

Mündliche Anhörung

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

**hier: Pertuzumab (D-871) und
Pertuzumab/Trastuzumab (D-872)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 6. Februar 2023
von 14:19 Uhr bis 15:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Benzinger

Frau Dr. Chizari

Herr Wolff

Frau Wecht

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (nicht zugeschaltet)

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

Frau Gau

Frau Truong

Angemeldete Teilnehmende der Firma Seagen Germany GmbH:

Frau Dr. Bentmann

Frau Dr. Rüb

Angemeldete Teilnehmende der Firma Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:

Herr Dr. Bauer

Herr Dr. Menzler

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

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 14:19 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich mit vierminütiger Verspätung zu unserer Doppelanhörung, Dossier 871 Pertuzumab und 872 Pertuzumab/Trastuzumab, zum einen adjuvante Therapie des HER2-positiven frühen Mammakarzinoms mit hohem Rezidivrisiko. Wir haben eine Neubewertung nach Fristablauf. Basis für die Anhörung zu beiden Dossiers sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 23. Dezember des vergangenen Jahres. Zu diesen Dossierbewertungen haben Stellungnahmen eingereicht zum einen Roche Pharma als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Senologie, als weitere pharmazeutische Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Seagen Germany GmbH sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst habe ich die Pflicht, die Anwesenheit zu kontrollieren, weil wir Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für Roche Pharma sind zugeschaltet Frau Dr. Benzinger, Frau Dr. Chizari, Herr Wolff und Frau Wecht, für die DGHO Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann, für die DGGG Herr Professor Dr. Schmidt – Herr Professor Dr. Hartkopf von der DGS ist nicht eingeloggt –, von MSD Frau Gau und Frau Truong, von Seagen Frau Dr. Bentmann und Frau Dr. Rüb, von Daiichi Herr Dr. Bauer und Herr Dr. Menzler sowie vom vfa Herr Dr. Rasch. Ist sonst noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann würde ich den pharmazeutischen Unternehmer bitten, aus seiner Sicht einleitend zu den beiden Dossierbewertungen Ausführungen zu machen, also zu der Neubewertung nach Fristablauf. Anschließend würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer möchte für Roche beginnen? – Das machen Sie, Frau Wecht, bitte schön.

Frau Wecht (Roche): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrtes Gremium! Wir freuen uns über die Möglichkeit, heute mit Ihnen über Perjeta in der freien Kombination mit Trastuzumab und über Phesgo, die Pertuzumab/Trastuzumab-Fixdosiskombination, zur subkutanen Anwendung, die bio- und wirkäquivalent ist, zur freien Kombination sprechen zu dürfen. Wie Herr Hecken schon gesagt hat, sind nach Ablauf der Befristung zwei Dossiers mit Daten zum dritten Datenschnitt eingereicht worden. Bevor ich in die Details gehe, würde ich gerne meine Kolleginnen und Kollegen bitten, sich vorzustellen. Ulla, möchtest du anfangen?

Frau Dr. Benzinger (Roche): Sehr gerne. – Hallo zusammen! Ich heiße Ulla Benzinger. Ich bin HTA-Managerin bei Roche und bin inhaltlich für das Dossier verantwortlich.

Frau Dr. Chizari (Roche): Ich mache gerne weiter. Mein Name ist Sabine Chizari. Ich bin für den medizinischen Inhalt verantwortlich.

Herr Wolff (Roche): Guten Tag! Mein Name ist Frieder Wolff. Ich bin für die Statistik in dem Dossier zuständig.

Frau Wecht (Roche): Mein Name ist Sabine Wecht. Ich bin Senior HTA-Manager in der Abteilung Marktzugang bei der Firma Roche und für gynäkoonkologische Dossiers zuständig.

Wir sprechen heute über zwei Nutzenbewertungen nach Ablauf der Befristung. Unser wesentlicher Punkt wird die Saldierung des Zusatznutzens sein, da aus unserer Sicht bei einer Therapie mit dem Ziel, eine dauerhafte Heilung der Patienten zu erreichen, wie hier beim frühen HER2-positiven Brustkrebs, die Wirksamkeitsvorteile, die Pertuzumab zeigen konnte, weitaus stärker zu gewichten sind als vorübergehende Einschränkungen in der Verträglich-

keit während eines begrenzten Therapiezeitraums. Bevor wir tiefer auf die Ergebnisse eingehen, möchte ich etwas zu der Indikation und zum therapeutischen Bedarf sagen.

Die duale Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab ist der Ärzteschaft, dem G-BA und uns allen seit zehn Jahren in der Therapie des HER2-positiven Brustkrebs bekannt. Es ist eine etablierte und in den Leitlinien empfohlene Therapieoption, die nun zum Standard gehört. Es geht heute um die erneute Bewertung der adjuvanten Behandlung von Patientinnen und Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs mit hohem Rezidivrisiko, der laut Fachinformation als nodalpositiv oder hormonrezeptornegativ definiert ist. Die Intervention ist hier Pertuzumab zusätzlich zur zVT. Die zVT besteht aus Trastuzumab und einer Chemotherapie. Wir befinden uns nach Ablauf einer Befristung.

Der G-BA hat damals befristet und uns gebeten, insbesondere reifere Daten zu Rezidiven unter Berücksichtigung des Übergangs aus der kurativen in die palliative Situation darzustellen und auf das Gesamtüberleben einzugehen. Der Übergang von der kurativen in die palliative Therapiesituation ist durch das Auftreten von Fernrezidiven oder Metastasen markiert. Mit dem Dossier haben wir im dritten Datenschnitt nach 8,3 Jahren medianer Beobachtungszeit aus einer großen randomisierten, doppelblinden klinischen Studie, nämlich der Studie APHINITY, robuste Daten. Wir haben 3.634 Patienten in der Zulassungspopulation und in den Dossiers die Daten dazu vorgelegt. Das Therapieziel ist in der adjuvanten Behandlung eine dauerhafte Heilung der Patienten. Denn nach wie vor ist der Brustkrebs bei Frauen die häufigste Krebserkrankung und auch Todesursache. Aber auch circa 1 Prozent der Männer erkranken an Brustkrebs. Aktuell erkrankt fast jede achte Frau im Laufe ihres Lebens an Brustkrebs. Davon sind rund 13 Prozent HER2-positive Patientinnen. Auch wenn sich die Prognose des HER2-positiven Brustkrebs mit der Einführung von Trastuzumab drastisch verbessern konnte, erleidet doch jeder dritte bis vierte Patient innerhalb von zehn Jahren einen Rückfall oder verstirbt. Nach wie vor gibt es einen therapeutischen Bedarf, damit immer mehr Patienten geheilt werden können.

Beim frühen Brustkrebs, wenn noch keine Metastasen vorliegen, wird der Patient in der Regel operiert, und zwar tumorfrei operiert, und dann mit dem Ziel therapiert, ihn dauerhaft krankheitsfrei zu halten. Bei einem HER2-positiven Brustkrebs erfolgt regelhaft eine Anti-HER2-Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie, in der Regel mit Taxan, gegebenenfalls eine Anthrazyklin-Therapie.

Jetzt würde ich gerne auf den Punkt der Saldierung, der aus unserer Sicht heute der wesentliche Punkt ist, ausführlicher eingehen. Wie ausgeführt, ist bei Vorliegen eines frühen Brustkrebs das Ziel einer adjuvanten Therapie, den Patienten nach Operation krankheitsfrei zu halten, also ein Wiederauftreten der Erkrankung zu verhindern. Pertuzumab verlängert das krankheitsfreie Überleben im dritten Datenschnitt hoch signifikant – wir haben ein Hazard Ratio von 0,72 – und klinisch sehr relevant. Das IQWiG hat das Ausmaß dieser Verbesserung mit „beträchtlich“ beurteilt. Die Daten sind bei 8,3 Jahren medianer Nachbeobachtung robust.

Mit dem Auftreten von Fernrezidiven tritt der Patient unumkehrbar in eine palliative Therapiesituation über. Das würde bedeuten, er wird den Rest seines Lebens eine Brustkrebstherapie benötigen, und er wird vermutlich an seinem Brustkrebs versterben. Daher ist jede Metastase, egal ob sie ein Erstereignis ist oder nach Lokalrezidiv auftritt, relevant und aus unserer Sicht in der Saldierung isoliert zu bewerten. Pertuzumab reduziert das Risiko für das Auftreten von Fernrezidiven um 28 Prozent. Das ist äußerst relevant für die Patienten und schlägt sich im Endeffekt als logische Konsequenz in der Mortalität nieder.

Wir freuen uns, im dritten Datenschnitt zeigen zu können, dass wir eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens haben. Um es noch klarer zu sagen: Das Risiko, zu versterben, sinkt um 20 Prozent unter Pertuzumab. Das ist die Konsequenz daraus, dass die Fernrezidive verhindert werden. Das schlägt sich in der verbesserten Mortalität nieder. Es werden signifi-

kant weniger Patienten im Pertuzumab-Arm an ihrem Brustkrebs versterben als im Vergleichsarm.

All diesen Vorteilen in der Wirksamkeit mit krankheitsfreiem Überleben, mit den Fernrezidiven und dem Übergang in die palliative Situation sowie mit dem Gesamtüberleben stehen vorübergehende Nachteile während der Therapie bei der Verträglichkeit gegenüber. Jedoch gibt es keine neuen oder die Therapie limitierenden Sicherheitssignale. Es gibt keine Unterschiede bei den Therapieabbrüchen. Die Lebensqualität der Patientinnen blieb erhalten. Die Daten sind robust; wie gesagt, die mediane Beobachtungszeit betrug 8,3 Jahre. Bedenkt man die 10-jährige Erfahrung der Ärzteschaft mit der dualen Blockade mit Pertuzumab und Trastuzumab, sollten aus unserer Sicht – und zwar anders, als vom IQWiG vorgeschlagen – bei den Patientinnen und Patienten in der kurativen Therapiesituation die beträchtlichen Vorteile in der Wirksamkeit bei krankheitsfreiem Überleben, Fernrezidiven und auch bei der Reduktion des Sterberisikos in der Saldierung ein höheres Gewicht erhalten, als es erfolgt ist. Mit Pertuzumab und Trastuzumab kann man bei mehr Patienten die Heilung aufrechterhalten. Deutlich weniger Patienten kommen mit Metastasen in die palliative Situation. Damit verbessert sich das Gesamtüberleben signifikant. Der klinische Vorteil ist aus unserer Sicht in der Gesamtschau mit einem beträchtlichen Zusatznutzen zu bewerten.

Wir bedanken uns für Ihre Aufmerksamkeit und freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wecht, für diese Einführung. Das Thema Saldierung ist der entscheidende Punkt. Sie sprechen die langjährigen Erfahrungen mit den beiden Wirkstoffen an. Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker. Liegen Ihnen im Vergleich zu früher – die Erstbewertung und die Zeit, die dazwischenliegt – weitere oder neue Erkenntnisse aus dem klinischen Alltag vor, nachdem die Wirkstoffe seit mehreren Jahren in der Versorgung sind? Sehen Sie Unterschiede zwischen der freien Kombination und der Fixkombination?

Dann wäre für mich Ihre Einschätzung hinsichtlich der Frage von Relevanz: Kann man die Vorteile und die vom IQWiG zu Recht aufgezeigten Nachteile in der Form saldieren, wie es hier geschehen ist, oder muss man das besonders in Erwägung ziehen, was Frau Wecht ausgeführt hat, dass man in einer Situation ist, wo man einen umfassenderen Therapieanspruch verfolgt? – Herr Professor Schmidt, Sie hatten sich als Erster gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich denke, das ist eine wesentliche Frage. Natürlich müssen wir immer Wirkung und Nebenwirkung abwägen. In dieser Situation, in der es, wie im Vorreferat angeklungen ist, definitiv um Heilung geht, muss man das letzten Endes ein bisschen anders gewichten als in der klassischen palliativen Situation. Hier ist nach der längeren Nachbeobachtungszeit – das ist das, was wir, Bezug nehmend auf Ihre erste Frage, dazugelernt haben und was wir schon hatten erwarten können – in dem dritten Datenschnitt die Mortalität statistisch signifikant gesunken. Das war im Prinzip nach dem ersten Datenschnitt mit der deutlichen Reduktion der Rezidive schon klar. Denn das ist ganz banal. Ich kann mich daran erinnern, dass ich das bei der ersten Anhörung zu Pertuzumab adjuvant vor diesem Gremium erwähnt hatte. Eine Patientin, die keinen Rückfall hat, wird nicht am Brustkrebs sterben. Das heißt, wenn wir Rückfälle vermeiden, speziell Fernmetastasen, wird sich das früher oder später auf die Mortalität auswirken. Das haben wir jetzt statistisch signifikant gesehen. Für mich ist in dieser kurativen Situation aus den genannten Gründen die Verringerung des Rückfallrisikos wesentlich und am wichtigsten.

Was wir abgesehen von der längeren Nachbeobachtung gelernt haben, ist im täglichen Handling, dass es eine unter dem Strich gut verträgliche Therapie ist, bei der das Risiko für eine Diarrhö etwas erhöht ist. Das ist aber nur temporär. Das ist nichts, was wir nicht mit einer adäquaten supportiven Therapie in den Griff bekommen können. Wenn wir bei der AGO gesehen haben, dass die Mortalität nach der IQWiG-Nomenklatur bei einem geringen Zusatznutzen landet, haben wir aufgrund der deutlichen Reduktion der Rezidive, die laut IQWiG-Nomenklatur bei „beträchtlich“ landet, guten Gewissens gesagt, wir sehen durch die-

se Therapie eine deutliche Verbesserung für unsere Patienten und damit einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Was die Mortalitätsreduktion angeht, wird nicht alles gesagt. Ich spreche aus meiner aktuellen Berufssituation heraus. Ich leite eine der größten onkologischen Fachkliniken für Rehabilitation. Seit geraumer Zeit bin ich dort montags und jetzt auch dienstags. Unter dieser Kombination sind die Patientinnen komplett rehabilitationsfähig, mit der entsprechenden Supportivtherapie. Es ist eine der Therapien, die wir am meisten machen. Natürlich kann es die eine oder andere Nebenwirkung geben. Aber die Patientinnen sind nicht nur alltagstauglich, sondern rehabilitationsfähig. Sie lassen sich ihre Therapie auf den Tag genau geben.

Einen zweiten Kommentar möchte ich zur subkutanen Fixkombination machen – das war auch in Ihrer Frage enthalten. Ich liebe sie, weil sie uns in der Pandemie sehr geholfen hat, die einjährige adjuvante Therapie auch unter den unglücklichen Bedingungen, unter denen wir arbeiten mussten, komplett durchzuziehen, mit möglichst kurzen Krankenhausaufenthalten. Das hat zur Compliance der Patientinnen erheblich beigetragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Komplette Übereinstimmung mit Frau Lüftner und Herrn Schmidt. Als Ergänzung noch die Zahlen. Wir haben im letzten Jahr ein paarmal diskutiert, warum die Abbruchraten in der adjuvanten Therapie bei den Immuncheckpointinhibitoren so hoch waren und trotzdem ein relativ gutes Gesamtergebnis herauskommt. Hier sind sie gleich, 12,0 und 12,3 Prozent, es macht keinen Unterschied. Das ist ganz wichtig, weil gerade in der adjuvanten Situation nicht das Erleben für die Patientin wichtig ist, sondern die Hoffnung, kein Rezidiv zu erleiden. Das heißt, die Patientinnen sind relativ schneller bereit, mit der Therapie aufzuhören, wenn es nicht mehr erträglich ist und der Gewinn, den sie subjektiv erleben, nicht so ist, wie sie ihn sich erhoffen, nämlich kein Rezidiv zu erleiden. Das unterstreicht, warum das erlebte gute Vertragen dieser Kombination für uns keine Absenkung des Gesamtwertes beinhalten würde. Ein kleiner persönlicher Kommentar: Ich freue mich, dass es sich richtig gelohnt hat, eine späte Bewertung zu machen. Es stellt sich ein Überlebensvorteil dar, den wir vorher nicht gesehen haben, nachdem in der ESMO-Skala eine A-Bewertung herausgekommen ist.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Es war eben eine sehr klare Diskussion. Ich habe herausgehört, die Nebenwirkungen sind beherrschbar. Herr Wörmann, Sie haben besonders hervorgehoben, dass sich hier, anders als bei anderen Bewertungen in der kurativen Situation, noch nicht einmal beim Therapieabbruch wegen UE ein Nachteil zeigt. Denn das ist das, was die Patienten spüren. Herr Professor Schmidt, sie haben natürlich recht: Wer keinen Rückfall hat, wird nicht an Brustkrebs sterben. Uns interessiert aber, er könnte potenziell – hier natürlich nicht – an der Therapie sterben. Beim Gesamtüberleben kommt noch mehr hinzu. – Das nur als kleine Erwähnung.

Es ging um Diarrhö, die eine hervorstechende Nebenwirkung ist, wie ich das mitgenommen habe. Der pU hat vorgelegt, und das IQWiG hat zwei Zeitpunkte für die PROs dargestellt, und zwar das Ende der HER2-Therapie und den späteren Zeitpunkt 36-Monats-Follow-up. Bei der Diarrhö haben wir eine signifikante Effektumkehr. Am Ende der Therapie gibt es einen Nachteil und nach 36 Monaten sogar einen Vorteil, wenn ich mich nicht vertue. Sie haben gesagt, es ist beherrschbar. Kann es sein, dass Sie manchmal bei der Beherrschung der Nebenwirkung ein bisschen zu viel des Guten tun?

Meine zweite Frage ist etwas ernster. Es gab die Effektmodifikation bei älteren Patienten, allerdings nicht bei Rezidiven und beim Gesamtüberleben, die die zentralen Endpunkte sind, bei den PROs. Wie sind Ihre klinischen Erfahrungen mit älteren Patientinnen? Sie haben teilweise Morbiditätsnachteile, auch Lebensqualitätsnachteile gehabt. Ich frage das vor einem bestimmten Hintergrund. Wir haben kürzlich in einer Anhörung zum Mammakarzinom in einer späteren Linie die Relevanz, den Unterschied zwischen Leitlinienempfehlung und der Versorgungspraxis bei der dualen HER2-Blockade diskutiert. Die Leitlinien empfehlen in jedem Fall die duale Blockade. Das hat das IQWiG übernommen. Dann wurde gesagt, es gibt auch Patientinnen, die sich unter anderem dagegen entscheiden. Wie sind Ihre klinischen Erfahrungen mit älteren Patientinnen und Patienten – vielleicht spreche ich besser von Patientinnen und Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand – bezüglich der Verträglichkeit? Sehen Sie da etwas bei den PROs aufblitzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank. – Zunächst zum ersten, etwas humoristischen Teil Ihrer Frage. Es fällt tatsächlich auf, dass eine gewisse Effekturnkehr vorkommt, sodass man meinen könnte, dass die Patienten das gute Loperamid zu lange genommen haben, das wir gegen die Diarrhö empfohlen haben. Das können wir natürlich nicht einschätzen. Ich hoffe es nicht, glaube es auch nicht. Zumindest ist es ein positives Zeichen, dass die Problematik, die unter der Therapie zweifelsohne immer wieder auftreten kann, was Diarrhö angeht, einige Zeit nach Therapieende für die betroffenen Patienten keine Relevanz mehr hat.

Die zweite Frage nach den älteren Patienten und der Verträglichkeit ist ebenso berechtigt. Es gibt natürlich eine gewisse Zunahme an Morbidität. Verglichen mit Chemotherapien oder auch mit Immuncheckpointinhibitoren ist die Verträglichkeit der Antikörper gegen HER2, sowohl Trastuzumab als auch Pertuzumab, bei Patientinnen, die weit jenseits der 70 sind, in den meisten Fällen gut bis sehr gut. Ausnahmen wird es natürlich immer wieder geben. Das Alter, das ohnehin nie ein Grund sein sollte, um die Therapie dementsprechend auszurichten, ist erfahrungsgemäß noch weniger eine Motivation, bei der Therapie Abstriche zu machen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Frau Müller, ich habe Ihre Frage unter anderem so verstanden: Kann es sein, dass wir hier eine Population haben, die nur mit Trastuzumab behandelt ist und eben nicht mit Trastuzumab und Pertuzumab? Wenn man die Zulassung und die Risikoklassifikation berücksichtigt, müsste man schon einen verdammt guten Grund haben, dass man Pertuzumab herausnimmt. Das kann man sich allenfalls im Rahmen der höheren Risikoklassifikation stattgehabter PCR vorstellen. Aber man würde es nicht wirklich wollen. Die Patientinnen wollen es erst recht nicht. Die meisten Therapeuten bieten danach noch Niratinib an, diskutieren es zumindest mit den Patientinnen. Ich glaube, die Heterogenität, die es an einzelnen Stellen in der metastasierten Situation geben mag, ist in der Adjuvanz so nicht zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Frau Müller, ist Ihre Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, teilweise. Wir hatten damals die Vortherapie in der metastasierten Situation diskutiert und da festgestellt, dass ein Teil keine duale Blockade erhält.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da sind wir noch nicht.

Frau Dr. Müller: Meine Frage ist erst einmal beantwortet. Ich hätte nachher noch eine andere Frage.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Erst einmal möchte ich Herrn Wörmann recht geben, dass es sich gelohnt hat, dass die Studie so lange gelaufen ist, dass wir den Überlebensvorteil

endlich sehen. Das ist sehr schön. Ich habe dazu eine Frage an den Hersteller. Sie haben in Ihrer Stellungnahme Daten zu den Folgetherapien, die die Patienten und Patientinnen erhalten haben, nachgereicht. Die Daten bezogen sich auf die Ebene der Wirkstoffklassen, sodass man nicht richtig nachvollziehen kann, was die Patientinnen wirklich erhalten haben. Die S3-Leitlinie empfiehlt bei einem Fernrezidiv, dass die Patientin Pertuzumab und Trastuzumab bekommt; damit haben wir die duale Blockade. Können Sie sagen, wie viele Patientinnen in der Folgetherapie die duale Blockade bekommen haben? Nicht alle Patientinnen haben eine Folgetherapie bekommen. Haben Sie Gründe dokumentiert, warum Patientinnen keine Folgetherapie nach Rezidiv bekommen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer kann das für den pU beantworten? – Frau Dr. Chizari.

Frau Dr. Chizari (Roche): Vielen Dank, Professor Hecken. – Zu den Folgetherapien ist Folgendes zu sagen. Das war zwischen den Armen gleichverteilt. Das ist ein ganz wesentlicher Punkt, den wir erwähnen möchten. Ansonsten ist es so gewesen, dass die Therapie, die dem klinischen Versorgungsstandard entsprach, der Patientin angeboten werden konnte, das heißt unter anderem die Anti-HER2-Therapie, wie Sie es gerade aufgeführt haben, aber eben auch Chemotherapie in Kombination, operative Maßnahmen, hormonelle und Radiotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Dr. Vervölgyi: Das beantwortet meine Frage leider gar nicht. Das sind genau die Angaben, die in der Stellungnahme stehen. Wie viele Patientinnen eine HER2-Therapie bekommen haben, wissen wir; das haben Sie in Ihrer Stellungnahme gesagt. Aber welche spezifischen HER2-Therapien wurden angewandt? Wie viele Patientinnen haben insbesondere im Vergleichsarm Pertuzumab/Trastuzumab in der Erstlinie im metastasierten Stadium bekommen? Das wäre meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Wecht, bitte schön.

Frau Wecht (Roche): Das ist eine gute Frage, Herr Vervölgyi. Was wir sehen können, ist, dass es sowohl duale Blockade gibt wie auch Einzeltherapien wie aber auch zum Beispiel Lapatinib und Capecitabine in der Folgetherapie nach Rezidiv. Das ist eine zugelassene Second-Line-Therapie beim Brustkrebs. Das können wir sehen. Wir können sehen, dass es zwischen den Armen gleichverteilt ist, dass die Kategorien gleich sind, wie wir Ihnen dargestellt haben. Ich möchte jedoch einen Schritt zurückgehen, weil ich glaube, dass man bei der Diskussion der adjuvanten Behandlung die Rezidive als zentral ansieht. Sie diskutieren das hohe Verzerrungspotenzial. Jedoch haben wir eine Gleichverteilung und den Gesichtspunkt, dass wir die Daten schon bei den Fernmetastasen sehen. Schon dort sehen wir die signifikante Reduktion durch Pertuzumab/Trastuzumab. In der Folge ist es logisch, dass es sich im Gesamtüberleben niederschlägt. Ganz abgesehen davon bestätigt es die Daten, die wir mit der Surrogatvalidierung im ersten Verfahren eingereicht haben. Das hat uns besonders gefreut. Wir wollten es hier aber nicht zum Thema machen. Jetzt haben wir Real-World-Daten zu dieser Verbesserung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, haben Sie eine Nachfrage dazu?

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Nachfrage. Die Frage, die Herr Vervölgyi gestellt hat, wäre meine Frage gewesen. Ich habe Ihrer Antwort entnommen, dass Sie die Einzelwirkstoffe nicht nachliefern können. Sie haben immer wieder das Allgemeine beantwortet, auf die Wirkstoffgruppenebene abgehoben. Sie haben betont, dass es gleichverteilt ist. Es gibt sicherlich keine Verzerrung, wenn es gleichverteilt ist. Aber es ist natürlich ein Unterschied, ob in der Folgetherapie im Komparatorarm die duale Blockade möglich war, nicht für die Frage des Nutzens in dieser Therapielinie, aber für die Frage der Übertragbarkeit auf den Versor-

gungskontext. Das gilt alles nur für das OS. Für das OS gibt es jetzt einen Vorteil, aber so riesig ist er nicht. Die obere Konfidenzintervallgrenze ist relativ dicht an der 1. Jetzt ist meine Frage, wie man das gewichtet. Wir haben es schon einmal diskutiert. Ob man das so schwer gewichtet, wie das IQWiG das tut, ist eine zweite Frage. Aber anschauen würde man es sich natürlich gerne, und zwar nicht nur grob auf Wirkstoffgruppenebene, sondern auf der Ebene der Einzelwirkstoffe. Haben Sie die Daten? Sie haben die Wirkstoffgruppen zusammengestellt. Das werden Sie vermutlich auf der Basis der Einzelwirkstoffe gemacht haben, nehme ich an. Oder haben Sie die gar nicht?

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

Frau Wecht (Roche): Die Daten wurden mit erhoben – die Antwort auf Sie beide, Frau Müller und Herr Vervölgyi –, allerdings muss man natürlich sagen, es ist nicht so, Adjuvanz, Fernmetastase, Erstlinie. Wir haben sicherlich nicht Daten über jedes Auftreten von Metastasen bis zum Ende, sodass wir sagen könnten: Nach welcher Metastase ist welche Substanz gegeben worden? Man sieht, welche Substanzen gegeben wurden, dass sie balanciert gegeben wurden. In unserem Abgleich mit den Leitlinien hat sich sehr wohl ergeben, dass das den Leitlinienempfehlungen entspricht. Es gibt auch Lokalrezidive. Da gab es auch eine endokrine Therapie, die danach gegeben wurde. Das entsprach alles den Leitlinien, soweit wir das nachvollziehen konnten. Tatsächlich können wir nicht sagen, wenn ein zweites oder drittes Rezidiv aufgetreten ist, wann welche Therapie exakt eingesetzt wurde. Das haben wir so nicht vorliegen. – Frieder, so ist es richtig? – Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner, dazu.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann schon verstehen, warum Sie das wissen wollen. Sie haben sowieso keine Randomisation des Rezidivs. Vielmehr werden die High-Risk-Patientinnen rezidivieren. Dann ist die Therapie gleichverteilt. Mir als Klinikerin würde das reichen; ich verstehe, warum Sie das methodisch nachfragen. Die jetzt gültige Leitlinie entstand aufgrund der neuen Substanzen wie Trastuzumab-Deruxtecan oder auch Tucatinib, das ist sowieso eine ganz andere Sequenz. Das hat sich historisch überholt, unabhängig davon, ob das gleichverteilt ist oder nicht.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Mein erster Punkt bezieht sich auf die Gleichverteilung. Die Gleichverteilung können wir nur auf der Ebene der Wirkstoffklassen beurteilen, um beurteilen zu können, wie gleich das am Ende verteilt ist. Dafür braucht man die Angaben zu den Einzelwirkstoffen. Es geht nicht darum, für jede Therapielinie jede Therapie aufzuschreiben. Das wäre angesichts der Tatsache, dass die Patientinnen relativ lange leben und glücklicherweise viele Therapielinien haben, ziemlich aufwendig. Das ist nicht der Punkt. Die erste Therapielinie nach Rezidiv wäre wichtig, weil genau da die Empfehlung klar lautet, dass Pertuzumab/Trastuzumab eingesetzt werden soll. Natürlich wäre es auch wichtig, welche Therapien insgesamt als Folgetherapien eingesetzt worden sind, um das beurteilen zu können, auch um die Gleichverteilung beurteilen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen wir so zur Kenntnis nehmen. – Gibt es weitere Fragen? – Herr Hastedt, GKV-SV.

Herr Dr. Hastedt: Wir hätten eine Frage an die Kliniker. Wir würden gerne zu den Nebenwirkungen zurückkommen. Es wurden Nachteile bei den schweren und schwerwiegenden Nebenwirkungen unter Pertuzumab/Trastuzumab beobachtet. Insbesondere bei den spezifischen UE wurde ein Nachteil bei Herzinsuffizienz als Nebenwirkung festgestellt. Können Sie für uns bitte einordnen, inwiefern es sich bei den festgestellten Nebenwirkungen um länger andauernde oder auch dauerhafte Krankheitszustände und Beeinträchtigungen handeln kann?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz grundsätzlich sind wir überrascht gewesen, wie gering die Zahl von schweren kardialen Nebenwirkungen war. Wenn ich es richtig sehe, macht der Unterschied 14 Patientinnen aus, die mehr kardiale Komplikationen hatten, und das bei knapp 4.000. Es ist eine relativ kleine Zahl, obwohl wir das mit großer Sorgfalt machen und diese Patienten inzwischen regelhaft echokardiografiert werden. Grundsätzlich sind Rhythmusstörungen gut beherrschbar. Die Kardiomyopathie ist eine dauerhafte, chronische Erkrankung, was erfreulicherweise seltener vorkommt, als ich es vor zehn Jahren vorhergesagt hätte. Ich hätte viel mehr Sorge gehabt. Der Unterschied ist da. Die absolute Zahl von Events ist erfreulich klein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist ein klinisch relevanter Aspekt. Wir hatten in dieser Patientinnengruppe drei potenziell kardiotoxische Medikamente eingesetzt, Anthrazyklin, Trastuzumab, Pertuzumab. Die Anthrazyklin-assoziierte Kardiotoxizität ist definitiv irreversibel. Die durch Trastuzumab und Pertuzumab ist weitestgehend, bis auf seltene Einzelfälle, reversibel. Das Problem ist: Dadurch, dass alle das Gleiche bekommen haben, inklusive Anthrazyklin in üblicher Weise, kann man es irgendwann nicht mehr unterscheiden. Ich kann mich Herrn Wörmann nur anschließen. Ich bin begeistert und freue mich, dass es so wenige sind. Unter den Problemen der Kardiotoxizität liegt das Hauptaugenmerk wegen des Persistierens auf Anthrazyklin und nicht auf Trastuzumab oder Pertuzumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Schmidt, eine Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich denke, dem ist nichts hinzuzufügen. Viele Zentren, zu denen auch wir traditionell gehören, verzichten auf Anthrazykline und diese Option bei HER2-positivem Mammakarzinom, um das Risiko einer Kardiomyopathie nicht einzugehen, die, wie völlig richtig vom Kollegen Wörmann erwähnt, eine chronische Erkrankung ist, die man zwar bessern, aber nicht mehr komplett wegtherapieren kann. Dieses Risiko ist bei einer Anthrazyklin-freien Chemotherapie deutlich geringer. In den Armen, in denen Anthrazyklin-frei behandelt wurde, gab es nur noch das Risiko durch die Antikörper, das real existiert. Hier muss ich Frau Professor Lüftner recht geben. In den allermeisten Fällen, auch in den Fällen, die ich über die Jahre gesehen habe, ist die rein auf die Antikörper zurückzuführende Kardiomyopathie oder Herzinsuffizienz, der Abfall der linksventrikulären Ejektionsfraktion, durch Aussetzen der Therapie gut reversibel, nicht in allen Fällen, aber in den allermeisten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Hastedt, ist Ihre Frage beantwortet?

(Herr Dr. Hastedt: Ja, vielen Dank!)

Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Frau Wecht, möchten Sie kurz zusammenfassen?

Frau Wecht (Roche): Sehr gerne, Herr Professor Hecken. – Vielen Dank für die interessante Diskussion. Wir bedauern, dass wir die Folgetherapien nur geclustert haben und die großen Therapieklassen dort angegeben haben, dass wir Ihnen das nicht genauer präsentieren konnten.

Zusammengefasst: Ziel der Therapie des HER2-positiven Brustkrebs ist die dauerhafte Heilung. Nach wie vor sind wir der Meinung, nicht das am Lebensende stehenden Gesamtüberleben sollte diskutiert werden, sondern wenn die Erkrankung nicht wieder auftritt, dann haben die Patienten beste Chancen auf Heilung, vor allem da nach wie vor immer noch jeder dritte bis vierte Patient ein Rezidiv entwickelt. Das krankheitsfreie Überleben, das schon beim ersten Datenschnitt signifikant verbessert war, bedeutet, die Erkrankung ist bei diesem Patienten nicht wieder aufgetreten. Das ist hoch relevant und hoch signifikant.

Fernrezidive sind besonders relevant, weil sie den Übergang in die Palliation zeigen. Palliation bedeutet, dass der Patient über kurz oder lang, wenn er Metastasen entwickelt, am Brustkrebs verstirbt. Wir haben das Risiko, dass Fernmetastasen auftreten, mit Pertuzumab um 28 Prozent verringern können. Das ist im Prinzip die Basis dessen, was wir im signifikanten Verbessern des Sterberisikos um 20 Prozent sehen. Die Daten sind außerordentlich robust und entsprechen dem, was G-BA und Ärzteschaft sehen wollten, nämlich reifere Daten, die fest und robust sind. Der Trend war immer positiv. Es gab keinerlei abweichende Entwicklung. Aus unserer Sicht ist in der Gesamtschau mit einem beträchtlichen Zusatznutzen zu bewerten. So haben wir auch die Diskussion mitgenommen.

Wir bedanken uns ganz herzlich für die rege Diskussion. Auch nach so vielen Jahren bietet Pertuzumab immer noch spannende Punkte zum Diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Wecht. Ob das Gremium die Diskussion in der Weise mitgenommen hat, wie Sie sie mitgenommen haben, bleibt abzuwarten. Vor diesem Hintergrund will ich das an dieser Stelle klarstellen. Wir werden auf alle Fälle das zu bewerten und zu werten haben, was in der letzten Dreiviertelstunde diskutiert worden ist. Danke an die Kliniker, dass Sie uns profunde Rede und Antwort gestanden haben, danke an die Fragesteller, danke an den pharmazeutischen Unternehmer! Einen schönen Tag für die, die uns verlassen!

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 15:03 Uhr