

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Ribociclib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Januar 2018
von 11.00 Uhr bis 12.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Heisser
Frau Specht

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Hüber
Frau Dr. Peters

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

Herr Grävinghoff
Herr Dr. Stoffregen

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

Frau Barth
Herr Dr. Guderian
Herr Dr. Holler
Herr Dr. Stemmer

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

Frau Böhme
Herr Dr. Krüger

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

Frau Dr. Hell
Frau Dr. Mossmann

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

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

Angemeldete Teilnehmerin der **Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS):**

Frau Dr. Brucker

Angemeldeter Teilnehmer der **Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. sowie in der Deutschen Krebsgesellschaft e. V.**

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So, meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im Stellungnahmeverfahren Ribociclib, § 35a. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Dezember 2017. Zunächst die üblichen Präliminarien: Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben zum einen Novartis Pharma GmbH als Hersteller, die DGHO, die DGS, die AGO, Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma AG, dann AstraZeneca, Eisai, Lilly Deutschland sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein Frau Dr. Barth, Herr Dr. Guderian, Herr Dr. Holler und Herr Dr. Stemmer, dann müssten da sein für AstraZeneca Herr Heisser – Frau Specht kommt nicht; gut –, dann für die DGHO Frau Professor Lüftner, Herr Professor Wörmann – Dankeschön für die Mail von 6.38 Uhr, Herr Professor Wörmann; das hat nichts mit der Anhörung zu tun, nur damit Sie nicht irritiert sind. Da habe ich mir meine Gedanken gemacht, dass Sie um 6.38 Uhr schon Mails schreiben. Wegen des Zurufs füge ich an: Relativ spät, fand ich auch. Für die DGS Frau Dr. Brucker, für Eisai Frau Dr. Hübner, Frau Dr. Peters kommt später, dann für die AGO Herr Professor Schmidt, dann für Lilly Herr Grävingshoff – er ist nicht da – wohl aber Herr Dr. Stoffregen, dann für Pfizer Frau Böhme und Herr Dr. Krüger, für Roche Frau Dr. Mossmann; Frau Dr. Hell kommt nicht; okay, Herr Rasch und Herr Werner für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann können wir beginnen, und ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer wie üblich die Möglichkeit geben, einleitend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen.

Geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb bitte immer Name, entsendende Institution oder Unternehmen nennen und Mikrofon benutzen. Wir haben es heute in der Anhörung ja mit einem Wirkstoff zu tun, den wir schon einmal von einem anderen pharmazeutischen Unternehmer bewertet haben. Probleme liegen damit auf dem Tisch. Für uns ist ganz wichtig, dass wir heute ein bisschen Klarheit bekommen über die Frage, wann weitere Datenschnitte für die Studie MONALEESA-2 geplant sind, insbesondere zum Gesamtüberleben; das ist ganz klar. Dann stellt sich die Frage, die wir hier an dieser Stelle auch in einem anderen Zusammenhang diskutiert haben: Ist von unterschiedlichen Therapieeffekten in den Subgruppen auszugehen? Wie ist der Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“ einzuschätzen? Wie wird das Nebenwirkungspotenzial, insbesondere von den Praktikern eingeschätzt? Im EPAR werden neben der Neutropenie auch Nierentoxizität, QT-Zeit-Verlängerung mit Synkope und Lebertoxizität als Risiken genannt. Darüber sollten wir einmal kurz sprechen. Falls jemand diese Frage beantworten wollte, ich weiß nicht, ob sie jemand beantwortet, könnte man auch über die Frage diskutieren, ob es relevante Unterschiede zwischen Palbociclib und Ribociclib gibt. Das stellte ich aber anheim; denn da wird man in einer Anhörung sicherlich eher sehr vorsichtig sein. – Aber zunächst einmal der pharmazeutische Unternehmer. Wer möchte? – Herr Dr. Holler, bitte schön.

Herr Dr. Holler (Novartis): Herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zur Einführung. Bevor ich anfangen will, ich noch ganz kurz die Rollen meiner Kollegen vorstellen. Frau Barth und Herr Dr. Stemmer sind im Bereich Marktzugang und Erstattung verantwortlich für das Nutzendossier; Herr Dr. Guderian ist im Bereich Medizin zuständig für die klinischen Studien zu Ribociclib. Ribociclib wird in Kombination mit einem Aromatasehemmer zur Erstlinientherapie von postmenopausalen Frauen mit einem Hormonrezeptorpositiven HER2-negativen, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinom angewendet.

Nach einer kurzen Einleitung zur Therapiesituation möchte ich auf drei Themen fokussieren. Dabei ist sicherlich der letzte Aspekt einzigartig in dieser Indikation.

Zu Beginn will ich ein paar Besonderheiten in dieser Indikation Ihnen vergegenwärtigen, die von Relevanz für die heutige Diskussion sein könnten. Brustkrebs ist in diesem Krankheitsstadium in der Regel unheilbar. Das mittlere Überleben dieser Patientinnen beträgt rund zwei bis vier Jahre. In der hier betrachteten frühen Phase der fortgeschrittenen Erkrankung weisen die Patientinnen jedoch meist nur eine gering ausgeprägte Symptomatik auf. So entstehen zwei Therapieziele: zum einen die Verlängerung des Gesamtüberlebens und zum anderen die Stabilisierung der Lebensqualität. Dies bedeutet, die Progression hinauszuzögern und gleichzeitig durch regelmäßige Kontrollen eine Progression frühzeitig zu erkennen und gegebenenfalls die Therapie umzustellen, bevor es zu einer stärkeren Ausprägung von Symptomen und damit zu einer Verschlechterung der Lebensqualität kommt. Der Hinauszögerung der Progression, also der Stabilisierung der Tumorsituation kommt daher in dieser Indikation eine besondere klinische Bedeutung zu. Eine Progression des Tumors hat Konsequenzen für die Therapie und damit natürlich auch massive Konsequenzen für die Patientinnen. Hierzu zählt zum Beispiel der Wechsel auf eine psychisch und körperlich belastende Chemotherapie, um dem Fortschreiten der Erkrankung entgegenzuwirken. – Soweit zur Einführung; nun zu den drei erwähnten Punkten. Zum Ersten: Aus unserer Sicht hat damit der Endpunkt PFS besonders in dieser Indikation eine große Bedeutung für die Patientinnen. In der Studie MONALEESA-2 verlängert Ribociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol das progressionsfreie Überleben signifikant um über neun Monate auf mehr als zwei Jahre.

Zum Zweiten: Wir sehen, dass dem Zusatznutzen Nebenwirkungen entgegenüberstehen. Als Add-on-Therapie, zur endokrinen Therapie, kann Ribociclib Nebenwirkungen verursachen, die ein sorgfältiges Management der behandelnden Ärzte erfordern. Für die Endpunkte schwere unerwünschte Ereignisse, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, liegen signifikante Unterschiede zuungunsten von Ribociclib vor. Bei genauerem Hinsehen zeigt sich, dass die Unterschiede maßgeblich durch Veränderungen von Laborparametern, insbesondere Neutropenien, bestimmt wurden. Diese sind sowohl nach Einschätzung der Prüfarzte der Studie als auch der EMA zum Vorteil für die Patientinnen vorübergehend und reversibel. Vorgaben zu einem entsprechend engmaschigen Therapiemanagement sind in der Fachinformation umfassend enthalten, um auf die Patientinnen achtzugeben. Insofern schlagen wir vor, dass in die Betrachtung der Nebenwirkungsstatistik auch die Frage einbezogen wird, wie sich denn die Veränderung der Laborparameter auf das Befinden der Patientinnen auswirkt. Dies zeigt sich auch bei der Betrachtung von Systemorganklassen. Hier werden die Ereignisse erfasst, welche unmittelbare und spürbare Auswirkungen auf die Patientinnen haben wie zum Beispiel Infektionen als Folge einer Neutropenie. Nach dieser Betrachtung ergeben sich keine bzw. nur geringe Unterschiede durch die zusätzliche Gabe von Ribociclib. Dies wird auch durch die Angaben der Patientinnen selbst in der Lebensqualitätserhebung unterstützt. Zur Bedeutung der Nebenwirkungen und Lebensqualität für die Patientinnen können die behandelnden Ärzte sicher noch detaillierter Auskunft geben.

Nun zum erwähnten Punkt drei: Lassen Sie mich auf die Kernaspekte der vorliegenden Evidenz fokussieren, die bislang in dieser Indikation nach unserem Wissen einzigartig sind. Für den Endpunkt Gesamtüberleben ergab sich in der Interimsanalyse für die Gesamtpopulation kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Die Hazard Ratio beträgt aber immerhin 0,75 mit einem p-Wert von 0,118. Für die Subgruppe der Patientinnen ohne Lungen- und/oder Lebermetastasen liegt ein statistisch signifikanter Überlebensvorteil vor. Damit wurde nach unserem Wissen erstmals für eine zugelassene Substanz in dieser Indikation ein Überlebensvorteil gezeigt. Die Patientinnen ohne Lunge- und/oder Lebermetastasen profitieren von einer annähernden Halbierung des

Mortalitätsrisikos durch Ribociclib. Das IQWiG konnte aufgrund einer Veränderung der Methodik kurz vor der Dossiereinreichung diese Ergebnisse nicht bewerten. So können wir uns an die Bedingungen des G-BA aus früheren Verfahren zur Berücksichtigung von Subgruppen orientieren. Zum einen liegt eine biologische Rationale für unterschiedliche Behandlungsergebnisse vor. Das Merkmal Lunge- und/oder Lebermetastasen ist ein bekannter krankheitsspezifischer Effektmodifikator. Aus diesem Grund war das Merkmal auch Stratifizierungsfaktor der Studie. Zum anderen trat für das Merkmal zudem für mehrere Endpunkte ein positiver Interaktionstest auf. Einer davon ist das Tumoransprechen. Patientinnen ohne Leber- und/oder Lungenmetastasen sprechen besser auf die Ribociclib-Therapie an. Dies ist eine mögliche Erklärung für den Überlebensvorteil dieser Patientinnen.

Weiterhin ist der Anteil der Patientinnen mit diesem Merkmal mit rund 44 Prozent der Gesamtpopulation ausreichend groß, um gesicherte Aussagen für diese Population treffen zu können. Es ist daher aus unserer Sicht sachgerecht, die Subgruppenergebnisse zu berücksichtigen und auf Basis des signifikanten Überlebensvorteils einen Zusatznutzen für die Patientinnen ohne Lunge- und/oder Lebermetastasen auszusprechen.

Ein weiterer Aspekt sind die Ergebnisse zum Endpunkt „Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie“. Die Initiierung einer Chemotherapie markiert das Versagen des endokrinen Therapieansatzes und den Übergang in ein weiter fortgeschrittenes, zunehmend lebensbedrohliches Krankheitsstadium. Die Chemotherapie ist mit bedeutsamen Nebenwirkungen und einer intravenösen Prozedur verbunden. Die Verzögerung der Behandlung mit einer zytotoxischen Chemotherapie kann daher von Relevanz sein. Auch der G-BA hat deshalb in einem früheren Verfahren den Endpunkt in seine Betrachtung eingeschlossen. In der MONALEESA-2-Studie war die Einleitung einer Chemotherapie im Ribociclib-Arm signifikant später erforderlich als im Kontroll-Arm der Studie. In der Gesamtschau sehen wir auf Basis einer Abwägung der positiven Effekte, zu denen insbesondere der signifikante Überlebensvorteil in einer klinisch relevanten Subgruppe gehört, und der unerwünschten Ereignisse einen beträchtlichen Zusatznutzen für Ribociclib. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank für diese Einführung, Herr Dr. Holler. Ich will einmal beginnen mit dem ersten Punkt, den Sie adressiert hatten, Progress und daraus abgeleitet verbesserte Therapieoptionen und vor allen Dingen Lebensqualität. Da habe ich eine Frage an die Praktiker von der DGHO, vielleicht auch an Herrn Professor Schmidt von der AGO. Die DGHO hatte in ihrer Stellungnahme aufgeführt, dass die Lebensqualität in beiden Studienarmen nicht signifikant unterschiedlich gewesen sei; dann wird aber das Ganze dadurch relativiert, dass die Erhebung mit Progress endet und dann eben verschiedene Dinge, die später folgen, nicht abgebildet werden. Die DGS hat, wie es jetzt auch der pharmazeutische Unternehmer getan hat, insbesondere in dem verzögerten Einsatz der Chemotherapie einen für die Patientinnen hohen Zugewinn an Lebensqualität adressiert. Wie kann man diesen Widerspruch auflösen? – Vielleicht würde ich mit der DGHO beginnen. Wer macht das? – Herr Professor Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das klingt mehr nach Widerspruch als es ist. Das progressionsfreie Überleben ist ja eine hier lang und intensiv diskutierte Thematik. Ich mache trotzdem eine kurze Einführung. Unser Grundziel als Ärzte ist, die Patienten zu heilen. Wenn das nicht geht, dann würden wir wenigstens die Überlebenszeit mit wenig Krankheit verlängern wollen. Die Situation haben wir zurzeit nicht, und wir haben auch die unglückliche Situation, dass die bisherigen Zulassungsstudien für die CDK4/6-Inhibitoren alle nicht auf Overall Survival getriggert gewesen sind. Damit können wir diesen Endpunkt hier nicht nehmen.

Progressionsfreies Überleben hat für uns drei Aspekte. Das eine ist, dass es Symptomatik lindern kann; das ist in dieser Studie kaum möglich, weil weitgehend asymptomatische Patientinnen mit gutem Allgemeinzustand eingeschlossen worden sind. Das finden wir grundsätzlich richtig. Patientinnen gerade in diesem Stadium des Mammakarzinoms haben Lungenmetastasen, Lebermetastasen oder andere und sind nicht schwerstkrank davon. Da würden wir auch nicht darauf warten, bis das so ist; das würde auch all unseren Überlegungen widersprechen. Das heißt, wir können nicht erwarten, dass wir hier eine Symptomminderung hinkriegen durch eine besonders effektive Therapie. Insofern spricht das nicht gegen das, was wir sonst argumentieren, aber die Situation ist völlig anders als beim nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, wo die meisten schwerkrank ankommen und Lebensqualität ganz gut messbar ist. Trotzdem: Viele – ich gehöre auch dazu –, die diese metastasierten Mammakarzinompatientinnen sehen und jetzt diese Präparate einsetzen, wenn sie sehen, die haben Metastasen – – Wenn wir dann eine Kontrolle machen und sagen: Der Tumor steht jetzt; dann sieht man ihnen die Erleichterung an, auch wenn das in unseren Bögen nicht erfasst wird, dass es ihnen besser geht; aber keinen Krankheitsprogress zu haben, ist für Frauen eine hohe bessere Lebensqualität, auch wenn alle Bögen, die wir haben, nicht nur sagen, dass sie besser schnaufen oder sich besser fühlen wegen weniger Schmerzen oder so etwas. Insofern halten wir progressionsfreies Überleben bei diesen asymptomatischen Patienten für einen hochrelevanten Punkt und fühlen uns ein bisschen bestätigt, dass die Franzosen und NICE dies inzwischen auch ähnlich sehen. Deswegen trage ich trotzdem diesen Konflikt kurz hier vor.

Wir haben uns in unseren Leitlinien entschieden, die CDK4/6-Inhibitoren aufzuführen, obwohl sie zurzeit keine Überlebenszeitverlängerung bieten, weil wir für diese Frauen PFS für einen relevanten Punkt halten. Wir wissen, dass wir damit Ihnen widersprechen, einen gewissen Widerspruch haben. Sie haben eine Richtlinie, für Palbociclib zu sagen, es hat keinen Zusatznutzen. Wir glauben, dass wir in diesem Punkt einen singulären Weg haben, dass Sie die PFS nicht akzeptieren. Wir halten PFS für relevant, deswegen haben wir es weiterhin noch in unseren Leitlinien und stehen auch dazu, dass wir das als Empfehlung geben.

Jetzt komme ich wieder zu den negativen Punkten. Wir hätten uns sehr gewünscht, dass der oft angesprochene Punkt, nämlich dass Chemotherapie für Patientinnen belastend ist, auch bei der Lebensqualität erfasst worden wäre, und dass die Erfassung der Lebensqualität seitens des Pharmaunternehmers nicht mit der nächsten Therapie gestoppt worden wäre; es ist leider so üblich, das zu tun. Da es aber ein relevanter Punkt ist, fehlt uns diese Argumentation, und das haben wir so benannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schmidt, Frau Dr. Brucker vielleicht ergänzend? Oder ist das so okay? – Frau Brucker, einer weist auf den anderen.

Frau Dr. Brucker (DGS): Es ist für uns auch kein Widerspruch, weil wir es genauso sehen, wie Herr Wörmann es auch gesagt hat. In diesem Stadium der doch relativ symptomfreien Patientinnen ist genau diese Mitteilung, dass es zu einer Stable Disease kommt oder sogar zu einer Minimierung der Zielstruktur, dass eben der Tumor sogar schrumpft, ein wesentlicher Faktor für eine Therapieeffizienz, die die Patientin dann mitgeteilt bekommt; deshalb ist das Hinauszögern eines Fortschreitens der Erkrankung psychisch für die Patientin extrem wichtig. Ich möchte das Ganze vielleicht ein bisschen umdrehen: Wenn wir sagen, wir haben keine Verringerung der Lebensqualität, trotz Hinzunahme eines weiteren Medikamentes, ist es ja eigentlich eher noch positiver, weil man sagen könnte, es hat mehr Nebenwirkungen, wenn ich ein anderes Medikament dazu nehme, dann könnte ja durch die Nebenwirkungen die Lebensqualität bei Frauen, die eher keine Symptome haben, heruntergehen. Deshalb sehen wir das eher sogar positiv, wenn sich eben gerade die Lebensqualität nicht verringert, sondern gleich bleibt. Was die Frauen in der Situation eher haben, sind Schmerzen und gerade in

dieser einen Subskala, was Schmerzen angeht, gibt es eine signifikante Verbesserung, das heißt wir sehen die sehr gute Lebensqualität, die gleichbleibt und sich in der Subskala Schmerz sogar verbessert, als absoluten Mehrwert für die Patientin in dieser Therapiesituation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Schmidt, und dann habe ich Frau Müller und Frau Teupen.

Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO): Ich möchte das noch ganz kurz unterstreichen; völlig richtig. Es stellt sich die Frage, um was es beim metastasierten Tumorleiden geht. Es ist eine chronische Erkrankung; es geht um Krankheitskontrolle, und die messen wir am besten, muss man sagen, durch die Vermeidung der Progression, also durch progressionsfreies Überleben. Der zweite ebenso wichtige Punkt ist eine Erhaltung der Lebensqualität. Von daher bin ich ganz bei meinen Vorrednern, dass auch eine Stabilisierung der Lebensqualität es letzten Endes das ist, was aus ärztlicher Sicht absolut sinnvoll und notwendig ist.

Dazu vielleicht noch einen kleinen Exkurs zu den anderen möglichen oder aufgeführten sinnvollen und adäquaten Vergleichstherapien bis hin zur Chemotherapie. Mir sind keine Daten bekannt, die bei irgendeinem Medikament beim Erstlinien-metastasierten Mammakarzinom speziell bei einem Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom, einen signifikanten Vorteil in der Lebensqualität sehen und mir sind ehrlicherweise, auch wenn wir das sicherlich bedauerlich finden, auch nach Zurückgehen bis in die 80er-Jahre überhaupt keine Daten bekannt, die in der Erstlinie einen Nutzen für das Gesamtüberleben zeigen. Das heißt, wir müssen immer überlegen, was die Hürde ist, die übersprungen werden muss? Ich denke, es ist nicht verkehrt, sie hochzulegen, keine Frage; aber man darf sie auch nicht unrealistisch hochlegen. – Vielen Dank.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen, die aber miteinander zusammenhängen. Die erste geht an die DGHO, die sich ja direkt eben auf einen aktuellen Therapiealgorithmus festgelegt hat, indem Sie CDK4/6-Inhibitoren übrigens gleichwertig empfehlen.

Da hätte ich die Frage: Sie werden auch gleichwertig zur Aromatase-Inhibitor-Monotherapie empfohlen, wenn ich das richtig verstanden habe. Da ist einfach meine Frage: Wie fällt einfach in der klinischen Praxis die Entscheidung: Gebe ich Ribociclib add-on oder gebe ich die Monotherapie? Gibt es bestimmte Patientengruppen, die möglicherweise aus Ihrer klinischen Sicht – wir haben die hier nicht identifiziert – bisher mehr profitieren? Im Zusammenhang damit würde ich gern an alle Fachgesellschaften noch die Frage stellen, wie Sie aus klinischer Sicht die Subgruppe von Patientinnen ohne Leber- und Lungenmetastasen bewerten, die ja eher eine bessere Prognose haben? Ist das in der Klinik eine relevante Subgruppenbildung? Unterscheidet die sich, wenn man von der Operationalisierung viszerale und nonviszerale Metastasen hat? Das ist ja nicht deckungsgleich. Nun noch folgende Frage: Also, wenn man die anguckt, das ist ja richtig, dass wir dem folgen, aber dann sieht man ja den Vorteil eigentlich bei den Patienten mit einer besseren Prognose, ja? Wenn Sie dazu noch einmal etwas sagen könnten; das ist ja ein bisschen ungewöhnlich. Bei Palbociclib zum Beispiel sind es ja die, die eigentlich den Endpunkt Gesamtüberleben eher später erreichen, und jetzt postuliert der pU im Vortrag gerade in dieser Gruppe einen Vorteil. Also zu diesen Punkten würde ich Sie um Ihre klinische Expertise bitten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer fängt an? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Solange wir bei bestimmten Präparaten keinen Überlebensvorteil haben, finden wir, dass das mit den Patienten entschieden werden muss. Und deswegen haben wir eine Oder-Empfehlung dort rein getan und keine – was sonst eine Soll-Empfehlung wäre, wo man sagen würde: Das sollst du auf jeden Fall dazu machen. Konkret: Haben wir eine Patientin mit einer Chemotherapie und einer Adjuvanz, kommt es zu einer Neutropenie, sonst guter Verlauf, überlege ich mit der Patientin, ob ich noch einmal etwas geben will, was eine Neutropenie macht oder ob ich nicht warte auf die Second-Line-Therapie als Beispiel. Da ich nicht zeigen kann, dass die Überlebenszeit verlängert wird, wenn ich sie in der Erstlinie einsetze, kann ich auch abwarten, ob ich es vielleicht in der Zweitlinie Fulvestrant kombiniere, wozu es auch Daten gibt. Also, das würde ich die Patientinnen individuell entscheiden lassen; aber so wird es praktisch auch zurzeit gemacht.

Die zweite Frage war – da müssten Sie mich noch einmal kurz – –

Frau Dr. Müller: Da ging es um die Subgruppen. Der pharmazeutische Unternehmer hat ja einen Overall Survival-Vorteil für die Patienten ohne Leber- und Lungenmetastasen postuliert. Wie ist die klinische Relevanz?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich finde das eine interessante Subgruppenbildung. Es ist eine kleine Subgruppe, und ich finde die Daten bei weitem nicht ausreichend, um daraufhin jetzt schon eine stabile Empfehlung zu machen.

Also, diese Subgruppenbildung finden wir interessant, und das muss man noch weiter angucken, da es in einer Studie nicht herausgekommen ist und auch nicht grundsätzlich ein Merkmal ist, was grundsätzlich da alles gilt. Ich finde, dass man das nur beobachten kann; es ist deutlich zu früh und deutlich zu klein. Deswegen haben wir den Überlebensvorteil zum jetzigen Zeitpunkt für eigentlich nicht bewertbar gehalten.

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

Frau Dr. Brucker (DGS): Wenn Sie darauf anspielen, welche Therapieoptionen für die Patientinnen infrage kommen, die wir derzeit behandeln in diesem metastasierten Setting, dann hatten wir bisher einfach diese zwei Optionen. Wir hatten die Möglichkeit, endokrin zu behandeln oder eben eine Chemotherapie zu geben. Wir sind davon überzeugt, dass gerade die CDK4/6-Inhibitoren ein ganz relevantes Zusatztherapeutikum sind, um eben diese beiden Extremgruppen, nämlich denen, denen es sehr, sehr lange sehr gut geht unter einer endokrinen Therapie allein, und denen, die einen hohen Remissionsdruck oder eine hohe Therapiebedürftigkeit haben, weil sie so symptomatisch sind, auf jeden Fall eine Chemotherapie brauchen. Dazwischen hat man eine sehr große Gruppe. Bei denen können wir jetzt mit dem guten Nebenwirkungsspektrum und der guten Beherrschbarkeit der Toxizitäten eine gute Möglichkeit geben, den Progress soweit hinauszuzögern bei Erhaltung der sehr, sehr guten Lebensqualität. Das ist eine sehr hohe Patientenpopulation, die wir einfach im Alltag haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO): Rekurrierend zu der nachvollziehbaren Frage, warum die CDK-Inhibitoren in Kombination mit Aromatasehemmern ähnlich hoch bewertet sind, auch von uns letzten Endes: Als Aromatasehemmer alleine ist es tatsächlich natürlich so, dass jeder Patient individuell ist; das ist eine Binsenweisheit, das muss man halt immer wieder sagen. Man muss schauen, was kann man auch an organisatorischen Belastungen den Patienten zumuten? Bei den CDK4/6-Inhibitoren muss man letzten Endes schon zumindest in den ersten Zyklen eine regelmäßige Blutbildkontrolle einfordern, das braucht man bei den Aromatasehemmern nicht; also da reicht es, bei komplett

asymptomatischen Patienten, die Patienten erst dann nach etwa drei Monaten zu sehen. Bei den CDK4/6-Inhibitoren wäre das nicht möglich. Trotzdem muss ich ganz ehrlich sagen, es gibt eine deutlich verbesserte Effektivität. Wenn ich mir überlege, wie wir es in unserer Praxis machen, bekommen, denke ich, schon 80, 90 Prozent der Patienten einen CDK4/6-Inhibitor zusätzlich zur endokrinen Therapie; für die allermeisten Patienten ist das durchaus zumutbar.

Auch zu der zweiten Frage nach der Subgruppenanalyse würde ich mich dem Kollegen Wörmann anschließen. Ich finde es auch interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Guderian für den pU und dann Frau Lüftner. – Sie hatten sich auch noch gemeldet.

Herr Dr. Guderian (Novartis): Ich wollte zwei Punkte aufgreifen. Das eine ist die Größe der Subgruppe, über die wir sprechen; also die Patientinnen ohne Lunge- oder Lebermetastasen. Das betrifft 44 Prozent der gesamten Studienpopulation, und es ist ein von vornherein spezifiziertes Stratifizierungsmerkmal. Das heißt die Patientinnen wurden bei Einschluss in die Studie in die Studien-Arme aufgrund dieser Merkmale eingeschlossen. Das heißt, wir haben eine Stratifizierung von vornherein aufgrund dieses Merkmals. Es wurde hier also keine willkürliche Auswertung vorgenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner noch ergänzend.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich finde auch diese Subgruppenbildung gleichermaßen interessant wie aber auch wichtig. Ich schließe mich vollständig an; das ist die Subgruppe, von der wir gelernt haben, dass sie mutmaßlich die beste Prognose hat. Aber sie ist wahrscheinlich, was die klinische Beobachtung angeht, auch die heterogenste. Wir haben in dieser Population die Patientinnen mit den ossären Metastasierungen, die einem mit Skeletal-Related Events einem nach dem anderen davonlaufen, und die anderen mit einer – ich nenne sie einmal Smouldering Disease –, wo man sagen könnte, vielleicht bräuchten die nicht notgedrungenerweise die Kombination. Wenn wir die Patientinnen mit den exzessiven Knochenmetastasen in die genannten Remissionen von 50 Prozent bringen, die wir blöderweise nicht messen können – bei der ossären Metastasierungen kriegen wir ja die Remission nicht adäquat abgebildet –, dann schließt sich auch der Bogen zu den sicherlich dezenten Daten der verbesserten Schmerzsituation. Das, finde ich, ist genau die Gruppe, wo sich ein Schuh draus machen lässt, wenngleich ein kleiner Schuh.

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

Frau Dr. Müller: Ich wollte noch einmal nachfragen und die Nachfrage an Sie, Frau Professor Lüftner, richten. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass sozusagen diese Subgruppenbildung Patienten ohne Leber- oder Lungenmetastasen und sowohl diejenigen umfasst, die sozusagen rein ossäre Metastasen haben und nicht zusätzlich eine viszerale. Gut, ZNS ist gar nicht erfasst; das ist auch ein bisschen merkwürdig. Die haben ja im Prinzip eine bessere Prognose, haben aber diese Schmerzproblematik. Da sehen Sie sozusagen bei anderen einen möglichen Benefit, aber das würde ja die Schmerzen betreffen, ja?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ja, genau.

Frau Dr. Müller: Aber das ist ja wie beim Overall Survival. Das war das, was mich so verwirrt hat. Ich fand es verwirrend, dass sie wie beim Overall Survival einen Benefit gezeigt haben, weil die würde ich doch eher bei denen mit der schlechten Prognose erwarten, wenn ich immer sage, die Events kom-

men spät in dieser Indikation, dass ich einfach über Pertuzumab; bei Pertuzumab haben wir eine Subgruppenbildung viszeral und nicht viszeral, und da hatten wir genau die erwartete Situation, dass bei den rein ossär Metastasierten sich nicht gezeigt hat und bei denen, die auch viszeral metastasiert haben, sich ein Vorteil gezeigt hat damals. Das ist hier anders herum; das habe ich nicht verstanden.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann letztendlich diese Diskordanz nicht komplett auflösen. Aber was ich sicher weiß, ist, dass in der Gruppe der nicht Lungen- und Lebermetastasierten wie überall, aber gerade da, es sich wahrscheinlich Subpopulationen mit unterschiedlicher Prognose verstecken. Derzeitig trennen wir die nach klinischen Parametern auf. Ich hoffe, dass wir davon irgendwann einmal wegkommen und sie gegebenenfalls nach molekularbiologischen Faktoren in Kombination mit klinischen auftrennen können. Das ist die Crux, glaube ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzung Herr Wörmann, dann noch einmal Herr Guderian.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Damals bei Pertuzumab haben wir auch diese Subgruppenbildung kritisiert und auch die ähnliche Argumentation gemacht, dass wir nicht wissen, ob die Tatsache, dass Lungen- und Lebermetastasen da sind, bedeutet, dass die schon viel weiter sind in ihrer Krankheit, oder ob es eine biologisch andere Gruppe ist, die sich genauso manifestiert. Das mischen wir hier. Deswegen kommt, glaube ich, unsere Zurückhaltung, aufgrund so einer Analyse jetzt hier Überlebensvorteile und tatsächliche Zusatznutzen zu zuerkennen. Das ist zu früh, glaube ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Guderian, dann noch einmal Frau Brucker, dann Frau Bickel.

Herr Dr. Guderian (Novartis): Frau Lüftner hat ja gerade angesprochen, dass man eben auch auf molekularer Ebene prognostische Gruppen bildet. Wir sehen, dass die CDK4/6-Inhibitoren Einfluss auf diese Prognose auf molekularer Ebene hat. So kann eben die CDK4/6-Inhibition die Zellen in dieser prognostisch günstigen Gruppe halten. Also, man unterscheidet beim Mammakarzinom zwischen Luminal-A- und Luminal-B-Subtypen. Es gibt jetzt neuere Analysen aus dem Jahr 2016, wo man sieht, dass die CDK4/6-Inhibition diesen prognostischen Typ unterstützt und die Umwandlung in den prognostisch ungünstigeren Typ verhindert. Das heißt, das ist eine Erklärung, wie Ribociclib gerade bei diesen prognostisch günstigen Patientinnen zu einem Überlebensvorteil führen kann.

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

Frau Dr. Brucker (DGS): Lassen Sie mich noch einmal auf die Therapieoptionen zurückkommen, die wir den Patientinnen anbieten, die gerade eine viszerale Metastasierung haben. Vorher hatte ich Ihnen gesagt gehabt, dass wir endokrin versus Chemotherapie vorgehen. Jetzt haben wir für einen Großteil dieser Patientinnen eben eine Zusatzoption von einer neuen Therapie, und wenn wir jetzt die Population angucken mit den viszeralen Metastasen und wenn wir die genauso in einem progressionsfreien verlängerten Intervall lassen können, wo wir früher eher zur Chemotherapie gegriffen haben, spricht das eigentlich noch einmal zusätzlich dafür, dass diese Population, auch wenn sie vom Overall Survival im Moment nicht profitiert, aber gerade die Population ist, die von einem Hinauszögern des Progresses und der ersten Chemotherapie maximal natürlich auch profitiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt noch einmal dazu Frau Bickel. Dann gehen wir weiter in der Rednerliste: Frau Teupen, Herr Vervölgyi. – Bitte schön, Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch eine Frage an den pU. Welche These stand denn dahinter, oder war das genau die, die Sie gerade beschrieben haben, als es darum ging, dass Sie diese Stratifizierung so vorgenommen haben?

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

Herr Dr. Guderian (Novartis): Die These hinter der Wahl von Leber-/Lungenmetastasen als Stratifizierungsmerkmal ist, dass die Prognose einer Patientin im Anwendungsgebiet von diesen Metastasen beeinflusst wird. Wir sehen eben, dass Patientinnen mit Leber-/Lungenmetastasen ein kürzeres Gesamtüberleben haben im Vergleich zu Patientinnen, die diese Metastasen nicht aufweisen. Daher wurde das von vornherein als Stratifizierungsmerkmal festgelegt, wie es auch in Studien zum Mammakarzinom üblich ist.

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

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben jetzt ein bisschen ein anderes Thema. Ich wollte noch etwas zur Lebensqualität fragen. Sie haben ja ausgeführt, auch die Experten, wie wichtig PFS eigentlich für die Patientinnen ist. So richtig klar ist uns noch nicht, warum sich das in der Lebensqualität nicht widerspiegelt. Das ist jetzt vielleicht ein bisschen hypothetisch. Sie sagten, es könnte an den Instrumenten liegen. Wären andere Instrumente sinnvoller wie zum Beispiel der SF-36, wo man ja einen psychischen Faktor hätte, den man einrechnen kann. Richtig klar ist uns das noch nicht. Es müsste sich ja eigentlich widerspiegeln in einer besseren Lebensqualität, wenn es so eine wichtige Bedeutung hat. Vielleicht ist das ein bisschen schwierig zu beantworten, aber wir kriegen es nicht ganz rund.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Barth, Herr Wörmann, Herr Schmidt.

Frau Barth (Novartis): Wie Herr Hecken zu Beginn schon erläutert hat: Die Lebensqualität haben wir mittels dreier Fragebögen in der Studie kontinuierlich erfasst. Wir haben sie bis Behandlungsende erfasst und nicht darüber hinaus. Das heißt, dass wir keine Erfassung nach Progression haben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch einmal drei Antworten. Die erste Sache zur Lebensqualität: In dieser Gruppe sind vor allem Patienten mit gutem Allgemeinzustand und guter initialer Lebensqualität aufgenommen worden, wenn Sie sich die Bögen angucken, mit wenig Symptomatik. Was sinnvoll hier ist, aber das unterscheidet sich zum Beispiel von den Lungenkarzinom-Patienten, deswegen ist eine Verbesserung kaum möglich. Wenn Sie bei 100 anfangen, ist es schwer, auf 103 zu kommen als Prozentzahl, weil die Frauen schon durch Krankheit, aber nicht durch Symptome belastet sind, und das ist das meiste, was wir in diesen Qualitätsbögen erfassen. Also Physical Well-Being, also ein gutes physisches Wohlbefinden, relativ hoch, weil keine Symptome da sind, dann werden sie sich nicht noch verbessern in dieser Krankheitsgruppe. Anders als zum Beispiel bei Leukämie oder manchen Lymphomkrankheiten.

Der zweite Punkt, den gerade Novartis beantwortet hat: Das, was für uns relevant ist, dass durch die Chemotherapie die Lebensqualität deutlich schlechter wird, da ist abgebrochen worden, das ist hier nicht erfasst worden.

Der dritte Punkt ist der, den ich am Anfang erwähnte, nämlich, dass Frauen sich erleichtert fühlen durch das Wissen, dass sie gut ansprechen und nachdem, was wir erleben, dann fast doppelt so lange progressionsfrei sind, das wird in keinem einzigen bisher gängigen Lebensqualitätsbogen erfragt. Diese gefühlte Erleichterung, besser mit Krankheit umzugehen, ist nicht drin. Deswegen sind wir hier,

glaube ich, unterhalb des Radars der gängigen Instrumente. Ich glaube nicht, dass hier Fehler gemacht wurden.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO): Das würde ich unterstreichen. Es ist sicherlich so, dass wenn man Patienten sieht und ihnen sagt, okay, im CT haben wir eine Krankheitsstabilisierung, das ist das, was für die Patienten gut und positiv ist und es ist tatsächlich so, dass die Instrumente, die derzeit verwendet werden zur Evaluierung der Lebensqualität, wahrscheinlich nicht ideal sind, und dazu passt das, was ich in meinem Eingangsstatement erwähnt hatte, dass es überhaupt keine Stückchen bis jetzt in den letzten drei Dekaden gibt, die da in dieser Situation einen klaren Vorteil für die Lebensqualität haben zeigen können, obwohl wir letzten Endes real sehen, dass es für die Patienten sehr positiv ist. Ich erinnere noch einmal daran: Es geht um Krankheitskontrolle und genauso gut um Erhalt der Lebensqualität, nicht notwendigerweise, wenn es den Patienten verhältnismäßig gut geht, um eine Verbesserung der Lebensqualität, aber Erhalt der Lebensqualität; das wurde bei den CDK4/6-Inhibitoren letztlich auch gezeigt.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte nur an erster Stelle etwas klarstellen, weil das jetzt schon mehrfach genannt worden ist: In der Studie gab es keinen Vorteil bei den Schmerzen. Das war bei der Bewertung für Palbociclib so. Da gab diesen signifikanten Unterschied; hier bei Ribociclib zeigt sich das nicht.

Ich möchte noch einmal auf die Subgruppenproblematik zurückkommen, und zwar sie von der methodischen Sichtweise einmal beleuchten. Sie haben eben gesagt und auch in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass das IQWiG diese Subgruppenanalyse aus Gründen einer pauschalen Methodik nicht berücksichtigt hätte, die, wie Sie gerade noch erwähnt haben, erst kurz vor Einreichen des Dossiers bekannt geworden ist. Das stimmt nur halb, weil der Vorschlag für diese Methodik bereits im Dezember 2016 von uns veröffentlicht und anschließend intensiv diskutiert worden ist, unter anderem im Beisein auch von Novartis, sowohl in den Stellungnahmen als auch in den mündlichen Erörterungen dazu wirklich intensiv diskutiert worden ist und eigentlich von allen Seiten eher begrüßt wurde, und zwar aus dem Grund, dass man dadurch das multiple Testen etwas eindämmen kann. Nichtsdestotrotz ist natürlich auch Ihre Methodik, die Sie im Dossier angewendet haben, nicht weniger pauschal, wenn Sie sagen, dass Sie sich bei Endpunkten mit niedrigem Verzerrungspotenzial einen p-Wert von 0,2 als Grenze wählen und bei Endpunkten mit hohem Verzerrungspotenzial einen p-Wert von 0,05. Auch darüber kann man sich im Anschluss über die biologische Rationale Gedanken machen. Auch da kann man natürlich sich fragen, inwiefern das wiederum eine pauschale Methodik ist und ob die nicht auch gewählt worden ist, weil da halt auch der Unterschied herausgekommen ist.

Sie hatten Pertuzumab als Beispiel genannt. Da liegt, glaube ich, auch eine ganz andere Situation vor. Da gab es tatsächlich eine qualitative Interaktion zwischen den beiden Subgruppen. Hier ist ja der p-Wert für die Interaktionstest 0,192, also der ist auch nur ganz knapp an der von Ihnen gewählten Signifikanzschwelle vorbei. Dazu kommt noch, wie Sie auch selber gesagt haben, dass die Subgruppe mit 44 Prozent der Patienten relativ groß war; was wiederum bedeutet, dass auch die Power für den Interaktionstest maximal ist und man sich auch in der Situation dann fragen muss, warum es dann nur 0,192 sind. Dazu haben Sie auch noch gesagt, dass das in mehreren Endpunkten aufgetreten ist. Dann frage ich mich allerdings beim Gesamtansprechen zum Beispiel, warum das tatsächlich

nicht beim progressionsfreien Überleben, das ja von Ihnen auch als Surrogat für das Gesamtüberleben angesehen wird, hätte ebenfalls auftreten müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Holler bitte.

Herr Dr. Holler (Novartis): Vielen Dank für die zahlreichen Fragen. Wir würden versuchen, sie einmal scheinbarweise abzuarbeiten. Lassen Sie mich vielleicht beginnen mit dem Thema Methodik, dann Frau Barth zum Thema Schmerzen, und schließlich haben wir auch noch die Themen Subgruppen und PFS.

Das Thema Methodik haben wir bewusst jetzt auch im Einleitungsstatement, eigentlich auch in der Stellungnahme; wir haben das nicht vorwurfsvoll gesendet, sondern es ist lediglich einfach ein Fakt, dass natürlich nach längerer Diskussion auch im erweiterten Expertenkreis das IQWiG sich in seinem Methodenpapier angepasst hat. Das ist einfach eine Konvention, die getroffen wurde, eine Entscheidung, die getroffen wurde, die wir gar nicht hier an dieser Stelle jetzt hinterfragen möchten. Es ist einfach nur ein Fakt, dass das IQWiG sich die Hinweise auf Interaktionen nicht mehr anschaut. Das ist einfach so, und das wollten wir damit einfach adressieren, einfach als Rationale, warum es im Bericht einfach nicht vorkommt.

Vielleicht noch einmal ein Punkt zum Thema OS-Subgruppen; Sie haben es so genannt. Zur klinischen Realität kann ich natürlich nichts sagen. Aber ich denke, was einfach aus der Erfahrung in diesem Gremium mit den vielen Diskussion, glaube ich, auch wichtig ist: Es ist erst einmal ein Hinweis auf eine Interaktion. Das entnehmen wir den Daten so. Zum Zweiten haben wir es mit einem statistisch signifikanten Ergebnis für diese Subpopulation zu tun. Das ist, glaube ich, einfach etwas, was bei der gesamten Diskussion nicht vergessen werden darf. Wie gesagt, hinsichtlich der klinischen Realität bin ich der Falsche, aber ich glaube, das sind einfach Fakten, die wir hier auch noch einmal intensiv berücksichtigen sollten.

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

Frau Barth (Novartis): Ich wollte den Punkt der Schmerzskala aufgreifen, der hier schon als signifikant angesprochen wurde. Es ist so, dass letztes Jahr auf dem ESMO Daten präsentiert wurden, wo auch diese Schmerzskala aufgeführt ist. Da zeigte sich ein signifikanter Unterschied zu einem Schwellenwert von 5 Punkten. In der Nutzenbewertung haben wir, wie es gängigerweise üblich ist, natürlich die 10 Punkte eingereicht, und wir sehen keinen signifikanten Unterschied; das nur zur Aufklärung.

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

Herr Dr. Guderian (Novartis): Es steht, glaube ich, aus dem Fragenkatalog noch Folgendes aus: Warum zeigt sich kein unterschiedlicher PFS-Effekt in den Subgruppen? Aus unserer Sicht ist es zum einen ein Beleg für die Wirksamkeit von Ribociclib, dass es in beiden Subgruppen das progressionsfreie Überleben verlängert, und gleichzeitig liegen in Bezug auf das progressionsfreie Überleben schon die finalen Daten vor. Zum Gesamtüberleben ist es ja eine der laufenden Zwischenanalysen. Dies belegt eben die Wirksamkeit von Ribociclib, dass es auch in der prognostisch ungünstigen Gruppe – wir haben vorhin über die Verteilung der Prognosen gesprochen – die Progression aufhalten kann und dadurch in der prognostisch günstigen Gruppe die Patienten länger in dieser Gruppe halten kann. Das ist eine mögliche Erklärung, warum wir dort den Gesamtüberlebenseffekt zusätzlich zu dem Effekt im progressionsfreien Überleben sehen.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Nachfrage an Frau Barth wegen der 5 Punkte. War das denn prä-spezifiziert in der Studie, diese 5 Punkte oder nicht?

Frau Barth (Novartis): Nein, präspezifiziert war eine Verschlechterung um 10 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller, dann haben sich eben Frau Brucker noch einmal gemeldet und Herr Marx.

Frau Dr. Müller: Ich hätte noch zwei Fragen. Die erste ist lediglich eine Bitte um Konkretisierung an den pharmazeutischen Unternehmer, an Novartis. Sie hatten ja kurz die Overall-Survival-Interimsanalyse angesprochen. Bei wie vielen Events sind weitere Analysen geplant, und wann würden Sie das ungefähr erwarten? Das ist nur eine ganz kurze Frage klarstellend.

Dann hätte ich noch eine Frage zum Safety-Profil. Und zwar einmal auch an den pharmazeutischen Unternehmer noch eine kleine Frage: Sie haben ja immer hingewiesen auf Safety-Nachteile, aber keine Nachteile bei der Lebensqualität, keine Unterschiede; das heißt, sie werden nicht so gravierend bewertet und Sie hätten relativ viel Laboraten. Jetzt ist es aber doch so, dass der Anteil von Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben, höher war. Wenn Sie dazu vielleicht noch etwas sagen könnten?

Zum Nebenwirkungsprofil: Gut, wir haben jetzt hier Unterschiede in den Gruppen, SUEs, schwere UEs, aber aus der Publikation im *New England Journal of Medicine* vom Oktober 2016 werden mit einem Cut-off von 30 Prozent die häufigsten UEs genannt, und da sind neben den Neutropenien und Leukopenien diskutiert worden, eben auch eigentlich eher eine Chemotherapie-ähnliche Nebenwirkung, die Alopezie, Übelkeit, Infektionen genannt. Vielleicht könnten Sie dazu auch noch einmal etwas sagen. Dann habe ich auch noch eine Bitte an die Kliniker: Wie sind Ihre Erfahrungen mit den Nebenwirkungen, dem Nebenwirkungsmanagement in der Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den pU? – Herr Guderian.

Herr Dr. Guderian (Novartis): Zu der ersten Frage: Wann erwarten wir weitere Daten zum Gesamtüberleben? Zum einen liegen ja bereits Daten zum Gesamtüberleben vor, weil wir eben für die fast 44 Prozent der Patientinnen einen signifikanten Vorteil sehen. Weitere Analysen zum Gesamtüberleben werden eben dann ausgelöst, wenn die vorab spezifizierte Fallzahl erreicht ist, also die Ereigniszahlen, in diesem Fall die Todesfälle. Das wird bei 300 Todesfällen und bei 400 Todesfällen sein. Jetzt könnten wir natürlich schätzen anhand der Rate, wie diese Ereignisse hereinkommen, wann das der Fall sein wird. Das heißt, das ist eine reine Schätzung. Die 300 Todesfälle werden voraussichtlich Ende 2018 eintreten und die 400 Todesfälle werden voraussichtlich Ende 2019 eintreten. Zusätzlich befindet sich derzeit ein Protokoll-Amendment in der Genehmigung zu einem weiteren Datenschnitt nach 200 Todesfällen. Wann diese Ergebnisse vorliegen, hängt davon ab, wann die Behörden aller teilnehmenden Studienländer dieses Protokoll-Amendment genehmigen. Wenn diese Ergebnisse vorliegen, werden wir sie selbstverständlich vorlegen.

Zusätzlich zur MONALEESA-2-Studie laufen aktuell auch zwei weitere Phase-III-Studien, zu denen wir weitere Daten erwarten. Die eine ist die Kombination mit Fulvestrant in der ersten und zweiten endokrinen Therapielinie. Daten zum primären Endpunkt erwarten wir hierzu im Laufe dieses Jahres. Die zweite Phase-III-Studie, die aktuell läuft, untersucht ausschließlich prämenopausale Patientinnen; die Daten zu dieser Studie zum primären Endpunkt wurden kürzlich vorgestellt. Die Studie hat den

primären Endpunkt erreicht und sie wurde im Dezember letzten Jahres auf dem San-Antonio-Breast-Cancer-Symposium vorgestellt. – Das war Ihre Frage zum Gesamtüberleben.

Bei der zweiten Frage ging es um die Abbrüche unter Ribociclib. Häufigster Grund für den Abbruch in der Studie war tatsächlich der Progress. Hier sehen wir auch einen klaren Unterschied zwischen Placebo-Arm und Verum-Arm, nämlich dass 60 Prozent im Placebo-Arm aufgrund von Progression abgebrochen haben und 40 Prozent aufgrund von Progression im Ribociclib-Arm. Explizit wollen wir uns natürlich auch anschauen die Abbruchgründe aufgrund von Nebenwirkungen. Hier sehen wir, dass der häufigste Grund für die Beendigung der Therapie von Ribociclib aufgrund einer Nebenwirkung Leberwerterhöhungen waren. Das war bei 6 Prozent der Patientinnen der Fall. Dem liegen Transaminase-Erhöhungen zugrunde. Das waren bei 4,5 Prozent der Patientinnen ALT-Erhöhungen und/oder AST-Erhöhungen bei 2,7 Prozent der Patientinnen. Es gab auch Fälle von Leberwerterhöhungen, die als ein Hinweis auf eine Leberschädigung zu deuten sind dadurch, dass die Transaminase-Erhöpfung mit Bilirubin-Erhöhungen einherging – das trat bei vier Patientinnen auf –; in allen Fällen erholten sich die Patientinnen ohne weitere Therapiemaßnahmen nach Absetzen von Ribociclib. Dementsprechend sind auch in der Fachinformation jetzt dezidierte Maßnahmen empfohlen zur Überwachung zum Beispiel der Leberwerte, damit die behandelnden Experten diese Veränderungen in den Leberwerten gegebenenfalls frühzeitig erkennen können und frühzeitig Therapiemaßnahmen ergreifen können.

Dann gab es noch die dritte Frage zu den Nebenwirkungen, die ähnlich zu einer Chemotherapie sind. Sie hatten die Alopezie genannt; der Haarverlust tritt in der MONALEESA-2-Studie sowohl im Placebo-Arm als auch im Ribociclib-Arm auf. Das ist zum einen eine Nebenwirkung der Behandlung mit einem Aromatase-Inhibitor. Dies wird tatsächlich leicht verstärkt durch die Hinzunahme von Ribociclib. In der Abgrenzung zu einer zytotoxischen Chemotherapie muss man aus unserer Sicht jedoch Unterschiede feststellen. Es ist unter einer Chemotherapie, also gerade einer Taxan-haltigen Chemotherapie der Haarverlust, der mehr als 50 Prozent ausmacht oder eben, wo die Patientin sagt, dass sie ein Haarteil benötigt, deutlich höher. Es gibt Studien, wo das sehr, sehr große Ausmaße annimmt. Unter Ribociclib, aber dieser Anteil ist äußerst gering.

Wichtig ist an dieser Stelle, zu sagen, dass wir auch in den Symptomskalen der Lebensqualität hier bei Alopezie keinen Unterschied sehen und dass die Nebenwirkungen unter Ribociclib vorübergehend sind und sich zurückbilden lassen, was ich vorhin gerade für die Leberwerte schon erwähnt hatte und dass jetzt wiederum in Abgrenzung zur Chemotherapie dort eben auch bleibende Schädigungen zurückbleiben können, gerade wenn wir über eine Taxan-haltige Chemotherapie sprechen, wo es zu Schädigungen der Nerven kommen kann, also wo die Patientin dann ein ständiges Kribbeln in den Fingern und Füßen hat, also eine sogenannte periphere Neuropathie, die sich zu einem Großteil nicht mehr zurückbildet, wodurch die Patientin stark eingeschränkt in ihrem Alltag ist. Es kann dazu kommen, dass die Patientin ihre Bluse selber nicht mehr zuknöpfen kann. Das tritt häufig auf; Ende 2017 wurden Daten gezeigt, wo man gesehen hat, es tritt bei 60 Prozent der Patientinnen auf, die eine Chemotherapie erhalten hatten. Ein Drittel dieser Patientinnen, die eine Chemotherapie hatten, sagten, dass sie von dieser Nervenschädigung maßgeblich beeinträchtigt wurden; zusätzlich zu diesen körperlichen Beeinträchtigungen kommen eben auch noch psychische Beeinträchtigungen, das heißt in diesem Fall konkret Angststörungen und Depressionen. Das heißt immer, wenn wir über diesen Vergleich zwischen Ribociclib oder den CDK4/6-Inhibitoren in einer Chemotherapie sprechen, ist nur die Frage: Sind die Nebenwirkungen vorübergehend? Bilden sie sich zurück oder was kann zum Beispiel unter einer Chemotherapie wirklich dauerhaft zurückbleiben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Frau Brucker, Herr Wörmann, Frau Lüftner; dann Nachfrage von Frau Hahne von der Patientenvertretung auch zu diesem Komplex, nehme ich an. Okay. – Bitte schön, Frau Brucker.

Frau Dr. Brucker (DGS): Noch einmal ein Schritt kurz zurück: Erhalt Lebensqualität bei relativ symptomfreien Patientinnen ist für uns extrem wichtig, und wenn Sie jetzt gerade die Nebenwirkungen angesprochen haben, noch einmal darauf zurückkommend, dass die Lebensqualität eben trotz dieser Nebenwirkungen sich nicht verschlechtert unter der Hinzunahme von Ribociclib und die Frage, warum die Lebensqualität nicht nach Progress erfasst wurde, war etwas, was uns ja alle interessiert. Wir haben letzten Endes in einem großen Versorgungsnetzwerk außerhalb jetzt von dieser Studie in unserem PRAEGNANT-Netzwerk genau diese Frage gestellt: Was bedeutet ein Progress auf die Lebensqualität der Patientin? Da sind Patientinnen untersucht worden eben von Anbeginn der Therapie und über den Progress hinaus, und da kam tatsächlich heraus, dass der Progress eine Minimierung der Lebensqualität zur Folge hat.

Was die Nebenwirkungen angeht und die Abbruchrate, die häufigste Nebenwirkung, die Neutropenie, war eben nur zu einem ganz, ganz geringen Prozentsatz, unter 1 Prozent, der Grund, tatsächlich die Therapie abubrechen. Von daher ist diese Chemotherapie ähnlich dieser Neutropenie, die wir eben auch von der Chemotherapie kennen, kein Grund für den Abbruch dieser Therapie, im Gegenteil, unter einer Chemotherapie verschlimmert sich eher diese Neutropenie und unter den CDK4/6-Inhibitoren ist die Neutropenie eher am Anfang. Ganz wichtig ist, dass diese Neutropenie nicht zu einer Verzögerung des Einsatzes zum Beispiel einer Chemotherapie führt. Eben genau aus dem Grund, dass diese reversibel ist und nach ungefähr zwei Wochen wieder auf Normalniveau ist, so dass, selbst wenn ich einen Progress hätte, ich eine Chemotherapie einsetzen könnte, obwohl ich vielleicht vorher eine Neutropenie hatte, weil ein Chemotherapieeinsatz im Normalfall frühestens nach drei bis vier Wochen nach dem Progress überhaupt zum Einsatz kommt. Das heißt, diese Nebenwirkungen sind reversibel. Sie haben vorher auch noch Übelkeit, Erbrechen genannt. Das war auch kein Grund für einen Therapieabbruch und im Gegensatz zur Chemotherapie haben wir hier auch nicht die Notwendigkeit einer zusätzlichen Antiemese, einer Therapie, die wir bei einer Chemotherapie sozusagen automatisch verordnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Frau Lüftner, Herr Schmidt und Herr Wörmann auch noch einmal. Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch ein kurzer Punkt. Diese Patienten erhalten die CDK4/6-Inhibitoren zusätzlich zur antihormonellen Therapie. Das ist nicht freundlich. Das ist eine erhebliche Belastung, Frauen leiden sehr darunter, und dazu kommt noch die Aromatase und noch die Gelenks- und Myalgie-Problematik. Die zusätzlichen Nebenwirkungen sind fast alle Labornebenwirkungen. Insgesamt ist das gut verträglich, das merken wir deutlich; Neutropenie ist erfreulicherweise nicht klinisch relevant, Herr Schmidt hat darauf hingewiesen. Es ist absolut obligat, dass man die Patienten am Anfang überwacht, aber wir haben ja über andere Kinase-Inhibitoren hier schon diskutiert, Cabozantinib, Lenvatinib, wobei wir bei der Hälfte der Patientinnen in den ersten vier Wochen die Dosis reduzieren müssen, weil es nicht auszuhalten ist. Das ist eine andere Liga hier. Es ist durchgehend gut verträglich. Sie hatten am Anfang QT-Zeitverlängerung angesprochen, vielleicht sollte ich jetzt gerade dazu sagen: In der Inneren Medizin ist die Liste der Präparate, die QT-Zeitverlängerung verursachen, auf über 200 Medikamente inzwischen angewachsen. Das ist nicht selten, und das reicht von Antibiotika wie Ciprofloxacin bis zu Präparaten, die Sie hier kennen: Vemurafenib macht das zum Beispiel, also Präparate, die mit beträchtlichem Zusatznutzen hier bewertet worden sind. Solche Verlängerun-

gen machen auch Methadon und Kokain. Also gucken wir an, macht das keine kardialen Komplikationen bei diesen Patientinnen, sodass überwacht werden muss, aber es ist wirklich nichts, was uns den Blutdruck hochtreibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Kokain brauchen wir zwei nicht, wir sind auch so noch wach. – Frau Lüftner, Herr Schmidt, dann habe ich die Patientenvertretung, Frau Hahne, dann Frau Bickel, dazu eine Nachfrage, dann Herr Vervölgyi. Dann sind wir wieder in der Liste und dann müssen wir irgendwann auch zum finalen Showdown kommen.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich habe es gerade einmal so in meinem Kopf überschlagen. Ich habe derzeit in der Abteilung 50 bis 60 Patientinnen unter CDK4/6-Inhibitoren. Ich würde sagen, die Hälfte davon arbeiten. Die Prämenopausalen alle, von den anderen zumindest die Hälfte wiederum, zumindest nach dem Hamburger Modell. Ich bin also bevorzugt damit beschäftigt, irgendwie in den Arbeitsprozess die Kontrollen einzubauen.

Zum Zweiten. Von diesen 50 bis 60, wie viele Perücken habe ich rezeptiert? – Eine von einer Patientin, die sehr im öffentlichen Leben eingebunden ist, und die gesagt hat, wenn sie bei irgendeiner Gala ist, dann will sie nicht angesprochen werden, dass die Haare dünner geworden sind. Sie werden dünner, aber da ist keine Rezeptierung von Perücken üblicherweise notwendig, auch nicht bei ihr. Das Dritte, was Herr Guderian angeführt hat, Transaminase-Erhöhungen sehen wir, ja, da kann man dann nichts machen, muss man herausnehmen und jetzt, mit Verlaub, ein kleiner zynischer Seitenhieb, da kann man dann auf Palbociclib gehen, weil das bei den Patientinnen dann funktioniert. Deswegen sind auch beide Substanzen so wichtig, mit Verlaub.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO): Ich wollte das noch einmal unterstützen. In der täglichen Praxis – wir haben auch sehr viele Patienten mittlerweile unter CDK4/6-Inhibitoren eingestellt, wobei ich eingrenzend sagen muss, das ist jetzt meine persönliche Erfahrung, die sich auf Palbociclib bezieht –, wenn man sich die Studien andererseits anschaut, die Nebenwirkungsprofile, scheint das ja sehr vergleichbar zu sein. Aus der Praxis kann ich ganz klar sagen, dass wir es aus subjektiven Verträglichkeitsgründen bei noch keiner Patientin hatten, die Therapie absetzen zu müssen. Es ist ähnlich verträglich wie eine endokrine Therapie. Vielleicht noch ein Wort zu der immer einmal wieder diskutierten Frage, dass die Neutropenie unter Palbociclib oder Ribociclib aussieht wie unter Chemotherapie: Das ist nur eine sehr vordergründige Betrachtung. Es gibt gute Untersuchungen mittlerweile, die klar zeigen, dass der Mechanismus ein ganz und gar anderer ist. CDK4/6-Inhibitoren machen einen reversiblen Zellzyklusarrest; das ist definitiv nicht zu vergleichen mit der irreversiblen DNA-Schädigung und Apoptose unter einer Chemotherapie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Hahne, Frau Bickel, Herr Marx, Herr Vervölgyi.

Frau Hahne: Ich würde gerne noch hören, ob es einen Unterschied gab bei der Notwendigkeit von stationärer Behandlung in den beiden Armen, und ich würde gerne hören, ob es bei Progress dann betrachtet wurde, wo der Progress war, ob dann zum Beispiel reine Knochenmetastasen ZNS-Metastasen gebildet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO): Frau Hahne, sehr berechtigte Frage: Was passiert nach Progress? Da muss ich ganz ehrlich sagen, es ist leider auch hier so, dass doch immer wieder Patienten auch unter dieser Therapie progredient werden, wenn auch später progredient werden; aber ein unterschiedliches Muster der Progredienz haben wir in praxi nicht gesehen, und ich habe dies auch aus den Studien nicht erinnerlich. Die Verträglichkeit, wie ich schon sagte, ist im Großen und Ganzen sehr gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bickel, dann Herr Marx, Herr Vervölgyi, Frau Müller.

Frau Bickel: Dann habe ich von allen Klinikern gehört, dass die Verträglichkeit im Allgemeinen sehr gut ist; dennoch kann ich mir die Zahlen jetzt nicht erklären. Also, warum brechen denn knapp 20 Prozent unter Ribociclib die Therapie ab, versus 3,9 Prozent im Letrozol-Arm? Das kann ich mir jetzt nicht erklären, wo da die Unterschiede zwischen der klinischen Erfahrung und jetzt in dieser Studie zustande kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO): Also, ein möglicher Unterschied könnte auch wie folgt zustande kommen: Ich habe auch Patienten erlebt, die gesagt haben, nein, ich brauche irgendwie mit öffentlichen Verkehrsmitteln mehr als eine Stunde in die Mensa der Uni, das will ich mir jetzt nicht mehr antun, bitte schreiben Sie mir nur den Aromatasehemmer auf, da muss ich nur alle drei Monate letzten Endes kommen. Das ist in Einzelfällen sicherlich ein reales Motiv für Patientinnen, wie ich sagte, und man muss auch sagen, gelegentlich, wenn auch aus meiner Erfahrung deutlich unter 10 Prozent, ist es so, dass wir die Dosis reduzieren müssen, und weiter reduzieren müssen; trotzdem muss die Zyklusdauer immer wieder verlängert werden, und dann kommt man gelegentlich schon einmal in Absprache mit der Patientin dahin, dass man sagt, okay, dann beenden wir den CDK4/6-Inhibitor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Guderian.

Herr Dr. Guderian (Novartis): Ich würde ganz kurz, bevor ich Ihre Frage beantworte, die Frage zur Hospitalisierung beantworten. Das war ja die Frage: Gibt es Unterschiede in der Hospitalisierung zwischen dem Behandlungs-Arm in der Studie? Wir sehen keine Unterschiede in den Hospitalisierungen zwischen den Behandlungs-Armen in der Studie, weder in der Häufigkeit noch in der Dauer der Hospitalisierungen.

Ich greife gerne auch noch einmal die Frage auf, wie kommt dieser Unterschied zustande, dass wir hier in der MONALEESA-2-Studie Therapieabbrüche im Ribociclib-Arm bei 16,8 Prozent der Patientinnen haben, im Vergleich zu 3,9 Prozent der Patientinnen im Placebo-Arm. Das war in einer randomisierten kontrollierten klinischen Studie; das heißt, das Studienprotokoll hat sehr rigide Vorgaben gemacht, wann die Therapie abgebrochen werden muss. Im Praxisalltag, in der klinischen Routine, hat der behandelnde Arzt sozusagen jede Freiheit, entsprechend seiner Heilkunst zu verfahren. Das ist das, was Herr Professor Schmidt gerade angesprochen hat, zum Beispiel die Dosis länger auszusetzen, um bestimmte Nebenwirkungen sich erholen zu lassen, das war im Studienprotokoll nur sehr bedingt erlaubt. Also, da musste nach einer ganz bestimmten Zeit dann abgebrochen werden und die Patientin war aus der Studie heraus. Das würde im klinischen Alltag so sicherlich nicht stattfinden, sodass es da Diskrepanzen gibt zwischen dem, was man an Zahlen sieht und jetzt an klinischer Erfahrung im Praxisalltag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Marx, Herrn Vervölgyi, Frau Müller und Herrn Jantschak.

Herr Marx: Ich habe eine Frage zu dem, was die Frau Hahne schon gefragt hat, noch einmal konkretisiert. Ich würde gerne wissen: In welchem Ausmaß haben in der Studie die CTCAE Grad 3 und 4 unerwünschten Ereignisse zu Hospitalisierungen geführt? Meine andere Frage bezieht sich auf die Hämatotoxizität von Ribociclib: In welchem Ausmaß wurde in der Studie G-CSF eingesetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Guderian.

Herr Dr. Guderian (Novartis): Zu der ersten Frage. Wir haben die Daten zur Hospitalisierung generell, und wenn eine Patientin hospitalisiert ist, wird das als schweres unerwünschtes Ereignis bewertet, das heißt, diese Ereignisse sind dort enthalten; da sehen wir keine Unterschiede.

Zu G-CSF: G-CSF war erlaubt in der Studie. Das lag bei circa 15 Prozent. Die genauen Zahlen müsste ich tatsächlich nachgucken; das heißt, es war leicht erhöht im Vergleich zum Letrozol-Arm sowie dazu, ob es tatsächlich im klinischen Alltag außerhalb der Studie verwendet wird. Jetzt, wo mehr Erfahrungen mit der Substanz vorliegen, können sicherlich die Experten mehr dazu sagen. Meines Wissens gibt es inzwischen Daten, dass die G-CSF-Anwendung unter einem CDK4/6-Inhibitor nicht sehr sinnvoll ist, um es gelinde zu sagen, da möchte ich mich nicht zu weit aus dem Fenster lehnen.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO): Vielleicht direkt zu dieser Frage. Man muss klar sagen, dass es keine Indikation gibt, jetzt interventionell bei einer Neutropenie G-CSF zu geben. Ich persönlich muss sagen, wir haben bei CDK4/6-Inhibitoren noch nie auch nur an G-CSF gedacht. Die einzige Indikation ist eine febrile Neutropenie, das habe ich zum Glück noch nicht erlebt. Wenn man sich die Studien anschaut, es sind 1, 1,5 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir halten G-CSF weder prophylaktisch noch interventionell für indiziert bei CDK4/6-Inhibitoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi, Frau Müller und Herrn Jantschak.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage an den Hersteller zu den Nebenwirkungen: Sie haben Daten nachgereicht zu Nebenwirkungen und zu unerwünschten Ereignissen. Wenn man sich das Dossier anschaut und Ihre Ableitung des Zusatznutzens, dann ist ja schon auffällig, dass alle Nachteile von Ribociclib nicht zu einer Herabstufung des Zusatznutzens führen, während der einzige Vorteil, der sich gezeigt hat bei den unerwünschten Ereignissen, weil in der SOC Skelettmuskulatur Bindegewebs- und Knochenerkrankungen sich ein Vorteil gezeigt hat, worauf Sie einen als solchen tatsächlich abgeleitet haben. In den nachgereichten Unterlagen zu den SOC, zu schweren und SUE, zeigt sich ein Nachteil genau für diese SOC bei den schweren unerwünschten Ereignissen mit einem Hazard Ratio von 4, was auch statistisch signifikant ist. Würden Sie da jetzt trotzdem einen geringeren Nutzen ableiten für diesen Endpunkt? Das ist die eine Frage.

Ein anderes Beispiel war auch von Ihnen in der Stellungnahme der relevante Endpunkt Infektion, also auch die SOC wiederum, wo Sie im Dossier gesagt haben, der Nachteil, der sich da zeigt, ist zwar

signifikant, aber geringfügig, weil es halt alle unerwünschten Ereignisse betrifft. Grenzt man das auf die schweren unerwünschten Ereignisse ein, hat man ein Hazard Ratio von 2,7, also auch einen deutlichen Nachteil von Ribociclib. Könnten Sie da noch etwas dazu sagen, weil es auch schwierig ist, das in den Kontext zu bringen, wenn man die Daten zu den Preferred Terms nicht hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stemmer bitte.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Ich wollte klarstellen, dass wir zum einen für die Nebenwirkungen nirgendwo einen Zusatznutzen abgeleitet haben. Wir haben nur gesagt, dass wir eine Herabstufung des Zusatznutzens als nicht gerechtfertigt einstufen, weil eben die Nebenwirkungen zwar bedeutsam sind, das stellen wir nicht in Abrede, aber eben aus den genannten Gründen und den diskutierten Gründen eben nicht zu einer signifikanten Beeinträchtigung der Patienten führen. Zum anderen die nachträglich ausgewerteten Daten auch bei Infektionen: Wir haben ja die Infektionen in Übereinstimmung mit dem Bericht der EMA eben als geringfügig eingestuft. Die EMA schreibt zu den Infektionen, dass grundsätzlich vergleichbar mit einer geringfügig höheren Anzahl von viralen Infektionen im Ribociclib-Arm. Wir haben uns auch näher angeschaut, was für Infektionen das sind. Das sind eben Infektionen des Nasen- und Rachenraums, das sind grippale Infekte oder Harnwegsinfekte und haben deswegen aufgrund dieser Betrachtung und angesichts der Schwere der Erkrankung des therapeutischen Bedarfs gesagt, dass wir eine bedeutsame Regelung schon sehen, aber eine Herabstufung des Zusatznutzens nicht gerechtfertigt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Nur eine kurze Klarstellung. Ich sehe gerade in Ihrem Dossier, dass Sie in der 207, der SOC Skelettmuskulaturerkrankung einen geringeren Schaden mit dem Ausmaß „gering“ ableiten. Also, das, was Sie gerade gesagt haben, ist nicht so ganz korrekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stemmer.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Das ist richtig, was da steht. Ich meine, wenn wir die Gesamtbetrachtung haben, dass die Nebenwirkungen keinen Zusatznutzen ableiten, sondern das dadurch relativiert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt gehen wir weiter zu Frau Müller und Herrn Jantschak.

Frau Dr. Müller: Ich hätte auch noch einmal eine kurze Nachfrage zu der Safety, und zwar wurde ja eben angeführt, dass sozusagen gewisse Nachteile bei den schweren UEs ganz überwiegend auf temporäre Laborwertprobleme zurückzuführen sind, Neutropenien, Hämatotoxizität usw. Jetzt ist meine Frage: Es zeigt sich aber auch bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen ein Nachteil. Der ist zwar nicht ganz so groß mit einer Hazard Ratio von 1,65, aber ebenfalls ist dort ein deutlicher Nachteil. Nun sind ja die Kriterien so für die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, dass die eigentlich auf rein von jetzt asymptomatischen Laborwertveränderungen eigentlich nicht zu einer Kategorisierung als schwerwiegend führen könnten. Also, ich meine, dazu muss es tödlich sein, lebensbedrohlich sein, stationäre Behandlung erforderlich machen oder verlängern und/oder zu einer Hospitalisierung überhaupt führen. Also, das ist ja das wichtigste Kriterium, nach meiner Kenntnis auch das häufigste. Nun hatten Sie gesagt, da gibt es keine Unterschiede. Meine Frage: Warum zeigt sich trotzdem auch bei den SUEs ein Nachteil? Das ist mir nicht ganz plausibel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Guderian bitte.

Herr Dr. Guderian (Novartis): Neben den von Ihnen aufgeführten Kriterien, die zu einer Einstufung als schweres unerwünschtes Ereignis führen, kommt hier in der Studie ein weiterer Faktor hinzu. Das ist die Einschätzung des Prüfarztes.

Frau Dr. Müller: Ich hatte die schwerwiegenden, die SUEs, gemeint eben, nicht die schweren unerwünschten Ereignisse, also den Unterschied, da, wo die Kriterien eben festgelegt sind. Das war bei Ihnen anders.

Herr Dr. Guderian (Novartis): Meinen Sie die Grad 3/4-Ereignisse?

Frau Dr. Müller: Nein, nicht die schweren, sondern die schwerwiegenden, also die SAEs, Serious Adverse Events, also nicht die nach GCP kategorisierten, sondern die, die dann auch entsprechend meldepflichtig sind.

Herr Dr. Guderian (Novartis): Genau. Über die spreche ich. Das sind per Prüfplan fünf Kriterien, von denen Sie, wenn ich jetzt richtig mitgezählt habe, vier aufgezählt haben, und das fünfte Kriterium ist die Einschätzung des Prüfarztes. Das heißt, wenn der Prüfarzt sagt, auch wenn die anderen vier Kriterien nicht zutreffend waren, das ist medizinisch bedeutsam, und weiterhin sagt er muss da jetzt aktiv werden, dann wird das auch dementsprechend kategorisiert. Da gehe ich jetzt davon aus, das liegt daran, dass eben, wie wir es gerade eben schon diskutiert hatten, einen Unterschied haben zwischen dem Erfahrungsschatz, der am Anfang zum Beispiel in der klinischen Studie herrschte, dass eben dann auch G-CSF eingesetzt wurde, obwohl man es in der Routine nicht mehr machen würde. Die genauen Zahlen zum G-CSF-Einsatz habe ich übrigens gerade nachgeguckt, das sind 7,8 Prozent im Ribociclib-Arm und 0,3 Prozent im Letrozol-allein-Arm. Daher gehen wir davon aus, dass es auf diese Einschätzung des Prüfarztes zurückzuführen ist, weil wir eben in der Hospitalisierung und in den Todesfällen jetzt keine Unterschiede zuungunsten von Ribociclib sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay Frau Müller? – Dann Herr Jantschak und anschließend Herr Wörmann.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Vervölgyi zum Endpunkt „Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie“. Der Endpunkt wurde ja bei Palbociclib in den Tragenden Gründen doch intensiv diskutiert, und eine wichtige Kritik war, dass der pU damals die Todesfälle nicht mit einberechnet hat und dass die Daten zu den nachfolgenden Chemotherapien nicht valide waren. Mit welchen Daten hat hier der pU den Endpunkt unterfüttert?

Herr Dr. Vervölgyi: Also, im Dossier liegen Daten vor, einerseits zu dem Anteil der zensierten, zum Anteil der verstorbenen Patienten, die sind eingegangen in die Analyse. Im Dossier liegen meines Erachtens auch Daten zu den Folgetherapien vor. War das Ihre Frage?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur ganz kurz zu den SUEs. Wir nehmen es immer ganz ernst mit den SUEs. Aber der Punkt ist in der Studie, dass der Arzt ankreuzen muss, ob das eine SUE ist. Also, wenn die erste Patientin, meine Patientin in der Ribociclib-Studie, nach zwei Wochen 1.500 Leukos gehabt hätte, dann hätte ich SUE angekreuzt, bei der fünften Patientin nicht mehr; weil ich mir Sorgen gemacht hätte, dass es so ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Da muss ich noch einmal nachhaken. Ich bin jetzt auch schon lange im Geschäft, was klinische Studien betrifft. Diese Operationalisierung mit einem Extrakreuz bei SUEs ist mir völlig neu. Also, es gibt eine ICH-Definition von Serious Adverse Events, und die beinhaltet genau die vier Kriterien von Frau Müller. Da muss man auch noch einmal ins Protokoll gucken; aber es ist mir völlig neu, dass Unternehmer eine eigene Definition von SUEs mit ins Protokoll aufnehmen können. Bei schweren UEs ist das völlig klar, aber bei Serious Event, diese meldepflichtigen UEs, die eigentlich normalerweise völlig unabhängig von irgendwelchen subjektiven Qualitäten laufen sollen, nur diese objektiven Kriterien halt beinhalten. Ich muss noch einmal nachgucken, aber es ist mir relativ neu, dass Serious Adverse Event jetzt noch frei wählbare Kriterien mit aufführt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir melden das auch bei nichtkommerziellen Studien, solche SUEs, und das muss der Prüfarzt ankreuzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das gibt es natürlich, das ist richtig, die sind auch fest. Aber die Frage, ob etwas als lebensbedrohlich eingeschätzt wird, was ja eine der Kriterien ist, das ist natürlich eine Sache, die möglicherweise dann anders eingeschätzt wird; so hatte ich Sie jetzt verstanden. Also, dass praktisch die Prüfarztbewertung sich natürlich nicht auf die Hospitalisierung bezieht, weil das ist nicht verhandelbar, und der Tod, der ist entweder da oder nicht, sondern –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ehrlich?

Frau Dr. Müller: Na ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich frage nur, ist das evidenzbasiert?

Frau Dr. Müller: Lebensbedrohlichkeit, so hatte ich Sie jetzt verstanden. Ich weiß nicht, ob ich Sie da falsch verstanden habe, das ist sozusagen das, was ein weiches Kriterium ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner. Der Tod ist entweder da oder nicht. Bestätigen Sie das zunächst einmal?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Also, ich verstehe das total. Man hat eine Patientin mit Transaminasen von 200, die sind mutmaßlich therapieassoziiert und ich weiß nicht, wohin der Weg geht, dann kreuze ich Serious an. Und dann gibt es den Doktor, der nicht da entspannt ist, weil er nur zehn Jahre Berufserfahrung hat und die Patientin gleich da lässt, und dann komme ich daher und sage: Kommen Sie morgen oder übermorgen wieder, wir kontrollieren. Das ist wirklich Ermessen, im Zweifelsfall immer im Sinne des Patienten und der Kontrollbedürftigkeit und der Sicherheit, das kann ich total verstehen, das ist klinisch täglich der Fall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mayer, okay? Nehmen wir zur Kenntnis. – Ich habe das jetzt so verstanden, dass es hier keine fünfte Kategorie gegeben hat, sondern dass die vier Kategorien durch subjektive Elemente, außer bei dem Tod, der entweder kommt oder da ist, oder nicht da ist bzw. bei der Hospitalisierung, dann gewissen Subjektivierungen unterliegen. Der eine ist tiefenentspannt und sagt Ja, nehmen wir hin, und der andere ist weniger tiefenentspannt, und sagt Oh, jetzt müssen wir sofort etwas machen.– Herr Wörmann, jetzt erklären Sie das einmal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Also, ich bin in vielen Punkten auch tiefenentspannt, aber nicht hier bei einem neuen Präparat. Wir müssen innerhalb von 24 Stunden entscheiden, wie gravierend wir das finden. Dann kriegen alle Teilnehmer ein Fax und werden darüber informiert. Also neige ich eher dazu, bei einem neuen Präparat großzügig ein Kreuz zu setzen und alle zu informieren, dass ich das potenziell für gravierend halte, zum Beispiel für lebensbedrohlich, auch wenn dann nach drei Tagen, wenn die Zeit schon abgelaufen ist, die Leukozyten sich wieder erholt haben. Das ist keine neue Kategorie, auch nichts Neues, was wir vorher nicht kannten, aber das ist das, was Ärzte in diesen Prüfungen machen müssen. Da gibt es einen gewissen Spielraum, das ist so, wie lebensbedrohlich sich das ansieht oder als wie gravierend ich das ansehe. Wenn Sie es genau wissen müssten, dann müsste man noch einmal die Kategorien aufschlüsseln. Aber das ist in den Studien nicht neu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Mayer, dann Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Mayer: Das war genau der Unterschied, was Herr Professor Hecken gerade gemeint hat, es gibt dann eben doch nicht diese separate fünfte Kategorie, sondern das Kriterium Lebensbedrohlichkeit wurde dahingehend mit diesem einen Kreuz ausgelegt. Darum geht es eben. Dieses Kreuz gibt es immer schon, und es wird hier auch immer schon als relevantes Kriterium zur Bewertung herangezogen und da wir ja immer Studienmedikamente haben, nämlich die neuen innovativen, spielt das dann trotzdem immer eine Rolle, wie im Rahmen der Studie die Einschätzung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Jetzt habe ich Frau Müller. – Ja, ja, ich will diese filigrane Diskussion beenden. Herr Vervölgyi noch und dann kurzes Statement. Herr Holler, Sie können sich schon vorbereiten, so mental. Und dann bitte: Der Tod ist da oder ist nicht da, das möchte ich dann am Ende auch hören mit einem Sätzchen noch. – Okay, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Also, wir haben es eben schon leicht diskutiert, wir haben gesagt, in diesem Fall ist es wahrscheinlich das Kriterium „lebensbedrohlich“. Ich kenne es eigentlich so, dass das mit Abstand häufigste Kriterium, was zu einer Einordnung als schwerwiegend führt, tatsächlich die Hospitalisierung oder die Verlängerung mit ungefähr 80 Prozent ist. Insofern ist es etwas überraschend, dass es hier ein bisschen anders zu sein scheint. Bei einer Hospitalisierung sind ja keine Unterschiede. Sie hatten das bereits so betont, dass es bei der Hospitalisierung keine Nachteile gab, auf die Frage von der Patientenvertretung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Vervölgyi: Ich sehe noch keine Klarstellung zu diesem Punkt. Also, dieser Punkt „lebensbedrohlich“ unterliegt natürlich irgendwie einer gewissen Subjektivität. Der ist in ICH-2 noch genauer erläutert. Das heißt, bei Patienten muss zum Zeitpunkt des Ereignisses das Risiko bestehen, dass sie den Tod erleiden. Das ist also schon etwas eingeschränkt, was die Subjektivität angeht. Darüber hinaus möchte ich noch darauf hinweisen, dass wir hier eine verblindete Studiensituation haben; das heißt, dass man natürlich, auch wenn man strenger ist, vielleicht bei einem neuen Medikament, das hier in der verblindeten Studiensituation ist, natürlich ein bisschen relativiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Dr. Faber.

Frau Dr. Faber: Nur noch eine ganz kleine Anmerkung noch am Ende der Diskussion, und zwar mit der Adresse an Herrn Professor Schmidt, mit der Bitte, dass Sie bei Ihren Aussagen vielleicht einmal das Wort „Patientinnen“ benutzen könnten in dieser Indikationsgruppe, wie es ja erfreulicherweise die allermeisten hier getan haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wir machen das im Protokoll.

Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO): Direkt dazu. Ich nehme das zur Kenntnis, entschuldige mich bei allen Anwesenden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das brauchen Sie gar nicht zu entschuldigen, das ist ein Lapsus, den wir selbstverständlich in Zeiten korrekter Sprache nicht brauchen. Aber wenn Sie von Patienten gesprochen haben, haben Sie hier Patientinnen gemeint. Wir werden das auch im Protokoll auch entsprechend berücksichtigen. Es ist ja keine stilbildende Veränderung, dass man immer in Patientinnen umstellt und dann ist es gut. – Jetzt hoffe ich, hier nicht möglicherweise die ganz kleine Gruppe der Männer zu treffen, die hier aber nicht dabei sind. Da kann das ja auch vorkommen, wenn auch ganz, ganz selten, aber die waren dann eben nicht mehr in der Studienpopulation. Ich sage das nur, weil wir die Schönheit der deutschen Sprache pflegen. Wir denken damit an die 1,2 Prozent, die eben auch als Männer diese Krankheit erleiden können. Aber es bleibt beim stillen Gedenken. – So. Was haben wir jetzt? – Keinen mehr. – Herr Holler. Kurz, knackig.

Herr Dr. Holler (Novartis): Von meiner Seite aus können Sie sich darauf verlassen. – Vielen herzlichen Dank erst einmal für die Diskussion. Drei Punkte von meiner Seite. Also zu Ihrer ganz konkreten Frage: Ja, der Tod ist da oder nicht und ist auf jeden Fall patientenrelevant. Ich denke, das kann man festhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, unstreitig.

Herr Dr. Holler (Novartis): Unstreitig. – Vor diesem Hintergrund denken wir, dass wir mit den – ich glaube, das wurde als „interessant“ bezeichnet – Ergebnissen zu der Subgruppe durchaus einen wichtigen Beitrag hier leisten können, die statistisch signifikant und Überlebensvorteil zeigt. Klinische Relevanz, wie gesagt, muss an anderer Stelle beurteilt werden. Abschließend denke ich zum Thema Nebenwirkungen: Ich hoffe, es ist klar geworden, dass wir die Nebenwirkungen von Ribociclib sehr ernst nehmen, keine Frage, aber auch, dass sie reversibel sind. Ich glaube, das ist noch einmal ein wichtiger Punkt, nämlich der Unterschied zu den Nebenwirkungen der Chemotherapie, die in der Regel doch eher konstante Schädigungen hinterlassen, sodass wir denken, dass wir auch da einen wirklichen Unterschied haben, den es zu machen gilt. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie uns doch jetzt hier ausführlich noch einmal Rede und Antwort gestanden haben. Es zeigt, dass wir uns auch sehr intensiv mit dieser neuen Wirkstoffklasse jetzt hier beschäftigen. Ich halte nur noch einmal Folgendes fest, weil das jetzt zwischendrin beantwortet wurde: Bisher haben wir einen nächsten Zwischenschnitt bei 300 Todesfällen. Sie haben aber im Moment die Abfrage laufen, bei 200; die 300 werden Ende dieses Jahres, also Ende 2018 erwartet, sodass man einfach noch ein paar Monate hinzurechnen muss, bis das dann einmal sauber aufgearbeitet ist, die 400 Ende 2019, und sobald Sie irgendeinen Rücklauf haben, ob diese 200er noch einmal durchläuft, werden Sie uns dann entsprechend informieren.

Dann können wir an der Stelle diese Anhörung beenden. Danke schön, dass Sie da waren. Wir bleiben jetzt noch zwei Minuten hier, bevor wir in die Mittagspause gehen, weil wir uns noch über eine Frage unterhalten müssen. Danke schön. – Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12.25 Uhr