die Chance hatte, sich zu melden; aber wir waren uns da ziemlich einig.

Wir reden hier über zwei verschiedene Ebenen. Wir reden einmal über die Unterscheidung: Was ist Pertuzumab/Trastuzumab, welchen Gewinn bringt das? Da reden wir heute am Vormittag über drei Indikationen: über neoadjuvant, adjuvant und metastasiert. Eine klinische Studie gibt es bei der neoadjuvanten Situation. Da gibt es einen klinischen Endpunkt mit pathohistologischer Remission, wo man schauen kann, ob die Daten übereinstimmen.

Zu den anderen Punkten, die wir jetzt hatten – Dauer der Remission, Remissionsrate – gibt es keinen klinischen Endpunkt. In einer vergleichenden Studie, wo das jetzige subkutane Präparat mit der intravenösen Gabe verglichen wird, kann man dann versuchen, ob man über Surrogatparameter wie Tal Spiegel einen Vergleich macht. Das kann man so diskutieren; aber das ist nicht das, was man sonst in einer klinischen Studie direkt für einen patientenrelevanten Endpunkt halten würde.

Das heißt, wir reden wirklich über zwei Dinge. Das ist einmal die klinische Wirksamkeit, und da gibt es eine Studie, wo es mit der Remission einen Parameter gibt, über den wir reden können. Für die anderen sehen wir diesen direkten Gesichtspunkt, den direkten Vergleich nicht. Da geht es dann indirekt über die eben schon genannten Surrogatparameter. Mehr können wir aus den Daten nicht herausholen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt hat sich Herr Professor Hartkopf gemeldet – den würde ich dann vornehmen –, dann noch mal zu Herrn Jantschak und der Frage der Patientenzahlen zurückgehen, und dann Herrn Kaiser das Wort geben. – Herr Professor Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Das meiste ist eben schon von meinen Kollegen gesagt worden. – Ich finde, die Diskussion, die wir führen, ist insgesamt sehr mechanistisch und sehr schwierig, weil wir tatsächlich gerade sehr viel Zeit darauf verwenden, zu definieren, was die Vergleichstherapie ist. Ich meine, rein aus klinischer Sicht ist es so: Ich habe eine Patientin, ich möchte eine HER2-zielgerichtete Therapie machen, weil das etablierter Standard ist, weil es eine effektive Therapie ist, und ich habe zwei verschiedene Möglichkeiten, das zu machen: Ich kann es i.v. oder subkutan machen. Ich würde mal davon ausgehen, dass beides gleich wirksam ist. Das sind also beides Optionen, die ich zur Verfügung habe.

Nun ist die Frage: Welcher dieser beiden Optionen, die ich habe, hat einen höheren Patientennutzen? Da sind meiner Ansicht nach schon, so wie Frau Lüftner es gesagt hat, die Zeitersparnis und vor allen Dingen auch die geringe Invasivität der subkutanen Gabe Punkte, aufgrund derer die meisten Patientinnen die subkutane Gabe auch aus meiner klinischen Erfahrung bevorzugen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Jetzt noch mal Herr Jantschak zu den Patientenzahlen. Dazu haben wir ja jetzt relativ wenig Klarheit bekommen, oder?

Herr Dr. Jantschak: Ja. – Mir ist immer noch unklar, wie groß die Zielpopulation ist, vor dem Hintergrund, dass die DGHO schreibt, dass die Gruppe in den letzten Jahren immer kleiner geworden ist. Und da ist die Frage: Sind die 4.000 Patienten noch aktuell, ist das realistisch?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Konkret haben wir diese Zahl nicht. Wenn jemand diese Zahl hat – – Wahrscheinlich sind die Kassen am nächsten dran.

Unsere Stellungnahme bezog sich darauf, dass wir davon ausgehen, dass durch die jetzt zunehmend durchgeführte duale HER2-Blockade es in der adjuvanten oder neoadjuvanten Situation weniger Rezidive gibt, so wie es die Studien hergeben, dass es so ist. Daraus würden wir indirekt ableiten, dass die Zahlen von 2013/2014 jetzt nicht mehr zutreffen, weil wir erfreulicherweise ja ein deutlich besseres Ergebnis haben, was die Rezidive angeht. Aber wir haben nicht die Zahlen, um das genau zu quantifizieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Jantschak, das nehmen wir zur Kenntnis?

Herr Dr. Jantschak: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kaiser, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich komme noch mal zu des Pudels Kern, hätte ich jetzt fast gesagt, zu der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das ist auch keine mechanistische Diskussion, sondern das ist die in einem Verfahren nach § 35 a zwingend erforderliche Diskussion. Die Nutzenbewertung wird eben gegenüber einem Vergleichsmaßstab durchgeführt, der zu definieren ist. – Und, Frau Chizari, ich habe Sie jetzt aus Ihren Äußerungen gar nicht mehr verstanden, weil Sie einmal eine Argumentation gegenüber der Therapie allein mit Trastuzumab äußern, und dann führen Sie eine Argumentation potenzieller Vorteile gegenüber einer Kombinationstherapie an. Das heißt, Sie wandern zwischen zwei verschiedenen Vergleichsmaßstäben hin und her.

Was ist denn jetzt Ihre Argumentation? Ist Ihre Argumentation – es geht jetzt um eine Bewertung des neu zugelassenen Arzneimittels –, dass diese Fixkombination einen erheblichen Zusatznutzen hat, weil es die CLEOPATRA-Studie gibt und da gegenüber Trastuzumab dieser Mortalitätsunterschied gezeigt wurde, oder ist Ihre Argumentation, dass aufgrund einer wie großen Zeitersparnis auch immer es einen Vorteil gegenüber der losen Kombination gibt? Im Umkehrschluss würde das bedeuten: Die lose Kombination hat einen geringeren Nutzen als die Fixkombination. Was genau ist Ihre Argumentation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Wer möchte dazu vom pU? – Frau Klawitter.

Frau Klawitter (Roche Pharma): Danke schön. – Ich werde versuchen, nochmals kurz zusammenzufassen, was unsere Position zu diesem Thema ist. Also, wir haben die FeDeriCa durchgeführt. In dieser Studie haben wir gezeigt, dass die beiden Darreichungsformen bioäquivalent sind. Dementsprechend ist der Zusatznutzen für beide Darreichungsformen identisch. Letztendlich wurde die intravenöse Darreichungsform schon beurteilt, und wegen der Bioäquivalenz, die wir gezeigt haben, sind wir der Meinung, dass der Zusatznutzen aus dem vorherigen Verfahren auf die subkutane Gabe übertragbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Es hat keinen Zweck. Ich stelle das jetzt fest; das ist jetzt keine Wertung: In § 35 a steht, dass wir eine zweckmäßige Vergleichstherapie festzulegen haben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist hier die lose Kombination. Diese Kombination hat irgendwann einmal einen Zusatznutzen bekommen. Jetzt vergleichen Sie und sagen, das ist bioäquivalent. – Dann ist der Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie entweder keiner, was die Überlebensdaten angeht, oder vielleicht marginal wegen der Zeitersparnis; aber der Überlebensvorteil ist eingepreist. Einfach nur mal: Wie gesagt, ich wusste jetzt nicht, dass Roche das erste Mal hier eine 35-a-Nutzenbewertung macht und dann eben die Dinge bewertet. Der Überlebensvorteil ist dadurch eingepreist, dass eben die zweckmäßige Vergleichstherapie, die lose Therapie, das hat.

Das ist einfach die Diskussion. Hier geht alles durcheinander. Der Vorteil wird nicht infrage gestellt, sondern man hat eben das Pech: Wenn man mit einem Wirkstoff in loser Kombination am Markt reüssiert, weil man einen Zusatznutzen hat und damit in den heiligen Stand der zweckmäßigen Vergleichstherapie erhoben wird, dann kriegt man für dieselben Daten, die dazu geführt haben, dass man zweckmäßige Vergleichstherapie geworden ist, nicht erneut einen beträchtlichen oder einen erheblichen Zusatznutzen. Das sage ich einfach deshalb, damit wir hier nicht völlig aneinander vorbeidiskutieren. Aber

gut; ist egal. Wir haben auch noch Zeit und zwei weitere Anhörungen; wir haben ja noch adjuvante und neoadjuvante, und da kann man das ja alles noch 34-mal rauf und runter diskutieren.

So, jetzt nochmalige Erklärungsversuche: Die beiden Wortmeldungen sind neu. – Frau Dr. Tangermann und Frau Dr. Chizari. Vielleicht verstehe ich es dann; wenn nicht, dann will ich es auch gar nicht mehr verstehen. – Bitte schön.

Frau Dr. Tangermann (Roche Pharma): Vielen Dank, dass wir nochmals die Möglichkeit bekommen. Ich wollte noch einmal auf die zwei verschiedenen Vergleichsmaßstäbe eingehen, die Sie, Herr Kaiser, vorhin erwähnten. Den Zusatznutzen, den wir ableiten, leiten wir basierend auf dem Wirkstoff ab, also Pertuzumab plus Trastuzumab versus Trastuzumab. Das ist die Basis unseres Vorgehens im Dossier zur Ableitung des Zusatznutzens, weil eben die beiden Darreichungsformen den identischen Nutzen für die Patientinnen bringen, wie wir ja auch von den Klinikern jetzt schon bestätigt bekommen haben.

Darüber hinaus, so sagen wir, gibt es noch einen zusätzlichen darreichungsformbezogenen Nutzen für die Patienten, den wir im Dossier ja gar nicht als Zusatznutzen ableiten. Wir sagen, die Patienten – auch das haben wir schon gehört – haben eine Präferenz für die subkutane Fixdosiskombination; aber aus unserer Perspektive überwiegt der klinische Nutzen, der durch die duale Kombination an die Patienten gebracht wird, eben dieser Vorteil, den wir ja offensichtlich alle zusammen durch die Verlängerung des Gesamtüberlebens von 16,3 Monaten sehen. Diese Verlängerung sehen wir definitiv als erheblich an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das hatten wir ja schon mal. Deshalb sind Sie ja mit der freien Kombination zweckmäßige Vergleichstherapie. Aber, wie gesagt, Frau Chizari wird mir das jetzt endgültig erklären, wobei ich ausdrücklich sage: Ich habe gestern sehr compliant gelebt, ich habe an der frischen Luft gesessen, bin spazieren gegangen, bin also heute relativ aufnahmefähig – nicht, dass irgendjemand meint, ich wäre nicht im Vollbesitz meiner Kräfte hier. Ich würde es gerne noch mal verstehen. – Frau Chizari. Sonst holen wir mal den § 35 a und lesen den noch mal vor; aber gut.

Frau Dr. Chizari (Roche Pharma): Danke, Herr Professor Hecken. – Meine Kollegin hat es im Prinzip schon so erklärt, wie ich es auch erklären würde. Ich habe jetzt nichts mehr zu ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann gucke ich jetzt mal in die Runde. – Herr Kaiser: Thomas Kaiser an alle.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht dann zur Zusammenfassung. Im Grundsatz: Sie lehnen die Vergleichstherapie, die der G-BA festgelegt hat, nämlich die lose Kombination, ab. Sie setzen eine andere Vergleichstherapie ein. Ich weiß nicht, ob Sie das auch machen würden, wenn Sie jetzt nicht die Fixkombination in der gleichen Indikation beurteilen würden, sondern einen ganz neuen Wirkstoff. Die Vergleichstherapie wird ja von Indikationen festgelegt.

Aber das ist der entscheidende Punkt: Sie lehnen die Vergleichstherapie, die der G-BA festgelegt hat, ab. Sie sagen nicht, dass die lose Kombination aus Pertuzumab/Trastuzumab trotz des deutlichen Zusatznutzens, der 2013 festgestellt wurde, in dieser Indikation die zweckmäßige Vergleichstherapie ist. Das ist die Konsequenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das ist natürlich auch relevant für den § 130 a, weil man dann eben als zVT 2013 mehr oder weniger preiswerte Wirkstoffe – ich weiß gar nicht, ob die heute noch i.v.

sind – eben auch genommen hat. Aber, wie gesagt, es ist auch belanglos. – Frau Tangermann noch mal.

Frau Dr. Tangermann (Roche Pharma): Vielen Dank. – Wir sehen natürlich selber auch, dass die duale Kombination im metastasierten Brustkrebs einen sehr hohen Stellenwert hat; das ist vollkommen klar. Aus methodischen Gründen, um eben den Zusatznutzen nachweisen zu können und um eben sowohl für die Ärzte als auch für die Patienten ganz klarzumachen, dass diese beiden Darreichungsformen miteinander austauschbar sind, haben wir eher aus methodischen Gründen, wenn man so möchte, den Vergleich durchgeführt, den wir im Dossier dargelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Tangermann. – Ich sehe jetzt keine weiteren Fragen mehr. – Dann würde ich Frau Scherer, vermute ich, das Wort geben, um noch mal zusammenzufassen, und dann würden wir sofort eine Minute später – aber wir müssen uns dann neu einwählen – mit der neoadjuvanten Behandlung beginnen. – Frau Scherer, möchten Sie an der Stelle nochmal zusammenfassen, oder machen wir am Schluss eine Generalzusammenfassung? Aber jetzt wäre besser. – Bitte.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Danke. – Ich würde gerne eine kurze Zusammenfassung machen. Das war eine Diskussion auf mehreren Ebenen. Es ging um den Stellenwert von Pertuzumab im Allgemeinen. Der Stellenwert ist unbestritten. Wir haben diskutiert, wie wir den Zusatznutzen aus Roches Sicht aus methodischen Gründen abzuleiten versucht haben. Da uns die Zulassung auf Basis der Fe-DerCa erteilt wurde, auf der Basis der Bioäquivalenzstudie, haben wir, um da eine Ableitung treffen zu können, die CLEOPATRA herangezogen, weil die Bioäquivalenzstudie zeigt, dass da die gleiche Rezeptorsättigung vorliegt und wir auf der Wirkstoffebene sozusagen den gleichen Zusatznutzen haben. Wir haben den Stellenwert diskutiert; der Stellenwert steht außer Frage: Pertuzumab hat sich im Versorgungsalltag durchgesetzt. Unser gedankliches Modell war, sich vorzustellen: Hätten wir vor acht Jahren die subkutane Darreichungsform schon gehabt, wäre dasselbe Ergebnis dabei herausgekommen wie für die lose intravenöse Kombination.

Mehr möchte ich an der Stelle nicht hinzufügen, da die Diskussion erschöpfend war. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Scherer. – Dann die herzliche Bitte: Alle ausloggen und dann wieder einloggen. Wir haben ja jetzt beim nächsten Mal 90 Prozent Personenidentität. Denjenigen, die uns jetzt verlassen, sage ich herzlichen Dank und wünsche ihnen noch einen schönen Tag. – Danke schön und bis gleich.

Schluss der Anhörung: 11:42 Uhr