

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA

hier: Wirkstoff Palbociclib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. April 2017
von 11.08 Uhr bis 12.47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der **Firma AstraZeneca GmbH:**

Herr Heisser

Frau Merens

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Eisai GmbH:**

Herr Dr. Höller

Herr Wager

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Grävinghoff

Herr Wagner

Angemeldete Teilnehmer der **Firma Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Frau Evers

Angemeldeter Teilnehmer der **Firma Novartis Pharma GmbH:**

Frau Barth

Herr Dr. Guderian

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

Herr Dr. Krüger

Frau Kühnast

Herr Leverkus

Herr Dr. Niedtner

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

Frau Dr. Hell

Frau Wecht

Angemeldeter Teilnehmer der **Technischen Universität München:**

Herr Dr. Ettl

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

Herr Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmerin für die **Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS):**

Frau Dr. Brucker

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

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Dr. Spehn

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich darf Sie bitten, Platz zu nehmen. – Herzlich willkommen zu unserer heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren Ibrance – ich weiß gar nicht, wie der Handelsname ausgesprochen wird; vielleicht können Sie uns das gleich einmal sagen – zur Behandlung von Hormonrezeptor-positivem, humanen epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2-negativen lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant bei Frauen, die zuvor eine endokrine Therapie erhielten.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Februar, die in der Gruppe 1, nämlich bei den postmenopausalen Frauen, als Erstlinientherapie einen Hinweis auf einen geringeren Nutzen sieht, und in den anderen Gruppen den Hinweis auf einen nicht belegten Zusatznutzen.

Wir haben eine ganze Reihe von Stellungnahmen, die sich heute durch eine ganz, ganz extreme Spannbreite auszeichnen. Ausgangspunkt ist, wie gesagt, die Dossierbewertung des IQWiG. Dann haben wir eine aus meiner Sicht sehr zurückhaltende Stellungnahme der AkdÄ, die auch davon ausgeht, dass es hier in allen Gruppen keinen Zusatznutzen gibt. Dann haben wir eine recht zurückhaltende Stellungnahme der DGHO. Dann haben wir Stellungnahmen von zwei Gesellschaften, die für einen erheblichen Zusatznutzen plädieren. Also wir haben heute wirklich den kompletten Fundus, den die Arzneimittelnutzenbewertungsverordnung abzubilden im Stande ist, im Angebot. Vor diesem Hintergrund gehe ich davon aus, dass wir hier auch ein bisschen länger brauchen, um die Diskussion am Ende zu finalisieren.

Stellungnahmen haben abgegeben: Pfizer als pharmazeutischer Unternehmer, dann die AkdÄ, dann die DGHO, dann die DGGG, dann die DGS, dann Herr Dr. Ettl, Oberarzt des Frauenklinikums rechts der Isar, München, dann AstraZeneca, Eisai, Lilly, Medac, MSD SHARP & DOHME, Novartis, Roche, der Verband der Forschenden Arzneimittelhersteller und Doris C. Schmitt, Vorstand der Stiftung PATH. – Jawohl, das waren die Stellungnehmer.

Ich muss für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für Pfizer müssten hier sein Herr Leverkus – den haben wir gesehen –, dann Herr Dr. Niedtner – ja –, dann Frau Kühnast – ja – und Herr Dr. Krüger – jawohl –, dann für die AkdÄ Herr Prof. Dr. Ludwig und Herr Dr. Spehn – beide da –, dann für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herr Prof. Dr. Wörmann und Frau Prof. Dr. Lüftner – auch beide da. Dann müsste hier sein für AstraZeneca Herr Heisser – ja – und Frau Merens – ja –, dann für die Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V., Frau Dr. Brucker – ja –, dann für Eisai wieder Herr Wager und Herr Dr. Höller – die waren eben schon da, jawohl, sitzen auch noch auf den gleichen Plätzen –, dann für Lilly, Herr Gravinghoff und Herr Wagner – ja –, dann für Medac, Herr Dr. Erdmann – sitzt immer noch auf dem alten Platz, jawohl – und Frau Evers – auch, jawohl –, dann für Glaxo Frau Barth

(Zuruf: Novartis!)

– Novartis? Sie steht bei mir unter Glaxo. – Gut. Dann müssen Sie mich korrigieren, falls jetzt jemand zu Glaxo gehört, den ich unter Novartis aufrufe. – Herr Dr. Guderian, Sie sind aber auch für Novartis? Jetzt müssen wir ganz vorsichtig sein. Es könnte ja Karrieren zerstören, was wir jetzt hier sagen. Dann müsste mutmaßlich für die Firma Roche Pharma AG Frau Dr. Hell hier sein – ist auch richtig –

und Frau Wecht – auch noch bei Roche? – gut, dann Herr Dr. Ettl von der TU München – ja, ist da –, Herr Rasch und Herr Werner vom VfA – auch da. Ist jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Alle aufgerufen, alle anwesend.

Dann der übliche geschäftsleitende Hinweis für die, die noch nie hier waren: Wir führen Wortprotokoll; deshalb vor Abgabe einer Erklärung jeweils das Mikrofon benutzen, Namen, entsendende Institution und Unternehmen nennen.

Ich hatte eben schon gesagt: Wir haben heute ein sehr, sehr breites Spektrum an Einschätzungen zu dem hier in Rede stehenden, zur Bewertung anstehenden Wirkstoff. Das ist auch nicht weiter verwunderlich, weil wir es mit einer neuen Wirkstoffklasse zu tun haben. Dass da doch eine ganze Reihe von Fragestellungen zur Diskussion stehen, ist ganz wichtig.

Aus meiner Sicht sollte heute zum einen die Problematik der Daten zum Gesamtüberleben angesprochen werden – bei den vorliegenden Ergebnissen bei Überleben handelt es sich ja bekanntermaßen um vorläufige Auswertungen noch unreifer Daten – immer erwartet: das nachträgliche Einreichen finaler Daten zum Gesamtüberleben; da wäre es für eine mögliche Befristung spannend, wann diese Daten vorgelegt werden. – Dann zur Frage Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“: Hier wäre für mich eine spannende Frage, welchen Stellenwert dieser Endpunkt im vorliegenden Anwendungsgebiet unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen hat, die ja doch, ich sage einmal, ähnlich denen einer Chemotherapie sind; insofern habe ich mir die eine oder andere Frage bei diesem Endpunkt gestellt. Dann, ganz wichtig, die Berücksichtigung der Studie PALOMA-3. Diese Studie ist bekanntermaßen in der Nutzenbewertung des IQWiG aufgrund der nicht zulassungskonformen Anwendung von Fulvestrant nicht berücksichtigt worden. Deshalb stellt sich die Frage, wie der Stellenwert von Fulvestrant in der Therapiesequenz laut vorliegendem Anwendungsgebiet aus Sicht der Versorgungspraxis und der Leitlinien zu beurteilen ist; denn darauf aufbauend wird man sich Gedanken darüber machen müssen, ob man sich das anschaut oder nicht. Dann ist der letzte Punkt, der für mich von Interesse ist, die Bewertung des Sicherheitsprofils, und hier eben die Frage, welchen Stellenwert die Nebenwirkungen bezüglich Myelosuppression, Infektionen, Haarausfall, Fatigue und Übelkeit haben. Da sind wir wieder bei den chemoähnlichen Nebenwirkungen; denn das sind so die bekannten Dinge, die man üblicherweise auch in anderen Therapieoptionen diskutiert. Das sind aber nur so zwei, drei Punkte, über die wir auf alle Fälle sprechen sollten. Daneben wird es sicher eine Reihe von weiteren Dingen geben.

Zunächst möchte ich aber dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort geben, um zur Dossierbewertung des IQWiG und den aus seiner Sicht wesentlichen Punkten Stellung zu nehmen. Herr Leverkus, Sie haben das Wort. Bitte schön.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren, sehr geehrter Herr Vorsitzender, zunächst möchte ich meine Kollegen vorstellen. Zu meiner Linken sehen Sie Herrn Dr. Hagen Krüger. Herr Dr. Hagen Krüger ist Leiter der Medizinonkologie bei Pfizer. Links von ihm sitzt Herr Dr. Niedtner. Er ist in der Abteilung Medizin zuständig für Palbociclib. Zu meiner Rechten sitzt Frau Sarah Kühnast. Sarah Kühnast ist zuständig bei mir in der Abteilung für das Palbociclib-Dossier. Mein Name ist Friedhelm Leverkus; ich bin bei Pfizer für die Nutzenbewertung zuständig.

Die einleitenden Worte möchte ich mir gerne mit Herrn Dr. Krüger aufteilen. Ich würde zunächst einmal einen generellen Überblick über die folgenden Kernpunkte geben: Innovation Palbociclib, Berücksichtigung der Ergebnisse zum Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung und die präsentier-

te Surrogatvalidierung, Berücksichtigung der chemotherapiefreien Zeit als patientenrelevanten Endpunkt und Berücksichtigung der klinischen Studie PALOMA-3 im Rahmen der Nutzenbewertung.

Zu Punkt 1.: Anfang November letzten Jahres hat Pfizer von der Europäischen Kommission die Zulassung für Palbociclib bei Frauen mit metastasiertem Hormonrezeptor- und HER2-negativen Brustkrebs erhalten. Palbociclib kann in Kombination mit einem Aromatasehemmer oder in Kombination mit Fulvestrant gegeben werden.

Am 22. November hat Pfizer das Dossier von Palbociclib beim G-BA eingereicht. Palbociclib ist ein hochinnovatives, wirksames und gut verträgliches Arzneimittel. Es gelang bei endokrinsensitiven Patientinnen, eine Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung auf über zwei Jahre und somit über zehn Monate länger als beim bisherigen Standard Letrozol zu erreichen. Eine solche Innovation hat es in dieser Indikation seit vielen, vielen Jahren nicht mehr gegeben.

Von der amerikanischen Zulassungsbehörde, der FDA, wurde Palbociclib dann auch als therapeutischer Durchbruch eingestuft. Die therapeutische Anwendung bei über 50.000 Patienten weltweit nach Erstzulassung in den USA im Februar 2015 bestätigt das äußerst vorteilhafte Nutzen-Risiko-Profil von Palbociclib.

Zu Punkt 2.: Es zeigen sich erhebliche Vorteile in der Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung, also PFS, in beiden Anwendungsgebieten. Die beobachteten Hazard Ratios betragen 0,58 bzw. 0,42. Das würde nach der IQWiG-Matrix jeweils die Ableitung eines erheblichen Zusatznutzens erlauben.

Die Daten zum Gesamtüberleben aus den Studien Palbociclib sind zurzeit noch nicht reif. Da das Überleben ohne Fortschreiten der Erkrankung ein kontrovers diskutierter Endpunkt ist, haben wir eine Surrogatvalidierung nach der vom IQWiG präferierten Methodik durchgeführt. Wir haben dafür die Vorgehensweise zur Berechnung des Schwellenwertes bei der Dabrafenib-Nutzenbewertung nachvollzogen und angewandt; dennoch wurden unsere Analysen aus methodischen Gründen abgelehnt.

In der Stellungnahme haben wir weitere Analysen vorgelegt, welche unsere bisherigen Ergebnisse weiter bekräftigen. Auf Basis der eindrucksvollen Verlängerung des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung können wir zeigen, dass bei der Palbociclib-Studie ein positiver Effekt auf das Gesamtüberleben zu erwarten ist. Wir bitten daher den G-BA, hier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen zu geben.

Zu Punkt 3.: Weiter haben wir auch die Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie – das heißt, die chemotherapiefreie Zeit – betrachtet. Hier zeigt sich für beide Anwendungsgebiete ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kombination mit Palbociclib, welcher die Ableitung eines Zusatznutzens erlaubt.

Die hochwertige randomisierte Studie PALOMA-3 bei endokrin resistenten Brustkrebspatienten blieb in der Bewertung bislang vollständig unberücksichtigt. Damit flossen die aus der Studie abzuleitenden Vorteile nicht in die Gesamtbewertung von Palbociclib und Fulvestrant ein. In der PALOMA-3 konnten in der Kombination mit Fulvestrant neben der Verlängerung der chemotherapiefreien Zeit signifikante Vorteile in der patientenberichteten Schmerzsymptomatik sowie der emotionalen Funktion gezeigt werden.

Die Ablehnung der Studie PALOMA-3 wurde damit begründet, dass der Einsatz der zweckmäßigen Vergleichstherapie Fulvestrant nicht gemäß des zulässigen Anwendungsgebiets erfolgte, wonach ein Rezidiv oder ein Progress nach einer antiöstrogenen Behandlung erforderlich ist. Pfizer ist der Ansicht, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie entsprechend des Wortlauts des G-BA – Festsetzung vom 5. Februar 2016 – adäquat im Dossier umgesetzt worden ist.

Darüber hinaus haben wir uns für die Stellungnahme mit Blick auf den Einsatz von Fulvestrant die Versorgungssituation in Deutschland in zwei deutschen Registern angesehen. Dabei zeigte sich, dass von den Patientinnen, die Fulvestrant erhielten, nur ein geringer Anteil jemals zuvor mit Antiöstrogen behandelt wurde. Der Anteil mit unmittelbar zuvor erfolgter Antiöstrogenbehandlung ist nochmals deutlich geringer. Eine enge Auslegung des Labels stellt also einen massiven Widerspruch zur aktuellen klinischen Versorgungsrealität in Deutschland dar.

Ein weiterer Punkt ist der Einschluss von vor Therapiebeginn prämenopausalen Patientinnen in unserer Studie PALOMA-3. Aus den Fachkreisen wurden wir hierfür gelobt. Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde nach Menopausenstatus differenziert. Wir sind der Meinung, dass diese Unterteilung nicht notwendig ist. Im Dossier haben wir dennoch ausführlich Daten für diese beiden Patientenpopulationen getrennt dargestellt. Diese Daten bestätigen, dass es keine Unterschiede zwischen prä- und postmenopausalen Patientinnen gibt, weshalb wir den Zusatznutzen für die gesamte Population abgeleitet haben. – Mein Kollege Dr. Hagen Krüger wird darauf gleich noch im Detail eingehen.

Aufgrund der genannten Vorteile liegt aus Sicht von Pfizer in beiden Anwendungsgebieten ein Zusatznutzen von Palbociclib im Vergleich zur zVT vor.

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Ich darf nun an Herrn Dr. Krüger übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Leverkus. – Herr Dr. Krüger, bitte.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, wie mein Kollege Friedhelm Leverkus bereits ausführte, handelt es sich bei Palbociclib um eine Innovation mit hohem patientenrelevanten Zusatznutzen. Palbociclib ist der erste wirksame und verträgliche Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, den oral verfügbaren selektiven CDK4/6-Hemmern.

Palbociclib optimiert die endokrinbasierte Antihormontherapie in der Behandlung des metastasierten Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinoms. Die Optimierung der Erstlinientherapie endokrin nicht vorbehandelter Patientinnen ist von besonderer Relevanz, da circa 25 Prozent der Frauen keine Zweitlinientherapie erreichen.

Drei Aspekte möchte ich für die Bewertung und die Saldierung des Zusatznutzens hier besonders hervorheben: Erstens die unterschiedlichen Sichtweisen hinsichtlich einer Festlegung einer separativen zVT für prä- und perimenopausale Patientinnen, zweitens die Verträglichkeit von Palbociclib im Kontext der Lebensqualität und abschließend die Patientenrelevanz der Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie.

Zum ersten Punkt: Eine wichtige Strategie bei der Behandlung von prämenopausalen Patientinnen mit metastasiertem hormonabhängigen Brustkrebs ist die Ausschaltung der Ovarialfunktion, um so dem hormonabhängigen Wachstum des Brustkrebses entgegenzuwirken. Gängige Methoden dabei sind die chirurgische Entfernung der Eierstöcke oder eine medikamentöse Ausschaltung der Ovarialfunktion. Bei der medikamentösen Ausschaltung der Ovarialfunktion kommt es durch die dauerhafte Gabe eines GnRH-Analogons zum Herunterregeln der entsprechenden Rezeptoren und der vollständigen Hemmung der Bildung weiblicher Hormone. Frauen unter GnRH-Analoga sind funktionell postmenopausal und haben zum Beispiel die gleichen Beschwerden der Wechseljahre wie in der natürlichen Menopause. Aus Sicht von Pfizer ist in der vorliegenden Bewertung die separate Betrachtung von prä-, peri- bzw. postmenopausalen Patientinnen unter Palbociclib-Therapie mit verpflichtender GnRH-Analoga-Gabe nicht notwendig.

Bei prämenopausalen Patientinnen ist laut Palbociclib-Fachinformation die Gabe eines GnRH-Analogons verpflichtend. Damit werden die Östrogenspiegel auf das Level einer postmenopausalen Frau gesenkt und die Patientinnen funktionell vergleichbar mit postmenopausalen Frauen. Damit stehen für zuvor prämenopausale Frauen unter GnRH-Analogon-Gabe auch die für postmenopausale Frauen geeigneten Therapieoptionen zur Verfügung.

In der Stellungnahme haben wir zusätzliche Laboruntersuchungen zu Östrogenspiegeln von Patientinnen aus der vom IQWiG bisher nicht bewerteten PALOMA-3-Studie eingereicht, die diese Sichtweise unterstützen. Mit Fulvestrant liegt in der PALOMA-3-Studie in ihrer Gesamtheit sowohl für postmenopausale als auch für prä-/perimenopausale Patientinnen eine leitlinienkonforme zVT vor. Die aktuellen Empfehlungen der Kommission „Mamma“ der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie 2017 sehen sowohl eine Aromatasehemmer- als auch Fulvestrant-basierte Therapie für beide Patientengruppen vor. Diese Empfehlung ist nachvollziehbar, wenn man bedenkt, dass eine effektive Hemmung des Östrogensignalwegs sowohl mit Aromatasehemmern als auch mit Fulvestrant gegebenenfalls mit GnRH-Analogon erreicht wird. Dies ist die Grundlage für die Antitumoraktivität aller endokrinen Therapien.

Von den herausragenden Ergebnissen der PALOMA-3-Studie profitieren daher alle endokrin vorbehandelten Patientinnen unabhängig vom Menopausenstatus, wie es auch 2015 und 2016 umfangreich publiziert wurde.

Zum zweiten Punkt, dem Sicherheitsprofil: Das Verträglichkeits- und Sicherheitsprofil von Palbociclib muss zur Beurteilung der Patientenrelevanz mit den erhobenen Daten zur Lebensqualität der vorliegenden Phase-III-Studien gesehen werden. Das Sicherheitsprofil von Palbociclib ist konstant und zeichnet sich hauptsächlich durch asymptomatische reversible, für die Patientin nicht spürbare Neutropenien aus. Diese Verminderung bestimmter weißer Blutkörperchen dauert im Median sieben Tage und kann bei den meisten Patientinnen durch Therapiepausen von einer Woche bzw. gegebenenfalls durch Dosisreduktion im täglichen Leben gut gemanagt werden.

Im Gegensatz zur zytotoxischen Chemotherapie tritt unter Palbociclib eine Seneszenz ein, das heißt, die Granulozyten behalten eine funktionelle Restfunktion. Andere Nebenwirkungen sind im Zusammenhang mit dieser schwerwiegenden, im Allgemeinen nicht heilbaren Grunderkrankung in dem klinischen Alltag des onkologisch tätigen Arztes ebenfalls gut bekannt. Unter Palbociclib wurden diese asymptomatischen Neutropenien häufiger und auch zum Teil ausgeprägter beobachtet. Die gefährlichen febrilen Neutropenien treten jedoch im einen Bereich von circa 2 Prozent auf, und das unterscheidet diese Therapie ebenfalls von Chemotherapien.

Aus einer statistischen Signifikanz von Laborparametern lässt sich jedoch nicht per se ein Schaden oder eine Patientenrelevanz ableiten. Die von den Patientinnen unter Palbociclib-Kombinationstherapie direkt benannten Parameter zur Lebensqualität waren vergleichbar oder teilweise sogar besser als die unter der endokrinen Vergleichstherapie. Palbociclib ist unter Berücksichtigung dieser schwerwiegenden Grunderkrankung für die Patientin insgesamt ein gut verträgliches Medikament, das durch Therapiepausen und Dosisreduktion für Arzt und Patient gut handhabbar ist. Auch dass die Kombinationstherapie mit Palbociclib doppelt so lange gegeben werden konnte wie eine endokrine Monotherapie, und die nicht signifikant erhöhte Häufigkeit der Therapieabbrüche aller pivotalen Studien sprechen für die gute Verträglichkeit von Palbociclib.

Zum letzten Punkt, der Patientenrelevanz der Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie: Durch die Therapie mit Palbociclib wird die Zeit bis zur ersten Chemotherapie um circa sechs Monate verzögert. Vor allem eine intravenöse Chemotherapie ist gegenüber einer endokrinen Therapie mit höheren Nebenwirkungen verbunden. Beispiele sind die teilweise irreversiblen Nebenwirkungen wie

Neurotoxizität, Kardiotoxizität oder ein Hand-Fuß-Syndrom. Eine mehrmalige intravenöse Gabe verschiedener Chemotherapeutika stellt eine zusätzliche Belastung durch zusätzliche Nebenwirkungen für die Patientin dar. Internationale Therapieleitlinien bevorzugen eine endokrin basierte Therapie, bevor eine Chemotherapie zum Einsatz kommen sollte. Das Hinauszögern der Chemotherapie, also das Verlängern einer chemotherapiefreien Zeit bei guter Lebensqualität, ist daher aus unserer Sicht von hohem Patientennutzen.

Die vorgelegten Analysen belegen, dass die Kombinationstherapie mit Palbociclib das Therapieziel des verlängerten Erhalts der Lebensqualität ermöglicht.

Zusammengefasst kommen wir zu dem Schluss, dass die verfügbare Evidenz unter Einbeziehung der bisher nicht bewerteten hochwertigen PALOMA-3-Studie in der Behandlung des metastasierten Hormonrezeptor-positiven Brustkrebses einen Zusatznutzen rechtfertigt und den Therapiestandard bei der häufigsten Krebsart der Frau auch in Deutschland verändern wird.– Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank auch an Sie, Herr Dr. Krüger. – Fragen? – Herr Kaiser, bitte schön.

Herr Dr. Kaiser: Ich würde gerne zunächst einmal auf die Diskussion mit der PALOMA-3-Studie eingehen, allerdings relativ kurz; denn die Festlegung des Gemeinsamen Bundesausschusses zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wiederholt im Wortlaut ja auch den Text der Fachinformation zu Fulvestrant, also unter welchen Bedingungen Fulvestrant eingesetzt werden kann. Sie haben sich dementsprechend beraten lassen und diese Informationen bekommen.

Es ist jetzt in den Stellungnahmen nicht nur von Ihnen hinterfragt worden, ob man die Formulierung in der Zulassung oder in der Fachinformation zu Fulvestrant nicht auch so oder so interpretieren könnte, also die bei Ihnen untersuchten Patientinnen mit einer Aromatasehemmer-Vorbehandlung nicht doch auch als zugelassen ansehen könnte. Wir haben in diesem Zusammenhang eine Anfrage an das BfArM gestellt. Die Antwort ist eindeutig: Fulvestrant ist für die Patientinnen, die Sie in dieser Studie untersucht haben, nicht zugelassen. Wir haben das auch an den G-BA weitergeleitet. Also da ist die Sache eindeutig.

Vielleicht noch einen Kommentar dazu: Diese Studie haben Sie im Jahr 2013 begonnen. Sie sind als Firma immer wieder in der Öffentlichkeit mit Aussagen in Erscheinung getreten, dass es eine Beratung geben sollte zu Studien, und man diese Beratung auch so ausrichten wolle, dass man diese Studien zur Nutzenbewertung verwenden kann. Sie hätten hier natürlich die Möglichkeit gehabt, sich rechtzeitig in diesem Verfahren beraten zu lassen zu dieser PALOMA-3-Studie. Das haben Sie nicht gemacht, sondern erst im Jahr 2015 zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Vielleicht sollten Sie das als Anlass nehmen, sich rechtzeitig beraten zu lassen für solche Studien. Aber die Sache ist von der Zulassung her hier ganz eindeutig.

Ich habe eine Frage zu der Angabe des Gesamtüberlebens, das Herr Hecken in seiner Einleitung auch erwähnt hatte, also eine Interimsanalyse. Die haben Sie in Ihrer Stellungnahme nur am Rande erwähnt. Es ist so, dass Sie in der PALOMA-2-Studie, die ja die größere Studie für das Anwendungsgebiet A und auch aus verschiedenen Gründen die aus unserer Bewertung heraus wesentlich stärker tragende Studie ist, eine geplante Zwischenanalyse für das Gesamtüberleben durchgeführt haben. So ist das im Statistischen Analyseplan beschrieben und so ist es auch im Studienprotokoll beschrieben.

Die Daten dazu haben Sie nichtsdestotrotz nicht offengelegt. Das, was man aus dem Studienbericht dann lesen kann – aber nicht aus Ihrem Modul 4 –, sind die tatsächlich aufgetretenen Todesfälle. Sie

beschreiben in Ihrer Stellungnahme jetzt, dass es in dem Statistischen Analyseplan eine Aussage gebe, dass Sie als Sponsor gegenüber dieser Analyse verblindet seien, dass das so vorgesehen war. Wir haben uns das angeguckt; wir haben das nicht gefunden. Deswegen würde ich Sie bitten, zu zitieren und vielleicht auch noch anzugeben, an welcher Stelle im Statistischen Analyseplan die Aussage steht, dass Sie erstens als Sponsor gegenüber dieser Analyse verblindet waren und zweitens auch verblindet geblieben sind bis heute und drittens – nur als Kommentar –: Sie haben mehrere Analysen durchgeführt, wo Sie das Gesamtüberleben bzw. das Versterben als Zensierungsgrund heranziehen mussten, zum Beispiel für die Zeit bis zur ersten Chemotherapie. Bei diesen Analysen – bei den Kaplan-Meier-Analysen – sieht man die Zensierungspunkte; diese Zensierungspunkte sind selbstverständlich zum großen Teil das Versterben. Das heißt, Sie hätten die Analysen gar nicht durchführen können, wenn Sie nicht in der Lage gewesen wären, auf diese Informationen zurückzugreifen. Deswegen also dazu die Frage: Bitte zitieren Sie – weil Sie eine Behauptung haben in der Stellungnahme, die Sie nicht mit einem Zitat unterlegt haben – den SAP, wo steht, dass Sie verblindet geblieben sind – wir lesen das ganz umgekehrt –, und bitte geben Sie an, wie Sie in der Lage waren, Analysen, bei denen das Gesamtüberleben als Zensierungsgrund notwendig war, überhaupt durchzuführen, wenn Sie das Gesamtüberleben nicht als Information hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kaiser. – Herr Leverkus, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Leverkus (Pfizer): Ich würde gerne auf die PALOMA-2-Studie eingehen. Es gibt eine ICH-Guideline, die Aussagen bei Interimsanalysen macht, die primäre Endpunkte betreffen. In dieser Guideline steht, dass man die Ergebnisse einer Interimsanalyse nicht mitteilen soll, sondern dass alle Beteiligten verblindet sein sollen. Das ist die ICH-Guideline.

In der Onkologie wurde das lange Jahre nicht so gehandhabt. Pfizer hat eine statistische Policy erlassen, die zum ersten Mal bei der PALOMA-2 gegriffen hat, nicht bei der PALOMA-3, dass alle Endpunkte, die im regulatorischen Sinne eine Rolle spielen als Key Secondary Endpoints für die Interimsanalysen, nicht öffentlich bekannt gemacht werden, wie auch Pfizer den Key Primary Endpoint, den man da untersucht, Overall Survival, nicht öffentlich macht. Das Einzige, was wir im Prinzip – – Da wissen wir im Prinzip auch nicht, was da jetzt herauskommt, wie der p-Wert ist und wie alles im Prinzip ist.

Das, was im Prinzip klar ist, ist, dass diese Ergebnisse nicht signifikant sind. Sie sind zum Zeitpunkt der Interimsanalyse nicht signifikant. Das heißt, wir können daraus auch keinen Zusatznutzen ableiten; das ist relativ klar. Es geht jetzt nicht darum, dass wir intransparent sind oder irgendetwas verheimlichen wollen, sondern man versucht im Prinzip mit dieser Policy, dem Bias, der bei Interimsanalysen, auch bei Overall Survival, auftreten kann, dadurch Herr zu werden, indem man sich an die ICH E9 angliedert und das gleiche Verfahren macht. Das ist der Hintergrund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ja, ich weise noch einmal auf das hin, was ich nachgefragt habe: Ich habe nach einem Zitat aus dem Statistischen Analyseplan gefragt, weil Sie in Ihrer Stellungnahme behauptet haben, dass zur PALOMA-2-Studie im Statistischen Analyseplan beschrieben war, dass Sie als Sponsor gegenüber diesen Ergebnissen verblindet geblieben sind. Ergänzend war meine Frage: Wo steht, dass Sie das auch bis heute geblieben sind? Und ergänzend war meine dritte Frage dazu: Wenn Sie diese Informationen zu den Todeszeitpunkten nicht haben, wie waren Sie dann in der Lage, die Zusatzanalysen für die Nutzenbewertung durchzuführen, wo die Todesfälle als Zensierung und ja auch sichtbar als Zensierungen in Endpunkten wie „Zeit bis zur Chemotherapie“ dargestellt sind? Sie hät-

ten diese Analysen gar nicht durchführen können, wenn Sie diese Informationen nicht hätten. Sie sind nicht in der Lage, solche Auswertungen zu machen, ohne diese Information.

Herr Leverkus (Pfizer): Wir machen keine Auswertung zu dem koprimären Endpunkt Overall Survival. Und über den koprimären Endpunkt Overall Survival sind uns auch keine Erkenntnisse gegeben. Punkt eins.

Punkt zwei: Da ist die Firma zum jetzigen Zeitpunkt blind; das kann ich Ihnen versichern. Drittens ist es halt so – –

Frau Kühnast (Pfizer): Wenn ich hierzu ergänzen dürfte: Wir haben auch beim primären Endpunkt PFS, für den wir die Ergebnisse natürlich dargestellt haben, was ja auch die finale Analyse des Datenschnitts war. Für das PFS wird auch Progress oder Tod berücksichtigt. Natürlich ist diese Information drin, auch im PFS, aber das heißt nicht, dass wir Analysen zum Gesamtüberleben, das heißt analysenbasierend auf dem COX-Regressionsmodell ein Hazard Ratio-Konfidenzintervall haben; das haben wir nicht. Wir haben die Anzahl Tode und natürlich steht die Information in den Daten, aber wir haben diese Analysen nicht und nicht diese Ergebnisse dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Kaiser; dann Frau Müller.

Herr Dr. Kaiser: Gerne noch einmal. Weiterhin haben Sie die Frage nicht beantwortet, wie Sie Ihre Behauptung aus der Stellungnahme stützen, es gäbe eine solche Aussage im Statistischen Analyseplan. Bitte lesen Sie es doch einfach einmal vor, worauf Sie Ihre Aussage gestützt haben. Das wäre der erste Punkt.

Der andere Punkt ist: Sie haben mehrere Analysen für das Nutzenbewertungsdossier durchgeführt. Sie haben zum Beispiel Überlebenszeitanalysen für unerwünschte Ereignisse durchgeführt. Sie haben Überlebenszeitanalysen für Chemotherapie durchgeführt, Subgruppenanalysen mit Überlebenszeitanalysen. Sie wären genauso in der Lage gewesen, weil diese Informationen in der Datenbank sind, eine entsprechende Überlebenszeitanalyse für das Gesamtüberleben durchzuführen. All diese Informationen zum Gesamtüberleben – das haben Sie jetzt gerade auch bestätigt – müssen Ihnen auch zur Verfügung stehen, stehen Ihnen auch zur Verfügung, sonst hätten Sie die anderen Analysen nicht durchführen können, weil Sie sonst nämlich die Zensierung nicht machen könnten. Und man kann das sogar zum Teil aus Ihren Analysen indirekt ablesen, nämlich dass regelhaft, wie es auch zu erwarten ist, kontinuierlich in beiden Gruppen immer wieder Todesfälle auftreten. Das sieht man an den Zensierungen in den Endpunkten, die auch über den Progress hinaus beobachtet worden sind. Also Sie haben die Daten, Sie haben das Zitat noch nicht benannt, das Ihre Behauptung stützen soll, und es ist weiterhin unklar, warum Sie die Analysen nicht durchgeführt haben.

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

Herr Leverkus (Pfizer): Ich denke, wir haben jetzt mehrmals dargelegt, warum wir diese Analysen nicht kennen, warum wir sie nicht veröffentlichen. Es geht um die ICH-E9-Guideline. Dadurch, wenn man Ergebnisse von der Interimsanalyse veröffentlicht, ist die Gefahr des Bias. Und das möchte man verhindern. Das ist der Grund, warum die Ergebnisse nicht vorgelegt werden. Rein technisch könnten die Ergebnisse vorgelegt werden – das ist im Prinzip richtig –, aber man möchte kein Bias und legt diese Ergebnisse halt nicht vor.

Punkt 3, noch einmal die Relevanz für die Nutzenbewertung: Es ist klar, dass diese Ergebnisse zum jetzigen Zeitpunkt nicht signifikant sind und wir da keinen Zusatznutzen abliefern können. Das ist die zweite beantwortete Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja bitte, Frau Kühnast.

Frau Kühnast (Pfizer): Im SAP – da gebe ich Ihnen recht – ist es nicht deutlich formuliert, sodass ich Ihnen kein entsprechendes Zitat vorbringen kann. Was im SAP jedoch steht, ist, wie entsprechend OS getestet wird, das heißt, dass es hierarchisch getestet wird. Und was dem SAP auch zu entnehmen ist, ist, dass ein externes Data Monitoring Committee eingesetzt wurde bei dieser Studie. Hier haben wir genau den Fall, dass diese Daten nur dem externen Data Monitoring Committee zur Verfügung gestellt werden und diese daraufhin entscheiden, ob die Studie weiterzuführen ist oder nicht.

Es gibt eine Pfizer-interne Richtlinie. Danach wissen wir auch, dass die PALOMA-2 diese erste Studie ist. Wir können an dieser Stelle auch nur noch einmal betonen: Wir sind verblindet gegenüber diesen Ergebnissen, bleiben es auch noch bis zur finalen Analyse. – Das ist das, was wir Ihnen hier sagen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt habe ich noch eine letzte Frage oder Nachfrage von Herrn Kaiser und dann würde ich Frau Müller das Wort geben.

Herr Dr. Kaiser: Es geht auch ganz schnell. – Das eine ist, dass in dem Statistischen Analyseplan steht, dass dieses Monitoring Committee die Informationen zur zuletzt gültigen Entscheidung an den Sponsor weiterleitet. Das haben Sie jetzt nicht erwähnt. Also, diese Analyse ist geplant. Sie haben auch geschrieben von einem hierarchischen Testen, das heißt, ein Signifikanztest war durchzuführen nur mit einem bestimmten Signifikanzniveau. Sie haben genau beschrieben, was vorgesehen war: Test durchführen, Analyse durchführen und dann entsprechend die letzte Entscheidung an den Sponsor.

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

Frau Dr. Müller: Ich hätte jetzt Fragen an den pU, die mehr formaler Natur sind, und auch an die Fachgesellschaften. Wenn das okay ist, würde ich das nacheinander machen.

Erst einmal an den pharmazeutischen Unternehmer zu der Thematik PALOMA-2-Studie, fehlende „Time to event“-Auswertung für Overall Survival: Sie hatten kurz erwähnt, dass Sie eine Policy hätten, eine firmeninterne Policy, um eben der ICH-E9-Guideline gerecht zu werden. Meine Frage ist einfach, weil wir üblicherweise Daten aus Interimsanalysen im onkologischen Bereich beim Overall Survival haben: Seit wann gibt es diese interne Policy bei Ihnen? Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage an den Unternehmer wäre noch zu den Datenschnitten, und zwar zur PALOMA-3-Studie: Da sind im Dossier, Seite 19, Modul 1, Daten vorgelegt aus dem Datenschnitt 12/2014. Da gibt es für den PFS-Vorteil einen erreichten Hazard Ratio von 0,42, und in der Veröffentlichung in der *Lancet Oncology* 2016 ist, glaube ich, ein Datenschnitt von 3/2015 zitiert mit dem PFS-Vorteil, mit einem Hazard Ratio von 0,46, der p-Wert ist gleich, ist ähnlich; aber wenn Sie dazu vielleicht noch etwas sagen könnten, warum dieser Datenschnitt vorgelegt wurde und nicht der später verfügbare.

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

Frau Kühnast (Pfizer): Zu Ihrer ersten Frage, Frau Müller: Diese interne Policy ist finalisiert worden Ende 2014, das heißt, mit einem Stempel von Dezember 2014.

Zu Ihrer zweiten Frage bezüglich der Datenschnitte: Da sieht es so aus: Wir haben im Modul 4 B, das heißt für das Anwendungsgebiet B in der Kombination mit Fulvestrant, zum einen den CSR-Datenschnitt von Dezember 2014, den Sie gerade referenziert hatten, präsentiert. Zum anderen haben wir aber auch noch zusätzlich einen Datenschnitt von Oktober 2015 dargestellt, das heißt, einen späteren Datenschnitt gegenüber dem eben erwähnten Datenschnitt von März 2015. Diesen Datenschnitt von März 2015 gibt es auch, die Daten dazu wurden auch in der entsprechenden Publikation, die Sie gerade erwähnt hatten, publiziert. Wir haben aber letztendlich im Dossier einen noch aktuelleren Datenschnitt von Oktober 2015 präsentiert, der letztlich auch in den EPAR eingeflossen ist.

Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gleich weiter, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank für die Auskunft. – Ich hätte noch eine Frage an die Fachgesellschaften zur Rolle der Fulvestrant-Monotherapie bei postmenopausalen Patientinnen nach Aromataseinhibitoren. Das wurde jetzt auch schon kurz angesprochen.

Herr Kaiser hat ja darauf rekurriert, dass das BfArM hier keine Zulassung sieht. In der Fachinformation gibt es die Formulierung: nach einer Antiöstrogentherapie. Das hatten wir auch diskutiert. Wie sehen Sie das aus klinischer Sicht? Würden Sie das eher eng oder weit interpretieren? Ich meine: Hintergrund ist ja, dass die EMA im Jahre 2010 einen Antrag auf Zulassungserweiterung in dieser Indikation negativ beschieden hatte. Der pharmazeutische Unternehmer, der das beantragte, ist leider heute nicht hier, sonst könnte man direkt fragen. Hat sich die Situation aus Ihrer Sicht seit 2010, als die EMA diese Entscheidung gefällt hat, geändert? Also der Therapiestandard postmenopausal – nur um das kurz zu sagen – ist ja jetzt ein anderer. Wir haben inzwischen ja auch Aromataseinhibitoren sozusagen primär. Die EMA hat auch darauf abgehoben, dass die Patientengruppen nicht vergleichbar wären. Wie sehen Sie das heute?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? – Herr Wörmann, dann Frau Lüftner.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die wesentliche Änderung ist, glaube ich, dadurch gekommen, dass die relativ größte Studie zu Faslodex 2010 zum ersten Mal und 2013 mit Überlebenszeitdaten publiziert wurde, da waren, glaube ich, 736 Patienten randomisiert. Die Einschlusskriterien waren: vorherige endokrine Therapie und nicht spezifiziert für welche Art, sondern es war grundsätzlich „prior endocrine therapy“ das Einschlusskriterium. In dieser Studie kam in der 2013er-Analyse – Di Leo Erstautor – im *Journal of Clinical Oncology* ein Überlebensvorteil für die 500-Milligramm-Dosierung heraus. Das ist der Grund, warum es jetzt relativ großzügig von uns empfohlen wird für die Zweitlinientherapie; wissend, dass die Mehrzahl dieser Patientinnen beide Formen der endokrinen Therapie heute in der Adjuvans regelhaft bekommen haben; entweder fangen wir mit Aromatasehemmern an, oder wir machen eine Switch Therapy, das heißt, sie sind regelhaft vorbehandelt mit Aromatasehemmern und antiöstrogener Therapie. Das hat diese Studie damals abgebildet; mit 737 Patienten ist sie groß. Und dazu der Überlebensvorteil, was die Signifikanz betrifft, ist, glaube ich, $p = 0,016$. Das ist nach der EMA beantragt, und deswegen haben wir in unseren aktuellen Empfehlungen gesagt – ich glaube, dazu können die anderen gleich Stellung nehmen –, dass grundsätzlich Fulvestrant in der 500-Milligramm-Dosierung für die Zweitlinientherapie empfohlen wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchten Sie ergänzen, Frau Professor Dr. Lüftner?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Einmal in der akzentuierten Gesamtschau: Sie haben natürlich vollkommen recht, Herr Kaiser, diese Zulassung ist exakt so, wie Sie sie gerade beschrieben haben. In

der Gänze, auch unter Berücksichtigung der zuletzt vorgestellten Daten aus der FALCON-Studie, die Herr Wörmann jetzt nicht genannt hat, muss man diese Zulassung als vollkommen antiquiert oder mit ganz harten Worten einfach „als Käse“ ansehen. Das macht auch kein Mensch mehr. Das wäre auch an den Patientinnen wirklich vorbei. In Ergänzung muss man sagen: Wahrscheinlich ist Fulvestrant die effektivste endokrine Therapie, die wir derzeit haben, und wir können sie den Patientinnen nicht irgendwann einmal weit hinten geben; das geht nicht.

Frau Dr. Müller: Das war klar und deutlich, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frau Johannsen ist jetzt beim BMG, die berichtet das nicht ans BfArM weiter. Sonst wäre der Professor Broich noch zutiefst inkommodiert, wenn seine Aussagen als Käse bezeichnet würden. Das werden wir im Protokoll vielleicht auch noch ein bisschen hübsch garnieren. Aber gut, ich frage einmal weiter

(Zuruf: Wie denn?)

– Ich weiß nicht, „Schweizer Käse“ oder so was.

AkdÄ, wie sehen Sie es? – Dann die Gesellschaft für Senologie vielleicht auch noch?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Wir hatten das diskutiert und fanden auch, dass es hineingehört. Es geht um 40 Prozent der Patienten in der PALOMA-3-Studie, die nur einen Aromataseinhibitor gekriegt hatten. Die anderen hatten entweder Kombination mit Tamoxifen oder Tamoxifen bekommen. Die Wirksamkeit ist da. Dann kommt die höhere Dosis. Ich habe jetzt nicht im Kopf, ob da 2010 noch die Daten von der 250-Milligramm-Fulvestrant-Dosis genutzt wurden. Das wäre eine Möglichkeit.

(Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, es waren 500!)

– Das waren 500. Gut. – Aber es ist eine wirksame Substanz. Und die ist in allen Leitlinien als eine der Optionen vorgesehen. Deswegen fanden wir, dass wir darüber nicht hinweggehen sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Für das Protokoll: Es gab einen ungewöhnlichen Zwischenruf von Herrn Professor Wörmann, den wir im Klassenbuch aufnehmen, der auf die Aussage, ich glaube, „250“ gerufen hat: „Nein, es waren 500“, nicht?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, es ist dieselbe Studie gewesen, 2010 und 2013; sie ist zweimal publiziert worden, jeweils 250 gegen 500. Es gab am Anfang keine Überlebensdaten. Das sehen Sie in den 2013er-Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Damit ist dieser unübliche Zwischenruf im Protokoll. – Herr Dr. Ettl, möchten Sie dazu etwas sagen oder das bestätigen?

Herr Dr. Ettl (TU München): Ich bestätige das voll und ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Brucker? Das ist ein wichtiger Punkt.

Frau Dr. Brucker (DGS): Man kann es vielleicht noch mit etwas anderen Worten formulieren, aber im Grundsatz ist das, was Frau Professor Lüftner gesagt hat, genau richtig. Die Aussage natürlich, ich sage jetzt einmal, aus chemischer Sicht gesehen, deckt sich überhaupt nicht mit dem, was wir als klinisch tätige Ärzte einfach unter einer antiendokrinen Therapie verstehen. Deshalb ist Fulvestrant aus unserer Sicht, wie Frau Lüftner auch gesagt hat, gleichzusetzen bzw. eine Vortherapie mit Aromatasehemmer oder Tamoxifen gleichzusetzen unabhängig von der chemischen Auswertung, sage ich

jetzt einmal plakativ, also von daher kann die Deutsche Gesellschaft für Senologie genau diese Aussagen auch unterstützen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber ausdrücklich, ohne sich das Wort „Käse“ zu eigen zu machen, so habe ich Sie verstanden. – Herr Kaiser, Herr Ermisch.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe dazu folgende Nachfrage: Aus den Stellungnahmen geht für mich erst einmal nicht hervor – aus den schriftlichen und auch aus den dort zitierten Leitlinien –, dass Fulvestrant dann die bevorzugte Option an der Stelle wäre, sondern was daraus hervorgeht, ist, dass in den Leitlinien Fulvestrant als eine Option benannt wird, obwohl es in dieser Situation nicht zugelassen ist. So habe ich zumindest die Stellungnahme gelesen.

Jetzt habe ich das ein bisschen unterschiedlich von den verschiedenen Stellungnehmenden oder gerade Antwortenden gehört. Zum Teil wurde gesagt: Ja, das ist wahrscheinlich sogar das Allerbeste. Da würde mich interessieren, welche Studien Sie dazu heranziehen, weil Sie jetzt eine Studie zitiert haben, die Fulvestrant mit Fulvestrant verglichen hat, eine hohe mit einer niedrigen Dosierung.

Einfach einmal allgemein gefragt: Geht es jetzt hier darum, zu sagen, Fulvestrant ist die einzige oder beste Option? Oder geht es darum, Fulvestrant ist auch eine Option trotz des Zulassungsstatus? Denn dann muss man sich auch überlegen: Man hat innerhalb dieses Anwendungsgebietes mehrere zugelassene Optionen und eine nicht zugelassene Option. Das ist eine eben etwas andere Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht sollte ich das trennen. Hier sind jetzt zwei Dinge durcheinandergegangen, vielleicht weil wir zu viel gesagt haben. Die Studie, die besagt, dass Fulvestrant möglicherweise die bessere endokrine Therapie ist, ist eine neue Studie, die FALCON-Studie. Die ist jetzt Erstlinientherapie. Wir reden über etwas anderes – das ist ein Nebengedanke –, Erstlinie verglichen mit Anastrozol in der Erstlinientherapie. Da kommt ein Vorteil heraus für Fulvestrant. Das ist nicht in der Zulassung. Ich glaube, etwas anderes; das ist jetzt vielleicht zu schnell übergegangen. Aber das sind die neuen Daten aus der FALCON-Studie. Deswegen kann man sagen: Es kann sein, dass es die bessere Therapie ist; aber das ist nicht das, was wir hier diskutieren. Hier geht es um die Frage der Zweitlinientherapie. Es ist eine der Optionen in der Zweitlinientherapie, das muss aber auch deswegen so sein, weil die Patientinnen völlig unterschiedlich vorbehandelt ankommen in der Therapie. Wir haben Patienten, die haben über lange Jahre eine erste Remission und lange Zweittherapie mit unterschiedlicher Remission dazu, und wir werden nicht alle gleich behandeln. Trotzdem ist im Moment für uns der Eindruck, dass Fulvestrant sehr weit nach vorne kommt. Trotzdem ist es nicht so, dass wir, wie sonst auch, sagen müssen, es müssen 100 Prozent der Frauen kriegen. Das wäre falsch. Haben wir aber auch noch nie gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Brucker.

Frau Dr. Brucker (DGS): Sie haben auch nicht nur nach Studienergebnissen gefragt, sondern auch danach, wie der allgemeine Standard tatsächlich gehandhabt wird. Wir haben ein großes Netzwerk aufgebaut, eine Daten-Registry, wo wir inzwischen über 1.600 metastasierte Mammakarzinom-Patientinnen erfasst haben. Das ist sozusagen eine Real-Work or Real-Life Data Base, Datenbank, und wir haben tatsächlich einmal ausgewertet, wie es denn im realen Leben mit der Anwendung von Fulvestrant aussieht. Da möchte ich auch Herrn Wörmann noch einmal unterstützen: Es ist ein Unterschied, ob ich es in der Erstlinie oder in der Zweitlinie gebe, weil die meisten Patientinnen tatsächlich vorbehandelt sind mit einem Aromatasehemmer. Wenn wir es betrachten, wird Fulvestrant in der me-

tastasierten Situation als Erstlinie gegeben. Da haben wir in dieser Data Registry 40 Prozent als Erstlinie und in der Zweitlinie haben wir es mit 46 Prozent und in der Drittlinie mit 60 Prozent. Also Fulvestrant wird in nachfolgenden Therapielinien sehr gerne im generellen Bereich der Behandlung von Patientinnen angewandt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ermisch, bitte. – Ergänzungen noch? – Herr Krüger.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): In den Real-Life-Daten sieht man, dass in der Praxis, im Versorgungsalltag das Label von Fulvestrant deutlich weiter interpretiert wird.

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

Herr Dr. Ermisch: Wir haben jetzt das Glück, dass wir eine sehr breite Anwesenheit von Vertretern verschiedener Unternehmen haben, unter anderem auch die Firma AstraZeneca, wenn ich das richtig sehe. Die müssten an diesen Aussagen ja ein gewisses Interesse haben, weil Sie letztlich in der Zulassung gescheitert sind. Jetzt sagen Ihnen alle: Das ist das Ding schlechthin. Haben Sie die EMA noch einmal gefragt? Warum haben Sie die EMA nicht mehr gefragt, wenn nicht? Werden Sie die EMA fragen? Das bietet sich quasi an. Die gesamte Fachwelt sagt Ihnen: Das ist die Therapieoption.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Möchte sich die Firma AstraZeneca zu dieser Frage äußern, ja oder nein? – Bitte.

Frau Merens (Astra): Zurzeit können wir nur auf die gültige EMA-Zulassung verweisen als pU. In die regulatorischen Strategien von Fulvestrant sind weder der Herr Heisser noch ich involviert. Dazu können wir heute leider nichts sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nachfrage dazu, Herr Ermisch? – Ja, gut. Ich hatte es aber so erwartet. – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch eine Frage zu einem anderen Punkt, und zwar dazu: Wann ist eine Patientin als funktionell postmenopausal zu betrachten? Das ist die zweite Frage, die ich habe: Wie sehen Sie das? Wie bewerten Sie den Menopausenstatus in Bezug auf die Therapie von Patientinnen, die prämenopausal am Mammakarzinom erkrankt sind und leitliniengerecht eine Erstlinientherapie unter anderem mit Ausschaltung der Ovarialfunktion add on zu Tamoxifen erhalten haben? Das geht eigentlich an sämtliche Fachgesellschaften. Sehen Sie die tendenziell vergleichbar mit den primär postmenopausalen Patientinnen oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beginnen? Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ganz wichtige Frage! Patientinnen, die prämenopausal sind, wenn Sie all die Algorithmen von allen Fachgesellschaften anschauen, werden getrennt in post- und prämenopausal, so wie sie natürlich sind. Wir brauchen aber eine funktionell postmenopausale Patientin. Wir müssen die gesamte ovarielle Ablation erreichen. Das machen wir mit einem GnRH-Analogen, und die restlichen Östrogene aus Muskulatur und Leber blockieren wir durch die restliche endokrine Therapie. Fakt ist, dass eine Patientin unter einem GnRH-Analogen quasi funktionell postmenopausal wird. Würde ich das wegnehmen, würde sie gegebenenfalls wieder prämenopausal werden. Das will ich aber auf gar keinen Fall. Die große Gefahr, die hier auch besteht, wenn man dies nicht so aner-

kennt, ist, dass Patientinnen durch einen operativen Eingriff postmenopausal gemacht werden müssen. Hier ist ein großer Schutz nötig, weil wir sonst völlig überflüssige ovarielle Resektionen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Nachfrage Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie würden praktisch bezüglich der Entscheidung, welche Therapie ich dann gebe, eine postmenopausale Patientin, die unter dem Gonadotropin-Releasing-Hormon-Analogen funktionell postmenopausal ist, gleichstellen mit einer primär postmenopausalen, außer der Reversibilität, und operativ oder anders in Postmenopausenstatus gebrachte Patientin. Sehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Eine prämenopausale Frau unter dem GnRH-Analagon ist postmenopausal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Faktisch?

Frau Prof. Lüftner (DGHO): Faktisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war mir wichtig. Die faktische Postmenopausalität.

Frau Prof. Lüftner (DGHO): Die ist, solange ich ihr das gebe, postmenopausal. Und ich werde einen Teufel tun, das zu unterlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Boah, heute ist „Käse“, „Teufel“. – Herr Kaiser. Danach würde ich gerne die Fachgesellschaften nach ihrer generellen Einschätzung bezogen auf den hier in Rede stehenden Wirkstoff für die Versorgung befragen; denn wir haben uns jetzt in der faktischen Postmenopausalität und anderen Fragestellungen ergangen, über den Zulassungsstatus der zweckmäßigen Vergleichstherapie bis hin zu der Frage, wieso bestimmte Dinge eben hier nicht abgebildet worden sind. Aber wenn man so zum Kern des Problems – – Darüber, dass wir ja eine sehr differenzierte Einschätzung bezogen auf den Stellenwert haben, der von „nichts wert“ bis zu „erheblichem Zusatznutzen“ ging, haben wir uns noch zu wenig unterhalten. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe eine Frage zu dem Thema prä- und postmenopausal. Sie haben, glaube ich, Frau Lüftner, eben zwei Dinge verwechselt. Das eine ist: Es wird überhaupt nicht infrage gestellt, dass bei prämenopausalen Frauen eine bestimmte Begleitbehandlung erforderlich ist. Das war hier gar nicht das Thema. Sondern das Thema ist, dass eben auch in der Zulassung von bestimmten Medikamenten diese Unterscheidung getroffen wird und deswegen auch nur für bestimmte Situationen bestimmte Medikamente zugelassen sind und deswegen auch eine Unterscheidung bei der Festlegung des G-BA für die zweckmäßige Vergleichstherapie getroffen worden ist.

Da wäre ich dann bei meiner Frage an die Firma Pfizer: Sie haben ja selbst ein Arzneimittel in diesem Bereich, ein anderes, Exemestan. Hier gibt es eine ganz eindeutige Unterscheidung zwischen prä- und postmenopausal. Sie haben eine Zulassung für prämenopausal für die eine Situation und postmenopausal für die andere und nicht umgekehrt. Sie haben auch in dem Verfahren zu Aromatasehemmern, das wir ja abgeschlossen haben, wo der G-BA letztes Jahr den Bericht auch bekommen hat, beide Male Stellung genommen sowohl zu dem Berichtsplan als auch zum Vorbericht. Nicht in einer dieser Stellungnahmen haben Sie thematisiert, dass das ein Problem wäre. Also ist dann Ihre Zulassung Käse? Hat das alles keine Bedeutung mehr? Und warum haben Sie dann zu diesem The-

ma eigentlich nicht Stellung genommen, wenn das jetzt hier plötzlich im Grunde genommen keine Rolle spielt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also ich muss jetzt einmal einen allgemeinen Ordnungsruf hier in den Raum setzen, wenn Herr Kaiser schon das Wort „Käse“ verwendet, entgleitet mir langsam die Sitzungsleitung. Herr Krüger, ohne „Käse“, ohne alles, einfach nichts als die reine Wahrheit, bitte schön.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Traditionell werden in Studien zur Endokrintherapie prämenopausale Frauen ausgeschlossen. Pfizer hat das – – Deshalb sind die Label, wie sie sind, Exemestan beispielsweise. Auf der anderen Seite muss natürlich auch ein Label mit klinischer Sinnhaftigkeit interpretiert werden. Bei Zoladex steht beispielsweise auch drin: für prämenopausale Frauen zugelassen. Wenn die Frau allerdings eine Spritze bekommen hat, ist sie postmenopausal. Dann wäre jede Zweitgabe off Label. Also wir sagen: Es ist eine gewisse Interpretation im klinischen Kontext auch von diesen Labels notwendig, um eine sinnvolle Therapie zu ermöglichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Frau Brucker.

Frau Dr. Brucker (DGS): Ich bin nicht nur für die Deutsche Gesellschaft für Senologie und als Gynäkologin hier, sondern tatsächlich auch als Gynäkologin. GnRH verwenden wir eben nicht nur in der onkologischen Therapie, um Frauen postmenopausal zu machen, sondern wir verwenden die zum Beispiel auch bei einer Diagnose, die Endometriose heißt. Endometriose ist auch eine hormonabhängige Behandlung. Wenn ich diesen Frauen, diesen prämenopausalen Frauen zur Therapie dieser östrogenabhängigen Erkrankung GnRH gebe, dann sind die faktisch genau auch postmenopausal. Das heißt, wir nutzen GnRH auch in anderen Bereichen, um Frauen Östrogene sozusagen „zu entziehen“ und sie postmenopausal zu machen. Das ist eine faktisch effektive Therapie, wo wir wollen, dass die Frau postmenopausal ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krüger ergänzend.

Herr Krüger (Pfizer): Vielleicht nachgereicht: Exemestan ist exakt für diesen genannten Fall zugelassen, nämlich für natürliche Postmenopause oder für induzierte Postmenopause, das heißt, unter GnRH-Analogen haben wir eine induzierte Postmenopause.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ettl hatte sich gerade noch dazu gemeldet.

Herr Dr. Ettl (TU München): Entschuldigung, ich habe Ihnen jetzt vorgegriffen. Ich wollte meine Stellungnahme zum Nutzen von Palbocicib – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann fangen Sie einmal an. Wir gehen von links nach rechts herüber. Sie hatten ja auch von einem erheblichen Zusatznutzen, wenn ich es richtig im Kopf habe, gesprochen, genauso Frau Brucker. Dann wird es bei der AkdÄ ein bisschen kritischer; dann wird es bei der DHGO wieder ein bisschen besser, aber immer noch nicht so euphorisch wie von mir aus gesehen auf der linken Seite. Fangen wir mit Ihnen an, Herr Ettl, dann Frau Brucker, dann die AkdÄ.

Herr Dr. Ettl (TU München): Vielleicht fragt sich der eine oder die andere, warum ich hier sitze, weil ich nicht für die Fachgesellschaft hier bin: Ein kleiner Grund ist, weil ich neben meiner seit langen Jahren onkologischen Tätigkeit mit einer Gesundheitsökonomin verheiratet bin, die noch dazu auch

im Kassenbereich für Arzneimittel zuständig war, und für mich wirklich wichtig war, diese Diskussion im G-BA einmal live mitzubekommen. Der viel wichtigere Punkt ist aber – das nur vorweggeschickt – dass ich auf der ersten Seite des IQWiG-Dossiers gelesen habe, dass die Patientensicht angefragt wurde, aber dass keine Rückmeldungen kamen. Das heißt, wir haben hier eine Dossierbewertung, auf deren Grundlage der G-BA seine Richtlinie verfassen wird, wo die Patientensicht nicht vorkommt. Deswegen habe ich gesagt, dass ich die Behandlersicht und die Patientensicht hier einbringen will.

Dazu möchte ich kurz sagen, woraus die Quelle der Patientensicht ist, außer dass wir die Studien haben. – Ich mache drei Tage die Woche nichts anderes, als dass ich mit ungefähr pro Tag 25 metastasierten Brustkrebspatientinnen, die dreimonatlichen Gespräche führe, und da werden an die Patientin zwei Fragen gestellt. Zum einen: Wie geht es dieser Patientin unter ihrer Antitumorthherapie, die sie für den Rest ihres Lebens in irgendeiner Weise machen muss, weil sie unheilbar erkrankt ist? Die zweite Frage ist: Schreitet die Erkrankung voran, ja oder nein, gibt es dafür Zeichen oder nicht? Das sind die spezifischen Patientensichtweisen. Daran sollten der G-BA meiner Meinung nach – deswegen ergreife ich hier das Wort – und auch das IQWiG seine Bewertungen ausrichten, wenn es hier um Patientenzusatznutzen geht.

Jetzt habe ich seit 2010 Erfahrung mit Patienten unter Palbociclib, weil ich dieses Medikament als Off-Label-Use, von der FDA zugelassen, im Rahmen von klinischen Studien eingesetzt habe. Jetzt möchte ich Ihnen kurz schildern, was da die Eindrücke sind, weil gerade eingangs der Herr Vorsitzende auch gesagt hat, die Nebenwirkungen sind wie Chemotherapie Nebenwirkungen. Hier ist ein großes Problem: dass Sie sich meines Erachtens wirklich Patienten und Onkologen anhören müssen, die dieses Medikament nehmen oder verschreiben, weil auf dem Papier die Nebenwirkungen, die hier schon zitiert wurden – Neutropenie, Alopezie – in einem ganz anderen Maße klinisch relevant sind, als es bei einer Chemotherapie ist. Es ist sehr wohl so, dass eine Patientin unter Palbociclib zehn Monate länger unter einer Antihormontherapie sein kann in der Erstlinie und sechs Monate länger im Mittel in der Zweitlinie. Diese Patientin ist sehr wohl von diesem Zeitraum her vor einer Chemotherapie gerettet, die in jedem Falle – da bitte ich Sie, Umfragen zu machen und Studien zu bewerten – toxischer ist als eine kombinierte endokrine Therapie mit Palbociclib.

Kurz Daten dazu zitiert – es ist jetzt nicht meine Aufgabe, aber wenn Sie in die Zulassungsstudie von Exemestan und Everolimus schauen –: Therapieabbruchrate aufgrund von medikamenteninduzierter Toxizität 19 Prozent; wenn Sie in die PALOMA-3-Daten schauen: Second Line Therapieabbruchrate aufgrund von Nebenwirkungen des Medikaments, gleiches Patientenkollektiv, 2 Prozent. Deswegen ist das hier mein Schlüsselstatement: Das IQWiG hat bereits die Stellungnahme veröffentlicht, dass bestimmte Patientengruppen mehr Schaden als Nutzen von diesem Medikament haben. Als Onkologe, als Gynäkoonkologe bin ich frustriert und schockiert, dass diese Bewertung so ausfällt. Ich bitte den G-BA – deswegen sitze ich hier, deswegen habe ich den Weg hier hoch gemacht, nicht im Rahmen der Fachgesellschaft, sondern rein als Onkologe – wirklich auch diese Sichtweise mit einzubeziehen in die Bewertung dieses Medikaments. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Ettl als Einzelsachverständiger. Wir werden selbstverständlich – das ist auch Sinn der Patientenvertretung, die hier auch anwesend ist – die Patientensicht in die Bewertung einbeziehen unabhängig davon, ob in den Dossiers hierzu Aussagen getroffen sind. Wir haben deshalb auch regelhaft die Beteiligung aus der Frage, ob durch die ähnlichen Nebenwirkungen möglicherweise kein Vorteil durch die Verschiebung der Einleitung einer Chemotherapie bestünde. Daraus können Sie nicht ableiten, dass wir das so sehen, sondern es war ja ausdrücklich die Frage gestellt worden: Wie bewerten Sie den Vorteil mit Blick auf die Verschiebung

einer Chemotherapie, aber auf die jedenfalls von den Einzelsymptomen her vergleichbaren Nebenwirkungen? Also ist vor diesem Hintergrund da in keiner Weise ein Präjudiz erfolgt.

Dann würde ich jetzt Frau Dr. Brucker bitten, ihre Gesamtbewertung vielleicht kurz vorzutragen. Sie sprachen sich auch für einen erheblichen Zusatznutzen aus.

Frau Dr. Brucker (DGS): Genau. – Ich habe vorhin schon kurz erwähnt, ich bin auch stellvertretende geschäftsführende Direktorin der Frauenklinik in Tübingen, das heißt, ich bin Gynäkologin. Ich wollte Ihnen hier auch einmal die Sichtweise aus meiner täglichen Arbeit als Ärztin, die tagtäglich konfrontiert ist mit Frauen, schildern bzw. Ihnen noch einmal klarmachen, was eine nicht mehr kurative Krebserkrankung für die Patientin bedeutet und was wir immer wieder gefragt werden von dieser Patientin, die weiß, dass sie unheilbar erkrankt ist. Das Wichtigste für sie ist tatsächlich das, was wir unter dem gesamten Blick Lebensqualität erfassen. Lebensqualität in dem Fall sehe ich unter drei Aspekten, nicht unter einer globalen Quality-of-Life-Bewertung, sondern mit Blick darauf, was Lebensqualität in diesem Fall heißt.

Erstens. Lebensqualität bedeutet, dass ein Progress, das Wissen, dass die Krankheit erneut fortgeschritten ist, die Patientin belastet. Das ist eine Belastung ihrer Lebensqualität, die Diagnose Progress. Die zweite Belastung ist tatsächlich, wenn wir ihr eine i.v.-System-Chemotherapie geben müssen. Auch das belastet ihre Lebensqualität. Und das Dritte sind natürlich Nebenwirkungen einer Therapie. Wenn wir uns jetzt diese drei Aspekte vor Augen halten, dann ist die Zeit bis zu einem Progress etwas, was die Patientin in ihrem alltäglichen Leben – – Wenn die alle drei Monate zur Nachuntersuchung kommt und wir ihr sagen können, es ist kein Progress da, dann ist das etwas, was für die Patientin extrem positiv ist.

Nebenwirkungen, sind genauso ein Aspekt, wenn wir wissen, dass die Nebenwirkung etwas ist, was die Patientin nicht spürt. Wir haben im Moment in der fortgeschrittenen Situation entweder die Möglichkeit, eine reine antiendokrine Therapie zu geben, zum Beispiel Aromatasehemmer oder eben Fulvestrant oder im Moment tatsächlich das, was Herr Ettl auch schon gesagt hat, die Therapie mit Everolimus und Exemestan. Dort sind die Abbruchraten tatsächlich deutlich, deutlich höher und die Nebenwirkungen dieser, ich sage jetzt einmal, i.v.-freien Therapie deutlich höher als Nebenwirkungen, die die Patientin spürt, wie wir es zum Beispiel bei Stomatitis haben. Die Nebenwirkungen unter Palbociclib sind eben Nebenwirkungen, die sehr gut beherrschbar sind, die jeder Onkologe, Gynäkologe kennt und die die Patientin nicht spürt. Also der zweite Punkt, warum eine Patientin darunter eine deutlich bessere Lebensqualität hat als die nächste Therapie, die wir ihr dann im Progress anbieten können.

Und das Letzte eben, die Chemotherapie; wenn die Patientin immer wiederkommen muss, wöchentlich kommen muss oder alle drei Wochen kommen muss, um ihre Therapie verabreicht zu bekommen. Das belastet einfach die Patientin auch.

Ich habe eben ganz kurz vorher erwähnt, dass wir eine Real-Life-Datenbank haben, eine Registry haben, und die letzten Auswertungen waren die, die uns tatsächlich erschreckt haben. Die haben uns deshalb erschreckt, weil immer noch in der fortgeschrittenen Situation bei den Patientinnen, die eigentlich trotzdem noch eine gute Prognose haben – im Gegensatz zum Beispiel zu den Triple-negativen Patienten –, in 40 Prozent der Fälle immer noch Chemotherapie gegeben wird. Das ist etwas, wo wir auch als Ärzte daran arbeiten müssen, damit wir sagen können, wir können bei den Patienten mit einer effektiven Therapie den Zeitpunkt bis zur Chemotherapie und damit die Lebensqualität deutlich erhöhen. Das ist etwas, was extrem wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Brucker. – Frau Müller, hatten Sie dazu eine konkrete Nachfrage oder eine allgemeine? Sonst würde ich noch AkdÄ und DHGO abfragen. – Die Patientenvertretung konkret dazu?

Herr Wenzel (PatV): Ja, wir hätten, weil wir angesprochen sind, eine Nachfrage: Was uns aber verwundert, ist – wir können dem ja ein Stück weit folgen –: Warum hat sich das in der Erfassung der Lebensqualität nicht gezeigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Brucker.

Frau Dr. Brucker (DGS): Sie haben völlig recht. Weil die Erfassung der Lebensqualität – – Es ist etwas, was das subjektive Kriterium schlechthin ist, und wir versuchen, es mit objektiven Messparametern zu erfassen. Ich glaube, das ist genau der Grund, warum wir inzwischen an einem Punkt sind, wo wir auch andere Fragen zulassen müssen, die vielleicht nicht in einem objektivierbaren Fragebogen erfasst werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal eine Nachfrage der Patientenvertretung und dann würde ich die Fachgesellschaften weiter durchmachen. – Lassen wir erst mal die anderen, dann können Sie, Herr Ettl, damit wir hier ein bisschen Struktur haben. Bitte schön.

Frau Hooawaart (PatV): Als Patientenvertreterin kann ich Ihnen themenbezogen nur rückmelden, dass das Medikament erwartet wurde, dass die Patienten natürlich große Hoffnungen darauf setzen, dass wir jetzt gut von der Studienlage auch so ein bisschen – – Sie ist halt, wie sie ist, genau. Was ich aber rückmelden möchte, ist, dass es natürlich auch einen großen Einfluss auf die Lebensqualität hat, ob es weitergeht in der Erkrankung, ob weitere Therapiemaßnahmen nötig sind, wie oft gecheckt werden muss. Ich kann da nur sagen, dass ich es wahnsinnig traurig und ernüchternd finde, dass wir das aufgrund der Methodik in den Lebensqualitätsdaten nicht sehen. Ich finde, um dem gerecht zu werden, damit die Patienten, um die es hier geht, wirklich davon profitieren, um das abzubilden, müssen wir eine bessere Methodik haben. Es kann nicht sein, dass der Bericht und generell wie es nun läuft, dass das nicht abbilden kann; es wird dem nicht gerecht. Ich finde, da müssen wir dann halt mehr machen, dann müssen wir andere Fragebögen entwickeln, vielleicht muss man die Soziologie mit hereinholen, Gesundheitssoziologie. Das ist dann etwas, was wir methodisch verbessern müssen, um diesen Patienten gerecht zu werden.

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

Herr Krüger (Pfizer): Vielleicht als Nachtrag: In der nicht bewerteten PALOMA-3-Studie konnten wir eine Verbesserung der Lebensqualität zeigen; es ist auch im Dossier eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann noch einmal Herr Ettl ergänzend dazu und dann machen wir weiter mit Herrn Ludwig.

Herr Dr. Ettl (TU München): Auf die Frage, warum sich das nicht niederschlägt, ist eine Antwort auch die, dass die endokrine First-Line-Patientin, die das in der ersten Linie kriegt – die PALOMA-3 hat gezeigt, dass ein Effekt da ist – Die PALOMA-1 kann das nicht zeigen, weil es auch der Patientin ohne Palbociclib so gut geht, dass sie symptomfrei ist. Und eine symptomlose Patientin, wenn man die vergleicht, da hätte eher noch vielleicht herauskommen können, dass die eine schlechtere Lebensqualität hat aufgrund von Nebenwirkungen. Das ist schon ein Erfolg, meiner Meinung nach. Die

Klinik bestätigt, dass die Lebensqualität gleich ist. Es gibt eine Subanalyse, die ist „in press“, die wird veröffentlicht: Unter den progredienten Patienten in der PALOMA-2 gibt es einen Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann gebe ich jetzt an die AkdÄ, Herrn Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne ganz kurz, weil die Diskussion mussten wir ja mit anhören. Ich glaube, auch die anderen anwesenden Hämatologen, Onkologen beziehen die Patientensicht durchaus mit ein. Deshalb hat die AkdÄ schon seit Jahren immer wieder dafür votiert, dass wir Patient-Reported-Outcomes in klinischen Studien vor der Zulassung haben, was leider weiterhin nur bruchstückweise erfolgt.

Bei allem Respekt vor Ihren Eindrücken, Herr Ettl: Ich denke, wir müssen weiterhin, gerade wenn man sich mit Onkologika generell intensiv beschäftigt, schon auch randomisierte, kontrollierte Studien haben, die aussagekräftig sind und die Grundlage unserer Entscheidungen sind. Wenn wir zurückkommen auf Real-Life Data oder Erfahrungen einzelner Ärzte, dann werden wir, glaube ich, der Evidenz nie gerecht.

Die AkdÄ hat, weil es wirklich eine sehr interessante Substanz ist mit einem neuen Wirkprinzip, neun Experten beteiligt. Davon waren acht Onkologen, zwei gynäkologisch-onkologische Leiter von universitären Kliniken, um dem Vorwurf vorzubeugen, dass wir nicht auch die klinische Expertise einbeziehen, und wir haben in der Tat – Herr Hecken hat es gesagt – ein sehr breites Spektrum an Bewertungen gehabt. Wir haben sehr intensiv diskutiert die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das ist hier gelaufen. Die Mehrzahl unserer Mitglieder, die sich beteiligt hat, hat eindeutig Fulvestrant akzeptiert. Wir haben sehr intensiv die Frage diskutiert: PALOMA-3 einbeziehen oder nicht. Eine Mehrheit war dafür, dass wir es einbeziehen. Wir haben natürlich – das ist das Entscheidende, glaube ich, und ist bisher noch gar nicht diskutiert worden – den Endpunkt diskutiert, das progressionsfreie Überleben.

Zunächst muss man sagen: Wenn man die nackten Zahlen sieht, ist man durchaus überzeugt. Zehn Monate und knapp fünf Monate. Wenn man sich aber ein bisschen genauer anschaut, was diese Surrogatendpunkte in der Onkologie bedeuten – dazu gibt es eine sehr aktuelle Analyse des National Cancer Institute –, die basierend auf klinischen Studien ist, auf den Trial Data, weil wir noch keine vernünftigen Analysen haben, um uns individuelle Patientendaten anzuschauen. Es hat acht metastasierte Brustkarzinomstudien einbezogen und sehr eindrucksvoll gezeigt, dass sich bei den sechs metastasierten Situationen das Surrogat „progressionsfreies Überleben“ fast nie in einen Überlebensvorteil umsetzen ließ, das heißt, dass es ein reines Surrogat ist.

Derzeit würden wir natürlich trotzdem ganz gerne die Daten zum Gesamtüberleben sehen. Und wenn wir uns den HTA-Bericht aus Österreich anschauen, die das sehr gründlich analysiert haben, dann wissen wir, dass wir für PALOMA-2 noch 390 Events brauchen und für PALOMA-3 197 Events, bis wir irgendetwas Endgültiges zum Gesamtüberleben sagen. Das wird also – vielleicht noch als kurze Frage an Pfizer – noch etwas dauern, bevor wir da etwas mehr Sicherheit haben. Deswegen sind auch sehr viele Arbeiten, die sich mit dieser Frage beschäftigen, natürlich sehr vorsichtig, weil sie sagen, wir möchten schon noch das Gesamtüberleben sehen, unabhängig von den Erfahrungen aus Real World oder einzelnen Experten zum Sicherheitsprofil. Da beißt – das sage ich jetzt auch mal flapsig – die Maus keinen Faden ab, wenn es eine Substanz ist, die in Zellzyklus eingreift, natürlich keinesfalls gezielt in den Zellzyklus von Brustkarzinomzellen, sondern auch in den Zellzyklus von hämatopoetischen Progenitoren. Die Zahlen, die Sie aus der PALOMA-2-Studie sehen, was die Neutropenie angeht mit Grad 3, zeigen, dass da ein Risiko besteht. Wenn ich recht informiert bin, ist eine Patientin an einer neutropenen Sepsis verstorben. Einen Neutropeniegrad 3 zu bagatellisieren, finde

ich als Hämatologe fahrlässig. Es ist eine Nebenwirkung, ob sie nun durch andere Vorteile des Wirkstoffs aufgewogen wird, können wir derzeit noch nicht sagen.

Bevor ich an Herrn Spehn weitergebe, habe ich noch zwei ganz kurze Fragen an Pfizer, einmal die Daten zu den Patient-Reported-Outcomes: Wann sind diese Fragebögen erhoben worden, während der Off-Treatment-Phase oder während der Behandlungsphase? Und die zweite – weil es ja schon genannt war in PALOMA-3: angeblich deutliche Verbesserung der Lebensqualität –: Wie weit ist dieser verwendete Score hinsichtlich Pain und der Zunahme des Pain wirklich relevant? Wir haben viele Scores in der Onkologie. Einige sind relevant, andere sind weniger relevant. Aus meiner Sicht ist dieser Pain-Score, der da eingesetzt wurde, kritisch zu hinterfragen. Vielleicht kann Herr Spehn kurz seine Punkte ergänzen und ich danach eine Antwort bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Die Schmerzen waren das einzige von neun Items, wo ein signifikanter Unterschied da war zugunsten von Palbociclib, das andere Item war ein signifikanter Vorteil der Placebogruppe, was Haarausfall betrifft. Darunter waren allerdings auch 3 Prozent mit Haarausfall, Grad 2, das heißt: kompletter Haarausfall. Und es waren einige Prozent der Frauen, die gesagt hatten, dass sie durch den Haarausfall auch belastet sind; es war nicht ganz banal.

Die Frage, vor der wir standen, war, wie sicher bzw. wie zuversichtlich wir sein können, dass aus diesem deutlich verlängerten progressionsfreien Überleben dann auch das Gesamtüberleben resultiert. Herr Leverkus hat gesagt, dass eine solche PFS-Verlängerung in den letzten Jahren nicht gewesen ist. Die Everolimus-Studie ist zitiert worden, die BOLERO-Studie. Die hatten bei den vorbehandelten Patienten einen Gewinn von 4,1 Monaten – hier sind es bei den vorbehandelten 4,9 Monate – im progressionsfreien Überleben, und die Endauswertung, die 2014 erschien, hat keinen signifikanten – einen kleinen Trend –, aber keinen signifikanten Unterschied im Gesamtüberleben gezeigt. Die Firma macht offenbar auch keine weitere Auswertung; das sind finale Zahlen.

Also die Umsetzung in ein verlängertes Überleben ist unsicher. Ein Grund kann der sein, dass eben hier eine gut wirksame Therapie nach vorne gezogen wird. Wir hatten eigentlich bei den Patientinnen, die wir nicht heilen können, in den letzten Jahren eine Deeskalation hin zur Monotherapie, weil Chemotherapie nicht mehr vor den Polytherapien kommt, um solange wie möglich die endokrinabhängigen Frauen mit einer wenig nebenwirkungsreichen endokrinen Therapie zu behandeln und erst dann auf eine Chemotherapie umzusteigen. Das sollte möglichst eine Monotherapie sein, um die Toxizität gering zu halten. Hier wird etwas gemacht, das jetzt kombiniert wird. Palbociclib – Sie haben es angesprochen – ist von der Toxizität nicht weit weg von der Chemotherapie. Den Wirkmechanismus, Eingriff in den Zellzyklus, das finden wir auch bei Irinotecan und bei Vincristine, und das sehen wir auch an der Toxizität und auch am Haarausfall, der Hämatotoxizität. Das heißt, es wird eine wirksame Therapie nach vorne gezogen. Und eine zusätzliche Therapiesequenz kann bedeuten – muss nicht, aber kann bedeuten –, dass die Folgetherapien nachher dann doch nicht mehr so wirken. Deswegen unsere Skepsis und die Frage danach, wie denn die Überlebensdaten als wichtigster Parameter am Ende sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Kühnast, bitte.

Frau Kühnast (Pfizer): Ich möchte auf die Fragen zur Lebensqualität eingehen. Professor Ludwig, zum einen zu Ihrer Frage, wann sie gemessen wurde bzw. wann die Patientin die Fragebögen ausgefüllt hat: Das erfolgte stets am ersten Tag eines Zyklus, das heißt, nach der Therapiepause.

Zu den weiteren Punkten: Sie hatten angemerkt, es gibt statistisch signifikante Vorteile in der von Patienten berichteten Schmerzsymptomatik. Sie haben recht, dass die anderen Symptomskalen des EORTC QLQ-C30 und des BR23 keine signifikanten Vorteile zeigen. Wir sehen überwiegend, dass der Experimentalarm und der Vergleichsarm gleich sind.

Zu dem Punkt der Skala „Belastung durch Haarausfall“: Hier muss man hinzufügen, dass in diese Auswertung letztendlich nicht alle Patienten einfließen konnten, weil diese Frage nur die Patienten beantworten sollten, die auch Alopezie Grad 1 oder Grad 2 hatten. Das heißt, hier werden nicht alle Patientinnen aus dem ITT-Set diese Frage beantworten. Das Gleiche haben wir bei der Frage nach Freude an Sex: Da gibt es zum einen überhaupt die sexuelle Aktivität, und nur wenn diese Frage mit Ja beantwortet wurde, wurde auch die Frage freigeschaltet: Haben Sie denn Freude an Sex? Also das muss man auch immer berücksichtigen, wenn man die einzelnen Skalen bewertet.

Generell möchte ich zum EORTC QLQ-C30, vor allem aber auch zum BR23 hinzufügen, dass es in dieser Indikation ein anerkannter Fragebogen ist, der entsprechend validiert ist. Sowohl die Global Quality of Life-Skalen als auch die Subskalen, also die MIDs, die Minimal Important Differences sind validiert. Die haben wir auch in unseren Analysen verwendet.

Dann möchte ich abschließend, damit es auch genannt ist, sagen: Diese Fragebögen beinhalten auch Fragen speziell zur Lebensqualität, das heißt, wir haben auch die Funktionsskalen. Hier sehen wir überall numerische Vorteile in der PALOMA-3 zugunsten von Palbociclib und Fulvestrant; bei der emotionalen Funktion ist dies auch statistisch signifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Wenzel-Seifert, hatten Sie eine konkrete Frage dazu oder allgemein? – Allgemein. Dann nehme ich Sie und Frau Müller auch zurück. Dann würde ich zunächst Herrn Wörmann oder Frau Lüftner das Wort geben. Dann hatte ich ergänzend Herrn Ettl und Frau Brucker und dann Fragen von Frau Müller und Frau Wenzel-Seifert. Und dann müssten wir langsam versuchen, den Sack zuzubinden. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich halte das Verfahren hier für sehr wichtig, weil wir Fragen diskutieren, die wir hoffentlich in den nächsten Jahren öfter zu hören bekommen werden. Wir hatten in der Onkologie das Problem, dass fast zwei Drittel der Verfahren End-of-Life-Situationen gewesen sind, wo es relativ leicht war, über Symptomatik und über Overall Survival-Unterschiede zu reden. Wir haben hier ein Präparat, was zum Teil bei einer Erstlinientherapie möglich ist, und wir haben Überlebenszeitdaten zwischen drei und viereinhalb Jahren in anderen Studien zu diesem Zeitpunkt. Herr Ludwig hat schon die Zahlen zitiert, wie viel man braucht, um überhaupt noch Events zu bekommen, um Überlebenszeiträume zu zeigen.

Ich glaube, das Problem, das wir haben, ist, nach unserer Meinung: Wir dürfen nicht mehr alleine auf Overall Survival gehen. Wir werden dadurch, dass wir diesen langen Zeiträumen nach der Therapie haben, eine multiple Interaktion haben durch andere Medikamente, die das Überleben beeinflussen können, was ganz schwierig noch auf den Erstfaktor Palbociclib zurückzuführen ist. Das heißt, ich glaube, wir müssten hier – deswegen ist es relevant – noch einmal über Morbiditätsparameter diskutieren, um die zu erfassen. Das ist hier eine Erkrankung, wo Morbidität die Patienten am Anfang klinisch wenig belastet. Viele sind wenig symptomatisch. Ich finde, es ist kein Zufall, dass in der Erstlinientherapie hier in der Lebensqualität kein Unterschied herauskam und berechenbare Unterschiede nur in der Zweitlinientherapie herauskamen. Das sind die Frauen, die zwei Jahre später in der Therapie sind, die mit deutlich fortgeschrittener Erkrankung da sind, die mehr Therapien hinter sich haben.

Die Daten, die aus Deutschland Frau Habicht aus München zur Lebensqualität der PALOMA-3-Studie publiziert hat, zeigen eben eine Verbesserung des globalen Lebensqualitäts-Score und der Schmerzsymptomatik, was dazu passt, weil es eine andere Krankheitssituation gibt.

Der Punkt ist für uns – deswegen sind wir etwas freundlicher als die AkdÄ; wir halten es für ein relevantes Medikament und haben es als Oder-Empfehlung zurzeit in unsere Empfehlungen hineingetan –: Können wir PFS in der Erstlinientherapie als Wert nehmen? Für uns ist schon die Zeit bis zur Chemotherapie ein relevanter Punkt. Aus unserer Sicht ist Palbociclib nicht mit einer Standard-Chemotherapie zu vergleichen, weil unter anderem Medikamente wie Taxane, die Neutropenien machen, völlig unvergleichbar sind mit Palbociclib. Dazu passt, dass wir hier nur 2 Prozent Therapieabbrecher haben, was wir bei keiner einzigen Chemotherapie-Studie überhaupt je gesehen haben. Selbst das schon mehrfach erwähnte Everolimus als gezielte Therapie hat deutlich höhere Abbruchraten.

Ich glaube, die Toxizität trotz der paar Beispiele, die Sie auch hier zitiert haben – – Es ist schon besser verträglich, und wir merken, dass die Mehrzahl der Patienten die Neutropenie selbstverständlich messbar haben. Wir machen keine Prophylaxe, auch keine Antibiotikaphylaxe, weil es sich um Laborphänomene handelt. Also aus unserer Meinung: Wenn wir bisher immer verlangt haben, PFS reicht nicht, Laborkosmetik oder Bildkosmetik reicht nicht, wir würden eine Erstlinientherapie – die Zeit bis zur Verlängerung von eben zehn Monaten bis zur Chemotherapie – für relevant ansehen. In der Zweitlinientherapie meinen wir, dass man die PALOMA-3-Studie auswerten muss. Und wir meinen: PFS alleine als Surrogat – wir sind ganz kritisch, was diese Surrogatrechnung angeht –; da sind wir nicht komplett derselben Meinung, Frau Lüftner ist an Studien beteiligt, wo das ausgerechnet wird; aber es ist meine Meinung jetzt –: PFS alleine, glaube ich, reicht nicht. Aber hier ist der Parameter dazu die Verbesserung der Lebensqualität; deswegen sehen wir auch einen Vorteil in der Zweitlinientherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zu dem Endpunkt noch einmal Herr Kaiser bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zu dem Komplex „Zeit bis zur ersten Chemotherapie“ noch ein, zwei Nachfragen. Zunächst einmal hat sich das, was Sie, Herr Wörmann, gerade beschrieben haben, ausschließlich auf die Studie in der Indikation B in der Zweitlinientherapie bezogen. Sie sehen in der PALOMA-2-Studie keinerlei Vorteil für die Lebensqualität. Nur, damit das nicht falsch stehen bleibt; Sie haben dort auch andere Abbruchraten. Also, das ist eine andere Situation.

„Zeit bis zur ersten Chemotherapie“: Bei Ihren Auswertungen sieht man, dass es ja nicht so ist, dass jede Frau, die einen Progress hat, dann eine Chemotherapie bekommt, sondern dass, was Sie sehen, ist – das jetzt nur in absoluten Zahlen gesprochen –, dass Sie bei den Frauen einen Unterschied von etwa 7 Prozent haben. Das ist natürlich durch die Zeit – – Da bekommen Sie noch einen etwas anderen Unterschied, weil Sie eine frühere Chemotherapie im Vergleichsarm haben. Das heißt, Sie haben 7 Prozent Unterschied absolut. Sie haben umgekehrt einen 4-prozentigen Unterschied absolut im Versterben, das heißt, 4 Prozent mehr Frauen versterben unter Palbociclib – das geht aus Ihren Auswertungen hervor –, die deswegen gar keine Chemotherapie bekommen konnten. Das heißt, Sie haben natürlich eine Verfälschung dahin gehend, weil Sie gar keine gemeinsame Analyse im Gegensatz zum PFS machen, Zeit bis zur ersten Chemotherapie oder Versterben. Wenn Sie eine solche Analyse machen würden, haben Sie möglicherweise überhaupt keinen Vorteil mehr.

Meine Frage, die ich jetzt aber stellen möchte, ist folgende: Sie haben in Ihrem Dossier beschrieben, dass die unerwünschten Ereignisse bis zum Progress erhoben worden sind, respektive bis 28 Tage danach. Das ist ja so eine übliche Analysemethode, theoretisch kann man das auch bis darüber hi-

naus erheben. Im Zusammenhang mit Ihren Ausführungen zur „Zeit bis zur ersten Chemotherapie“ haben wir uns Ihre Überlebenszeitanalysen zu den unerwünschten Ereignissen angeschaut. Daran kann man sehen, dass es keine Zensierung durch die Progression gibt, sondern dass diese Patienten alle bis zum Ende zu den unerwünschten Ereignissen nachbeobachtet worden sind. Können Sie das erklären? Also die Frage ist ganz konkret: Entweder sind diese Patientinnen bis zum Studienende bezüglich unerwünschter Ereignisse nachbeobachtet worden – das ist alles in Ihren Zusatzanalysen drin, die Number-at-Risk kann man sich in den Kaplan-Meier-Studien-Analysen anschauen –; also die Frage: entweder bis zum Ende nachbeobachtet, oder die andere Frage: Wenn sie das nicht sind, sind Ihre ganzen Kaplan-Meier-Analysen für UEs überhaupt brauchbar?

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

Frau Kühnast (Pfizer): Herr Kaiser, wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe: Sie sehen in unseren Analysen zur „Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie“, dass da UEs länger beobachtet wurden. Ist das korrekt?

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht konkretisiere ich es noch einmal. Nehmen Sie ein unerwünschtes Ereignis, das praktisch in beiden Gruppen nicht aufgetreten ist, Pulmonalembolie. Das ist eine Auswertung, die Sie durchgeführt haben. Dann sehen Sie einen Verlauf von Numbers-at-Risk. Numbers-at-Risk-Verlauf sind Zensierungen. Zensierungen entstehen, so wie Sie es beschrieben haben, auch durch Progression. In dieser Analyse zu diesen unerwünschten Ereignissen haben Sie zum Zeitpunkt 15 Monate noch 150 Patientinnen mehr in der Analyse, als Sie eigentlich aufgrund der Progression hätten verloren haben müssen. Das ist meine konkrete Frage: Entweder Sie haben alle Patientinnen bis zum Ende zu unerwünschten Ereignissen nachbeobachtet – das ist die eine Erklärung –, oder aber alle Ihre Analysen zu unerwünschten Ereignissen sind nicht brauchbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kühnast.

Frau Kühnast (Pfizer): Wenn ich Sie jetzt richtig verstanden habe: Ich kann im Moment nicht nachvollziehen, wie man daraus schließen kann, dass dort unerwünschte Ereignisse eingeflossen sind bis zu einem späteren Zeitpunkt als diese beschriebenen 28 Tage. Das ist mir nicht so bekannt und das kann ich mir in dieser Form auch nicht vorstellen. Generell ist es so: Die unerwünschten Ereignisse wurden ausgewertet, wie sie es auch beschrieben haben und wie es auch Standard ist, wie es im Protokoll steht, dahin gehend sind diese Analysen eindeutig korrekt. Und bei der „Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie“ kann ich mir auch nicht vorstellen – – Da sind nicht längere Zeiten eingeflossen.

Zu dem Punkt, ob weiterhin hinsichtlich Nebenwirkungen beobachtet wird: Im Rahmen von klinischen Studien wird natürlich auch über die 28 Tage hinaus – – Im Rahmen zum Beispiel von Spontanmeldesystemen werden generell Nebenwirkungen erfasst, gerade wenn sie mit dem Medikament in Verbindung gebracht werden. Aber das ist dann nicht die Beobachtung der unerwünschten Ereignisse, wie wir sie während der Behandlung und 28 Tage danach haben. Also, ich glaube, das kennen auch andere pharmazeutische Unternehmer so; es ist Standard, dass man natürlich generell Nebenwirkungen beobachtet und wir auch im Alltag in der Anwendung Spontanmeldesysteme bekommen, das heißt, natürlich werden auch Nebenwirkungen noch danach berichtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Kann ich völlig nachvollziehen, davon bin ich auch ausgegangen. Ich sehe nur Ihre Analysen. Und Ihre Analysen zeigen – das können Sie vielleicht mitnehmen –: Figur, Abbildung 1008.3011.100 zeigt, dass zum Monat 15 noch fast 400 Patienten unter Beobachtung sind. Das passt nicht mit der Aussage zusammen, dass einen Monat nach Progress keine Beobachtung mehr stattfindet. Wenn Sie jetzt die Spontanmeldungen hier mit hineinnehmen, dann machen Sie in den Analysen eine andere Beobachtung, als eigentlich Ihre primär geplante Beobachtung war. Und das ist deswegen relevant – sonst würde ich darauf nicht so herumhacken –, wenn Sie hier tatsächlich solch eine Beobachtung durchgeführt haben bis zum Ende, dann sind hier auch die unerwünschten Ereignisse drin, die durch die Chemotherapie nach Progress entstanden sind; das scheint hier so zu sein.

Herr Leverkus (Pfizer): Es gibt da die Regel, dass man 28 Tage nach Studienende im Prinzip diesen Zeitraum noch beobachtet. Studienende ist im Prinzip in der Regel der Progress plus irgendwas. Von daher kann ich mir Ihre Aussage nicht erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Ich mache einmal einen Vorschlag zur Güte, bevor wir jetzt über die Tabelle 3028 quer 4077 diskutieren, ohne sie zu kennen. Also Herr Kaiser kennt sie, der Rest kennt sie nicht. Sie könnten das ja einfach einmal spezifizieren und könnten die Frage von Herrn Kaiser in dieser Spezifität auch einmal beantworten. Das wäre vielleicht gut.

Herr Leverkus (Pfizer): Das machen wir gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich jetzt Frau Müller, Frau Wenzel-Seifert; dann habe ich Frau Brucker und Herrn Ettl. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Um auf das, was diskutiert wurde, noch einmal einzugehen: Das wäre für uns natürlich auch sehr interessant. Sollten da wirklich Ereignisse drin sein, die sich sozusagen aus Postprogressionstherapie generieren, würde das bedeuten, dass der Unterschied bzw. der Safety-Nachteil unter Umständen noch größer wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Richtig.

Frau Dr. Müller: Das wäre für uns auch wichtig. – Die Frage, die ich eigentlich an die Fachgesellschaften stellen wollte, ist größtenteils beantwortet, wie die Nebenwirkungen aus klinischer Sicht zu bewerten sind, die sowohl wichtig sind für die Frage: Gibt es hier einen Nachteil? Einen Nachteil gibt es – also auch für die Frage – darauf sind Sie auch schon relativ differenziert eingegangen –: Wie unterscheiden sich die hier beobachteten Nebenwirkungen von den möglichen dann folgenden Chemotherapien? Zumindest die AkdÄ hat sich da schon relativ deutlich geäußert. Vielleicht wollen die anderen dazu noch ein bisschen was sagen, weil das für uns eine wichtige Abschätzung für die Bedeutung eines Endpunkts „Zeit bis zur Chemotherapie“ ist.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das kurz zusammenfassen: Für uns ist es nicht dieselbe Klasse wie Chemotherapie. Chemotherapie, gerade was Neutropenie angeht, halten wir für eine andere Klasse. Wir sehen die Nebenwirkungen und halten sie für überwachungspflichtig; aber zum Beispiel gerade die Neutropenie nicht therapiepflichtig, nicht prophylaxepflichtig. Das ist eine andere Dimension als unter Chemotherapie, wo wir zum Beispiel G-CFS einsetzen würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig noch einmal; dann hatten wir Frau Brucker und Herrn Ettl ohnehin. – Herr Ludwig.

Herr Prof Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich will es ganz kurz klar formulieren: Ich habe auch vorhin eindeutig gesagt, dass die Nebenwirkungen sich unterscheiden. Ich glaube nicht, dass man es mit Chemotherapie – Taxanen, Anthracyclinen – gleichsetzen kann. Andererseits verwahre ich mich davor, so zu tun, als ob dieser Wirkstoff etwas ganz anderes ist. Es ist letztlich ein Zellzyklusinhibitor und der ist nicht spezifisch. Auch das habe ich bereits gesagt. Wir haben jetzt vielleicht 1.000 oder 1.500 Patienten in den Studien, und wir wissen aufgrund unserer Erfahrungen, was Pharmakovigilanz und Sicherheit von Arzneimitteln im klinischen Alltag angeht, dass wir derzeit bei Weitem noch nicht genau das Sicherheitsprofil kennen. Da können auch Register akut nicht helfen. Und es würde mich nicht überraschen, wenn man natürlich aufgrund des Wirkmechanismus auch noch Nebenwirkungen sieht, die wir derzeit in den Studien nicht so abgebildet sehen, wie es der Fall ist; das sagt einem der gesunde Menschenverstand.

Herr Wörmann, Sie hatten etwas zu den Abbruchraten gesagt. Ich glaube, die Zahlen müssten wir kurz noch korrigieren zur PALOMA-2-Studie.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Ja, die haben wir eben noch einmal gegengecheckt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, Herr Spehn spricht jetzt. Herr Krüger, Sie können die Hand herunternehmen. Sie sind registriert, Sie kommen nach Herrn Dr. Ettl und nach Frau Brucker dran. Dann können Sie das zusammenbinden aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, damit wir hier nicht Einzelfiletierungen machen. – Bitte schön, Herr Dr. Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nur ein Nachtrag: Es sind hier Abbruchraten von 2 Prozent genannt worden, viel niedriger als bei Everolimus. Wir haben noch einmal reingeguckt: in der PALOMA-2-Studie 7,4 Prozent, versus 4,5; in der PALOMA-3-Studie 4 Prozent Abbruchrate im Palbociclib-Arm versus 2 Prozent im Fulvestrant-Arm. Also da war schon ein Unterschied auch in der Abbruchrate, der ein Stück höher ist, wenn auch nicht so hoch wie bei Everolimus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Krüger kann es nicht abwarten. Dann machen Sie es jetzt.

Herr Dr. Krüger (Pfizer): Zwei Punkte. Die Abbruchraten sind nicht signifikant verschieden.

Eine andere Ergänzung: Die Therapieerfahrungen in den USA mit über 55.000 Patientinnen gehen mit zunehmender Erfahrung der Ärzte in eine andere Richtung. Das Monitoring des Blutbilds ist jetzt bereits entspannt worden, das heißt, Patientinnen, die in den ersten sechs Monaten nur Grad 1, 2 hatten, müssen nur noch einmal im Quartal gemonitort werden. Das ist jetzt auch bei der EMA eingereicht. Und beispielsweise der Warnhinweis pulmonale Embolie ist in den USA bereits entfernt; das ist jetzt auch bei der EMA eingereicht. Also will sagen: Mit zunehmender Therapieerfahrung entspannt sich eher das Nebenwirkungsprofil, und es gibt keinen Anhaltspunkt, dass weitere Nebenwirkungen dazugekommen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sind die Veränderungen in den USA vor dem Wechsel in der FDA-Spitze vorgenommen worden oder danach, würde ich fragen, wenn ich nicht ernsthaft fragen würde, aber da ich ernsthaft frage, stelle ich diese Frage nicht. Wir nehmen das zur Kenntnis.

Dann machen wir jetzt weiter mit Frau Brucker und Herrn Ettl, und dann habe ich Frau Dr. Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Brucker (DGS): Noch einmal kurz: Zu den Nebenwirkungen ist jetzt viel gesprochen worden. Ich wollte einfach das, was Herr Wörmann gesagt hat, unterstützen. Es sind tatsächlich andere, von der Patientin spürbare oder in dem Fall nicht spürbare Nebenwirkungen, die wir haben. Und gerade dass wir kein G-CSF als Prophylaxe zum Beispiel nehmen, spricht auch dafür, dass das eine laborchemische Veränderung ist, die gut beherrschbar ist und die einfach „nur“ – in Anführungsstrichen – mit einer Dosisreduktion oder mit einem Pausieren beherrschbar ist.

Das Zweite zum Overall Survival: Ich möchte die Patientenvertreterin hier unterstützen, dass es für uns als Anwender und als diejenigen, die tatsächlich mit den Patienten tagtäglich sprechen, schon ein Unterschied ist, ob wir in einer nicht-kurativen Situation von einem potenziellen Overall Survival für die Patientin sprechen oder ob wir in der konkreten Situation, wo sie vor uns sitzt, von einer Verzögerung bis zur nächsten invasiveren Therapie oder von einer Verzögerung bis zum Progress sprechen. Das ist etwas, wo es für uns – ich versuche jetzt, ein moderates Wort zu finden – nicht unbedingt relevant ist, ob wir jetzt eine Overall-Survival-Verlängerung von einem Monat im Endeffekt herauskriegen oder es vielleicht sogar gleich bleibt, weil es wahrscheinlich schwierig sein wird, wenn die Therapie ganz nach vorne rückt, tatsächlich den Overall Survival Benefit von dieser ersten Therapie darzulegen; sondern dass es in dem Moment, wo die Patientin vor uns sitzt, tatsächlich um Lebensqualität in dieser Situation geht, noch einmal darauf fokussiert, was es für die Patientin bedeutet, wenn der Progress früher kommt, oder was eben eine Chemotherapie mit ihren Nebenwirkungen bedeutet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Sie brauchen da nicht nur die Patientenvertreterin zu unterstützen, sondern Sie sehen ja in all unseren Beschlüssen, dass wir uns sehr differenziert, teilweise auch sehr konträr mit PFS und der Bedeutung von PFS auseinandersetzen, dass wir hier sehr sauber unterscheiden zwischen der Frage, ob es jetzt „nur“ – in Anführungszeichen – Laborparameter natürlich mit Reflexen auf die Psyche des Patienten/der Patientin sind oder ob es um sonstige wahrnehmbare Progresse geht. Es ist eben adressiert worden von Herrn Wörmann, dass das sicherlich im Laufe der Zeit dann auch fortentwickelt werden muss. Aber das ist ein steter Quell immerwährender Freude in unseren Diskussionen. Hier vor diesem Hintergrund läuft ja niemand blind durch die Gegend und sagt: Der Progress spielt überhaupt keine Rolle, ab in die Tonne. Das will ich ausdrücklich hier an dieser Stelle verankert haben, damit hier kein völlig falscher Eindruck in eine solche Diskussion kommt. – Jetzt habe ich Herrn Ettl und dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Dr. Ettl (TU München): Ich muss jetzt leider doch einmal gegen meine Kollegen Herrn Spehn und Herrn Ludwig ganz klar sagen; denn dafür bin ich hier – die Daten haben Sie selber zitiert –: 7 Prozent Abbruchrate mögen es sein, natürlich mehr als im Nicht-Palbociclib-Arm; aber darum geht es nicht. Es geht um den Vergleich der Nebenwirkung einer kombinierten endokrinen Therapie mit einer Chemotherapie.

Herr Ludwig, Sie haben gesagt, es gab einen Fall von neutropener Sepsis; mir ist er nicht bekannt. Selbst wenn es ihn mittlerweile gibt, wie viele neutropene Sepsisfälle gibt es unter Chemotherapie, frage ich Sie. Und weil Sie sagen, es ist eine unspezifische Therapie; es gibt keine Daten. Die Zellzyklusauswirkung von Palbociclib ist sehr wohl spezifisch. Es ist eine CDK-4/6-Inhibition, und es gibt Daten von kultivierten Knochenmarkszellen, die Sie selber auch dabei haben, wie ich gesehen habe, und die man einfach wahrnehmen muss: Chemotherapie schickt die Zellen durch den DNA-Schaden in die Apoptose, in den Zelltod. Eine CDK-4-Inhibition verlangsamt den Zellzyklus, bremst ihn ab, und deswegen reicht eine Woche Pause, dass die gleichen Zellen, die neutrophilen Zellen, wieder proliferieren können. Das muss ich einfach richtigstellen, weil das genau unsere Sorge als Onkologen gewesen ist, und es wird von Kollegen der DGHO – wir haben oft darüber gesprochen – gesagt, das

Palbociclib ist eigentlich wie eine Chemotherapie. Aber das ist es absolut nicht. Das möchte ich hier noch einmal ganz klar sagen, auch als jemand, der seit 2010 Erfahrungen mit der Substanz hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir nehmen das zu Protokoll, wobei ich ausdrücklich sage: Wir haben die Stellungnahmen auch der Fachgesellschaften der AkdÄ gehört. Sie haben Ihre Auffassung, die wir selbstverständlich zu Protokoll nehmen. Sie hatten eingangs gesagt, dass Sie hier auch aus Interesse und um einen allgemeinen Fortbildungsauftrag wahrzunehmen, hier seien. Jetzt machen Sie Fortbildung gegenüber den Kollegen. Wie die zu bewerten ist, das steht mir als Jurist nicht zu. Das werden wir aber sicher aus dem Protokoll ersehen können. – Frau Wenzel-Seifert, bitte schön.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte auf eine Bemerkung von Herrn Wörmann eingehen: Die Bedeutung des OS bei einer Erkrankung wie dieser, die sich über so lange Zeit hinzieht – wir haben es hier mit relativ frühen Therapielinien zu tun, zumindest werden die in Studien relativ früh dargestellt –, wenn man jetzt OS-Daten als so schwerwiegend einschätzt, wie wir es normalerweise bei anderen Tumorerkrankungen, die einen schnelleren Verlauf haben, machen, müsste man hier auch mit einbeziehen, dass eine ganze Reihe von Folgetherapien folgen, die, je weiter die Erkrankung fortschreitet, ja nicht mehr irgendeinem Therapiealgorithmus, über den Konsens besteht, folgt, sondern in späteren Stadien sind es dann tatsächlich die Wünsche der Patientin und die Ängste der Patientin, die hier mit hineinspielen.

Also die Frage, ob das eine i.v.-Therapie ist oder nicht, kann ich mir gut vorstellen – sie kenne ich aus dem eigenen Bekanntenkreis –, ist schon eine Entscheidung, wo man sagt: i.v., nein, mache ich nicht mehr. Das heißt, die Faktoren, die dann zu der Entscheidung führen, welche Therapie weiter fortgesetzt wird, sind doch sehr subjektiv und patientenwunschgetriggert, wie weit man fortschreitet. Da stellt sich dann schon die Frage, wie man dann eigentlich diese OS-Daten, die ja doch sehr, sehr viel später nach diesen führenden Therapien erhoben werden, eigentlich noch bewerten möchte. Man hat da doch dann ziemlich stark verzerrte Daten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, dass wir immer Overall-Survival-Daten brauchen; aber Sie können nicht entscheidende Parameter sein. Wir können ja auch die böse Idee haben, dass die Therapie langfristig schadet, dass irgendetwas kommt, was die Overall-Survival-Daten langfristig verschlechtert. Das passt hier jetzt nicht; aber grundsätzlich haben wir das bei der allogenen Transplantation gesehen, dass Leute eher gestorben sind, obwohl es eine hocheffiziente Therapie ist. Also grundsätzlich glaube ich, wir brauchen immer Overall-Survival-Daten, aber ich glaube auch, dass wir den Zusatznutzen bezüglich der Morbidität alleine bewerten müssen.

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

Frau Dr. Müller: Eine ganz kurze Nachfrage auf etwas, was vom pharmazeutischen Unternehmer vor Kurzem wegen der Therapieabbrüche gesagt wurde, dass es da keinen signifikanten Nachteil gäbe. Ich wollte kurz darauf hinweisen, dass zwar bei der einzelnen Auswertung von PALOMA-1 und PALOMA-2, die das IQWiG für den Endpunkt vorgenommen hat, nicht signifikant wird, Sie für sie jedoch eine metaanalytische Zusammenfassung im Dossier vorgelegt haben, und da wird es gerade signifikant, wenn man die zusammenfasst bei dem Therapieabbruch und dem Nachteil für Palbociclib. Bitte korrigieren Sie mich, wenn Sie das so nicht mehr vertreten, dass man das zusammenfassen sollte.

Herr Leverkus (Pfizer): Die PALOMA-1-Studie ist aus dem Nutzenbewertungsverfahren, aus dem Pool, herausgenommen worden. Von daher haben wir im Prinzip keine signifikanten Ergebnisse bezüglich der Therapieabbrüche.

Frau Dr. Müller: Sie würden jetzt dafür plädieren wie das IQWiG, primär die PALOMA-2-Studie heranzuziehen und keine – – Das ist sozusagen eine Änderung.

Herr Leverkus (Pfizer): Das hat das IQWiG ja auch gemacht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, völlig überraschende Antwort. – Dann haben wir keine weiteren Leute mehr auf der Liste. – Herr Leverkus, möchten Sie? Das ist jetzt eine sportliche Herausforderung. Sie haben dreieinhalb Minuten, um die letzten eindreiviertel Stunden zusammenzufassen. Good luck.

Herr Leverkus (Pfizer): Ja, danke schön. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender, sehr geehrte Damen und Herren, wir danken für die offene und konstruktive Diskussion. Ich darf abschließend die wichtigsten Punkte und unseren Standpunkt zusammenfassen.

Die Festlegung einer separaten zVT für prä- und perimenopausalen Patientin ist aus unserer Sicht nicht zwingend notwendig. Durch die verpflichtende Gabe von GnHA-Analoga sind alle Brustkrebspatienten funktional postmenopausal und die zVT für postmenopausale Frauen sollte zur Anwendung kommen. Dies wurde auch aus unserer Sicht aus der klinischen Behandlungspraxis bestätigt.

Die Verlängerung der chemotherapiefreien Zeit stellt einen für die Patientinnen bedeutsamen, patientenrelevanten Endpunkt dar, dem auch die Fachgesellschaften zugestimmt haben. Wir bitten daher den G-BA, diesen Endpunkt anzuerkennen.

Wir haben in der Diskussion gehört, dass progressionsfreies Überleben gerade in der Erstliniensituation ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt ist. Von daher: Wenn Sie den anerkennen könnten, wäre das sicherlich sehr gut. Ist es nicht so, haben wir als Brücke zumindest eine Surrogatvalidierung vorgelegt, die zeigt, dass ein Einfluss auf das Overall Survival zu erwarten ist.

Abschließend bitten wir den G-BA, die hochwertige klinische Studie der PALOMA-3 im Rahmen der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Bisher floss der aus dieser Studie abzuleitende Patientenzusatznutzen nicht in die Gesamtbewertung ein.

Zusammengefasst sehen wir auf Basis des Überlebens ohne Fortschreiten der Erkrankung, der Verlängerung der chemotherapiefreien Zeit sowie Vorteilen der Lebensqualität und patientenberichteter Schmerzsymptomatik in beiden Anwendungsgebieten einen Zusatznutzen für Palbociclib.

Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Leverkus. Herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, für die sehr interessante und spannende Diskussion, die jetzt doch deutlich länger als geplant gedauert hat. Aber das ist eben bei der neuen Klasse sicherlich angezeigt und wichtig.

Danke, dass Sie da waren. Wir werden uns jetzt zunächst mit der Frage PALOMA-3 zu beschäftigen haben und dann mit den daraus abzuleitenden Folgerungen, auch mit dem, was hier vorgetragen wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12.47 Uhr