

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Palbociclib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. Februar 2019
von 10:00 Uhr bis 11:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Dahlems
Herr Eheberg

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

Frau Shekarriz
Herr Dr. Stoffregen

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann
Herr Fortmann

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

Frau Dr. Kreuzeder
Herr Dr. Stemmer

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

Frau Böhme
Frau Dr. Glastetter
Herr Leverkus
Herr Dr. Nossek

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

Frau Dr. Julian
Frau Dr. Lübker

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

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

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

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V.:**

Frau Prof. Dr. Brucker

Angemeldeter Teilnehmer der **Kommission Mamma der AGO**:

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen, meine sehr verehrten Damen und Herren, zum erneuten Stellungnahmeverfahren Palbociclib. Wir erinnern uns ja: Wir hatten am 18. Mai 2017 das erste Verfahren abgeschlossen, und wir hatten den seinerzeitigen Beschluss befristet, um eben weitere Ergebnisse aus der PALOMA-3-Studie in die Bewertung einbeziehen zu können. Die Frist ist abgelaufen. Wir haben jetzt weitere Daten. Basis des jetzigen Stellungnahmeverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 20. Dezember 2018, die Ihnen bekannt ist. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellung genommen zum einen Pfizer Pharma GmbH als der in Rede stehende pharmazeutische Unternehmer, zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Senologie, des Weiteren Eisai, Lilly, Medac, Novartis, Roche und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss jetzt zunächst für das Protokoll die Anwesenheit feststellen und weise der guten Ordnung halber erneut und immer wieder darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen, dass Sie deshalb bitte Mikrophon benutzen und Ihren Namen nennen, bevor Sie das Wort ergreifen.

Für die Firma Pfizer müssten Herr Leverkus, Herr Dr. Nossek, Frau Dr. Glastetter und Frau Böhme da sein – ja –, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Dr. Spehn – ja –, dann Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie – ja – sowie Frau Professor Dr. Brucker für die Deutsche Gesellschaft für Senologie – jawohl. Dann müssten für Eisai Frau Dahlems sowie Herr Eheberg da sein – ja –, Herr Professor Dr. Schmidt für die Kommission Mamma der AGO – jawohl –, Frau Shekarriz und Herr Dr. Stoffregen für Lilly – ja –, Herr Dr. Erdmann und Herr Fortmann für Medac – ja –, Frau Dr. Kreuzeder sowie Herr Dr. Stemmer für Novartis – ja –, Frau Dr. Julian und Frau Dr. Lübker für Roche – ja – und die Herren Dr. Rasch und Dr. Werner für den vfa; sie sitzen heute mal in der zweiten Reihe. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Somit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung und zum vorgelegten Dossier vorzutragen. Mich würde auf alle Fälle die Fragestellung interessieren, bezogen auf die Bewertung des IQWiG, das ja zu der Feststellung kam, die Daten zum Gesamtüberleben seien potenziell hochverzerrt sowie die Subgruppenanalysen zum OS und zu anderen Endpunkten nicht ausreichend und sicher interpretierbar, wie die Praktiker insbesondere die Aussagekraft der OS-Daten sowie der Subgruppenanalysen vor dem Hintergrund der fehlenden Nachbeobachtung und der nachträglichen Änderung des zur finalen Analyse erforderlichen Ereignisanteils beurteilen.

Außerdem interessiert mich die spannende Frage, die wir durch die zwei Gruppen zwar adressiert haben, aber die ja doch im Raume steht: Kann eine Unterteilung nach Menopausenstatus aus medizinischer Sicht notwendig sein oder ist sie sogar notwendig, und können möglicherweise Ergebnisse übertragen werden? Dann würde mich interessieren, wie die Erfahrungen in punkto Nebenwirkungsmanagement hier bei diesem Wirkstoff sind. Da sieht man ja statistisch einige Dinge, die sich vielleicht in der Versorgungsrealität nicht in dieser Form zeigen. Das sind aber nur zwei, drei Fragestellungen, die auf alle Fälle diskutiert werden müssten. – Wer führt für den pharmazeutischen Unternehmer ein? – Herr Leverkus, bitte schön.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Zunächst stelle ich kurz meine Kollegen vor. Ganz links sehen Sie Frau Dr. Glastetter; sie ist in der Abteilung Medizin und leitet den Bereich Brustkrebs. Rechts von ihr sitzt Herr Dr. Nossek; er ist im Team von Dr. Glastetter für Palbociclib zuständig. Zu meiner Rechten sehen Sie Frau Böhme; sie ist in meinem Team für das Palbociclib-Dossier zuständig. Mein Name ist Friedhelm Leverkus, und ich bin für die Nutzenbewertung bei Pfizer zuständig.

Die einleitenden Worte möchte ich, Ihr Einverständnis vorausgesetzt, aufteilen. Ich werde zunächst einmal einen generellen Überblick über die folgenden Kernpunkte geben: Wichtige Neuerungen gegenüber der Erstbewertung, Stellenwert der klinischen Studie PALOMA-3 im Rahmen der Nutzenbewertung und Ableitung des Zusatznutzens. Frau Dr. Glastetter wird anschließend auf die medizinischen Aspekte eingehen.

Die wichtigsten Neuerungen: Pfizer hat Ende September 2018 das Dossier zu Palbociclib für das Anwendungsgebiet B, also endokrin vorbehandelte postmenopausale sowie prämenopausale Frauen fristgemäß beim G-BA neu eingereicht. Grund für die Befristung des ersten Beschlusses war die damals noch unreife Datenlage zum Gesamtüberleben. Nun liegen diese reifen und belastbaren Daten zum Gesamtüberleben aus der Studie PALOMA-3 vor. Die wichtigste Neuerung in diesem Verfahren ist, dass nun statistisch signifikante und patientenrelevante Daten zum Gesamtüberleben für die Teilpopulation der postmenopausalen Frauen vorliegen. Für diese Patientenpopulation konnte unter Palbociclib plus Fulvestrant eine statistisch signifikante Verlängerung im Gesamtüberleben nachgewiesen werden. Diese Verlängerung beträgt mit 7,7 Monaten mehr als ein halbes Jahr.

Punkt zwei, der Stellenwert von PALOMA-3: Die hochwertige klinische Studie PALOMA-3 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens im Anwendungsgebiet geeignet. Deren Bedeutung hat der G-BA beim ersten Verfahren auch Rechnung getragen. Uns hat überrascht, dass dessen ungeachtet das IQWiG trotzdem ausschließlich die Ergebnisse der Gesamtpopulation und nicht die der Teilpopulationen dargestellt und bewertet hat. Pfizer hat in seinem Dossier den Zusatznutzen gemäß den Vorgaben des G-BA abgeleitet, der das Anwendungsgebiet in zwei Fragestellungen gemäß Menopausenstatus unterteilt. Bei postmenopausalen Patientinnen zeigen sich deutliche und für die Patientinnen relevante Vorteile in den Endpunkten Gesamtüberleben, Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie, progressionsfreies Überleben sowie in der Schmerzsymptomatik. In der Patientengruppe der prämenopausalen Patientinnen zeigen sich Vorteile in der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie und im progressionsfreien Überleben.

In der Gesamtschau sieht Pfizer daher für beide Teilpopulationen einen Zusatznutzen von Palbociclib plus Fulvestrant gegenüber Fulvestrant und Placebo. – Zunächst vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Für die weiteren Ausführungen würde ich gern an Frau Dr. Glastetter übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Frau Dr. Glastetter.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Nach dem ersten Nutzenbewertungsverfahren von Palbociclib gab es noch offene Fragen in Bezug auf die Interpretation der PALOMA-3-Daten. Im Fokus standen dabei insbesondere zwei Aspekte. Erstens: Wird sich der erhebliche PFS-Vorteil auch in einen Überlebensvorteil übersetzen? Zweitens: Bestätigt sich das Sicherheitsprofil der Substanz in der klinischen Praxis?

Durch die nun vorliegenden Ergebnisse der PALOMA-3-Studie und die umfassenden Erfahrungen aus der Behandlungsrealität können diese Fragen beantwortet und Unsicherheiten ausgeräumt werden. Die Ergebnisse der Studie belegen für postmenopausale Patientinnen mit Hormonrezeptorpositivem HER2-negativem metastasiertem Brustkrebs unter der Behandlung mit Palbociclib einen

statistisch signifikanten Gesamtüberlebensvorteil von 7,7 Monaten. Ein Überlebensvorteil in diesem Ausmaß ist bei Patientinnen mit dieser Form von Brustkrebs bisher noch nie gezeigt worden. Damit übersetzt sich der PFS-Vorteil in ein längeres Überleben in dieser vom G-BA vorgegebenen Teilpopulation. Hinzu kommen signifikante Vorteile für Palbociclib bei patientenberichteter Lebensqualität und Symptomatik.

In den in unserer Stellungnahme zusätzlich vorgelegten Analysen zeigen sich weitere statistisch signifikante Vorteile in mehreren Lebensqualitätsskalen, vor allem bei der globalen Lebensqualität. Bei prämenopausalen Patientinnen zeigen sich hier nun auch positive Effekte bei der Schmerzsymptomatik. Durch die Verlängerung der Zeit bis zur ersten Chemotherapie können zudem kumulative und irreversible Nebenwirkungen von Chemotherapie hinausgezögert werden. In unseren Augen ist diese Verzögerung in höchstem Maße patientenrelevant, erst recht, wenn die Patienten in ihrer Krankheitsgeschichte bereits eine Chemotherapie erhalten haben.

Palbociclib ist heute weltweit in onkologischen Leitlinien als Therapiestandard etabliert. Insgesamt wurden seit Zulassung weltweit bereits mehr als 170 000 Patientinnen behandelt. Dabei wurden kontinuierlich Informationen zum Sicherheitsprofil gesammelt. Es ergaben sich keine neuen Warnhinweise. Die überwiegend hämatologischen Nebenwirkungen bestätigen sich im Behandlungsalltag als gut kontrollierbar und meist für die Patientinnen nicht spürbar. Entscheidend ist: Die Studie PALOMA-3 bildet nach wie vor den aktuellen Therapiestandard ab. Fulvestrant wird gemäß heutigen Leitlinienempfehlungen und Daten aus der deutschen Versorgungsrealität als geeignete Vergleichstherapie in diesem Anwendungsgebiet eingesetzt. Die Studie sollte daher für die Nutzenbewertung von Palbociclib herangezogen werden.

Zusammengefasst können die noch offenen Fragen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens nun umfassender beantwortet werden. Auf Basis der hier vorliegenden Analysen bestätigt sich ein erheblicher therapeutischer Fortschritt durch Palbociclib. Die Therapie der bei Frauen in Deutschland häufigsten Krebsart wird durch Palbociclib maßgeblich verbessert. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Glastetter. – Dann schaue ich in die Runde. – Als Erstes Herr Kaiser, dann Frau Teupen.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank auch von mir für die Einführung. – Mir geht es jetzt um die Klärung von insbesondere zwei Punkten auch auf Basis der Informationen, die Sie in den Stellungnahmen geliefert haben; insbesondere dazu habe ich auch noch Nachfragen. Zum einen lautet die Frage, ob die Daten zum Gesamtüberleben überhaupt hinreichend verwertbar sind, und die zweite Frage ist, ob es eine differenzierte Betrachtung von post- und prämenopausalen Patientinnen gibt bzw. ob dies sinnvoll ist.

Ich fange einmal mit dem letzten, also dem zweiten Punkt an. Die Trennung, die Sie jetzt beschreiben, beruht ja nicht auf einer konkreten Datenlage, sondern darauf, dass Sie sagen, weil der G-BA zwei verschiedene Gruppen dargestellt haben wollte; denn die Datenlagen – das muss man ganz klar sagen – zeigen keine statistisch signifikanten Interaktionen. Insofern gibt es auf Basis der Datenlage überhaupt keinen Grund, diese Patientinnen zu trennen. Für das Gesamtüberleben gibt es also keine statistisch signifikante Interaktion. Sie können mich gerne korrigieren und auf eine entsprechende Passage in Ihrem Dossier hinweisen: Der p-Wert ist größer als 0,05.

Wenn man sich jetzt also fragt, ob es zwingend erforderlich ist, diese Gruppen zu trennen, dann kann man eben einerseits fragen: Gibt es Gründe, die in den Daten selber liegen? Das ist nicht der Fall, und das ist übrigens das Gleiche, was Sie in der mündlichen Anhörung zur Erstbewertung gesagt haben, quasi wortwörtlich. Es gibt auf Basis der Daten überhaupt keinen Grund, Patientinnen mit prä-

und mit postmenopausalem Status zu trennen. Auch die inhaltliche Diskussion war ja so, dass dies aus Sicht der Stellungnehmenden eigentlich nicht erforderlich ist. Wenn man auf die Daten schaut, dann ist das auch so. Nichtsdestotrotz kann es natürlich sinnvoll sein, die Gruppen zu trennen, wenn sich unterschiedliche Fragestellungen ergeben, zum Beispiel deshalb, weil man unterschiedliche Vergleichstherapien hat. Das ist auch vom Grundsatz her mit den zweckmäßigen Vergleichstherapien so. Wenn aber die Auswahl aus den Möglichkeiten der zweckmäßigen Vergleichstherapie dann so ist, dass daraus der gleiche Wirkstoff resultiert – nichts anderes haben Sie hier gemacht; für beide Gruppen wurde jeweils Fulvestrant gewählt –, dann ist natürlich die Frage, ob man hier nicht sinnvollerweise die Gesamtpopulation betrachtet.

Das ist auch nicht das erste Beispiel. Ein kürzlich zurückliegendes Beispiel ist die Bewertung von Olaparib, wobei die Gruppen vom Gemeinsamen Bundesausschuss auch zunächst einmal unterschiedlich definiert worden sind, aber dann auf Basis der Gesamtbetrachtung der Studien und natürlich auch auf Basis dessen, dass man damit eine größere Power hat, eine gemeinsame Aussage getroffen worden ist. Das ist übrigens ein Argument, das wir ganz häufig sowohl von Ihnen als auch von anderen Unternehmen gehört haben, auch vom vfa, dass in einer Situation, in der man eine solche Gesamtpopulation heranziehen kann, man dies auch tun sollte, um keinen Power-Verlust zu haben.

Also, wir stellen erst einmal fest: Ja, es gibt die Trennung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Nein, das bedeutet nicht, dass man zwingend die Daten trennen muss, sondern es ist nur so, dass, wenn dann unterschiedliche Vergleichstherapien in den Studien untersucht worden sind – das ist hier nicht der Fall – oder wenn die Daten eine signifikante Interaktion zeigen – das ist hier ebenfalls nicht der Fall – –

(Herr Leverkus [Pfizer] schüttelt den Kopf)

– Herr Leverkus, Sie haben eben den Kopf geschüttelt, Sie können aber gerne mir oder dem Gremium hier beschreiben, wo die statistisch signifikante Interaktion besteht. Ich kenne sie nicht.

Wenn wir jetzt einmal auf das Gesamtüberleben und die Verzerrung schauen, so haben wir folgende Situation: Sie haben eine Studie mit gut 400 Patientinnen geplant, und dann ist es ganz offensichtlich dazu gekommen, dass Sie eine Überrekrutierung hatten – so haben Sie es beschrieben –, Sie nämlich innerhalb einer kurzen Zeit deutlich mehr Patientinnen rekrutiert haben. Dann haben Sie Folgendes gemacht haben: Sie haben die Ereignisrate, die Ereigniszahl, die auftreten soll – denn das ist ja eine ereignisgesteuerte Studie; es sollte also nach einer bestimmten Zahl von Ereignissen die Auswertung erfolgen –, aber nicht an die Überrekrutierung angepasst, sondern Sie haben eine ganz andere Hypothese angesetzt. Dann wird nämlich eine andere Ereigniszahl gefordert. Das hat dazu geführt, dass Sie nicht bei 47 Prozent der Patientinnen Ereignisse sehen wollten, sondern bei 60 Prozent. Sie haben jetzt hier entsprechende Sensitivitätsanalysen vorgelegt. Sie muss man sich eben anschauen, ob die diesen Punkt adressieren und ob der Punkt dadurch hinfällig wird.

Ein ganz anderer wesentlicher Punkt an dieser Stelle ist aber, dass Sie – – Ich muss kurz eine Pause machen, Herr Hecken; ich muss kurz auf den zweiten Punkt kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann kann Herr Leverkus schon einmal etwas zu post- und prämenopausalen Patientinnen sagen. – Frau Böhme.

Herr Dr. Kaiser: Er kann vielleicht erstmal etwas zur Interaktion sagen.

Frau Böhme (Pfizer): Ich würde das erst einmal übernehmen, indem ich auf den ersten Teil Ihrer Frage bezüglich der Trennung der Teilpopulationen eingehe. Wir müssen gestehen – Herr Leverkus hat das im Eingangsstatement schon erwähnt –, es hat uns durchaus überrascht, dass die Teilpopu-

lationen in der Bewertung nicht getrennt betrachtet wurden. Sie haben richtig benannt, dass ein Interaktionstest nicht statistisch signifikant ist. Aber uns ist das Argument neu, dass dies im Verfahren dazu führt, dass nicht nach Teilpopulationen unterteilt wird. Sie haben ebenfalls erwähnt, dass es häufig vonseiten der pharmazeutischen Hersteller auch als Argument angesehen wird. Mir ist kein Verfahren bekannt, bei dem eine statistisch nicht signifikante Interaktion zu der Aussage geführt hat, die Gruppen seien gleich. Dafür gibt es ja auch viele andere Argumente.

Diese Argumente haben wir letztendlich auch in den Tragenden Gründen des G-BA zum letzten Beschluss zu Palbociclib gesehen, worin eindeutig noch einmal ausgeführt wurde, warum den Stellungnahmen beim letzten Verfahren nicht gefolgt wurde und die Teilpopulationen weiterhin getrennt betrachtet werden. Diese Frage stellten wir natürlich auch beim Beratungsgespräch im letzten Jahr erneut, als wir nach der zweckmäßigen Vergleichstherapie fragten. Da wurde uns erneut bestätigt, dass diese post- und prämenopausalen Patientinnen physiologisch nicht als eins zu betrachten seien. Entsprechend haben wir nun die Teilpopulationen im Dossier getrennt dargestellt; wir haben aus dem letzten Mal gelernt.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich kann nur noch einmal darauf hinweisen, dass es Beispiele in den Beschlussfassungen des Gemeinsamen Bundesausschusses gibt. Das eine habe ich eben erwähnt: Auch da gibt es zunächst eine Aufteilung der Gruppen, dann schaut man sich die Daten an und sagt – das hängt ja davon ab, ob man durch die Auswahl des Wirkstoffs aus der Möglichkeit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dann doch identische Fragestellungen hat –, dass man eine gemeinsame Aussage auf Basis der Gesamtpopulation treffen kann. Das ist ja auch dann sinnvoll, wenn man durch die entsprechende Studie mehr Macht hat. Sie haben jetzt ganz offensichtlich auch bestätigt, dass es keine statistisch signifikante Interaktion gibt.

Folgendes nur zur Erinnerung: Auch der Gemeinsame Bundesausschuss hat, obwohl es ja im ersten Verfahren bestimmte Subgruppenanalysen gab, die Gesamtpopulation der Studie und nicht die Teilpopulationen der Studie dargestellt. Nichts anderes haben wir jetzt natürlich auch gemacht, weil die Daten so sind, wie sie sind.

Der zweite Punkt, den ich eben erwähnen wollte, war: Sie haben hier einen außergewöhnlich großen Anteil an fehlenden Werten beim Gesamtüberleben. Das ist auffällig. Sie haben beschrieben, dass das ja in manchen Studien ähnlich groß sei; Sie haben da zwei Studien angeführt. Sie haben natürlich den ganzen großen Teil der Studien, bei denen Sie keine solche Menge von fehlenden Werten haben, nicht angeführt. Dazu gehört zum Beispiel Ihre PALOMA-2-Studie, in der praktisch keine fehlenden Beobachtungen enthalten sind. Nun haben Sie Sensitivitätsanalysen durchgeführt, um diesen Umstand zu adressieren. Schaut man sich die Sensitivitätsanalysen an, zeigt sich, dass das Ergebnis nicht robust ist, denn je nach Sensitivitätsanalyse haben Sie kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Folgendes ist mir aber an diesen Analysen aufgefallen, und die daraus resultierende Frage könnten Sie mir vielleicht zu beantworten versuchen. Sie machen ja Sensitivitätsanalysen mit zwei Annahmen. Die eine Annahme ist: All diejenigen, die aus der Beobachtung vorzeitig herausgefallen sind, versterben, in beiden Gruppen. Die andere Annahme ist: All diejenigen, die vorzeitig aus der Beobachtung herausgefallen sind, überleben. Ist das richtig? Ja, nicht? – Sie haben eben genickt.

Erstens. Die Differenz zwischen den beiden Sensitivitätsanalysen – in der einen Sensitivitätsanalyse sind so viele verstorben, in der anderen sind so viele verstorben – ist ja dann genau diejenige Anzahl der Patientinnen, für die Sie vorzeitig das Beobachtungsende erreicht haben, die Sie also einfach nicht mehr nachbeobachten, obwohl man es tun sollte. Es ist ja richtig: Die einen überleben, die an-

deren sterben. Das Problem ist nur: Sie haben in Ihren Sensitivitätsanalysen dadurch 30 Prozent fehlende Beobachtung und nicht, wie Sie eigentlich beschreiben, 10 bzw. 15 Prozent fehlende Beobachtung. Das heißt, Sie sind in einer ganz anderen Dimension von fehlenden Beobachtungen gemäß Ihrer Sensitivitätsanalysen.

Zweitens sind Ihre Sensitivitätsanalysen auch nicht robust. Selbst dann, wenn man den Interaktionstest außen vor ließe, zeigte sich dort bei postmenopausalen Patientinnen kein statistisch signifikantes Ergebnis mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Böhme und Herrn Leverkus notiert. – Wer macht es? – Frau Böhme.

Frau Böhme (Pfizer): Ich würde gerne auf den Anfang Ihrer Frage bzw. Ihres Statements eingehen, zu den Anteilen fehlender Nachbeobachtungen, darauf, dass wir Vergleichsstudien herangezogen haben. Zudem haben Sie auf unsere Studie PALOMA-2 verwiesen.

Zu dem Vergleich zu PALOMA-2 möchte ich nur Folgendes anführen: Der Datenstand zu PALOMA-2, der bei der letzten Bewertung hier Bestandteil war und wozu wir nur Daten zu den Nachbeobachtungsanteilen in der PALOMA-2 haben, beruhte auf einer deutlich kürzeren Beobachtungszeit, als wir sie nun hier in der PALOMA-3-Studie haben. Die Beobachtungszeit generell ist natürlich zu berücksichtigen, wenn man sich diesen Anteil fehlender Nachbeobachtungen anschaut. Je länger ich nachbeobachte, desto höher werden in der Regel diese Anteile. Das ist auch das, was man in anderen Studien sieht.

Wenn man sich bei den erwähnten Studien beispielsweise die EMILIA-Studie anschaut, erkennt man: Zu einem früheren Datenschnitt sind die Anteile noch nicht so hoch. Schaut man dann zu einem späteren Datenschnitt, steigen diese Anteile entsprechend. Das ist nicht verwunderlich. Das ist auch das, was wir in der PALOMA-3 natürlich entsprechend gesehen haben. Wir werden wahrscheinlich auch generell in PALOMA-2 sehen, dass die Anteile beim finalen OS-Datenschnitt höher sind als beim ersten Datenschnitt; denn in der Regel ist es ja auch so, dass, wenn die Patientinnen aus der Studie herausgehen, dies nach dem Progress, nach Beendigung der Behandlung geschieht. Das kann sein, weil sie ihr Einverständnis aktiv zurückziehen oder weil sie einfach Lost to follow-up sozusagen nicht mehr erreichbar sind und dahin gehend der Endpunkt nicht weiter erhoben werden kann.

Zu der Frage, warum wir diese zwei Studien zum Vergleich herangezogen haben: Wir haben diese zwei Studien gewählt, weil sie aus unserer Sicht sehr relevant sind, weil sie im hiesigen Bewertungsverfahren auch schon Bestandteil waren, in diesem Indikationsgebiet metastasierter Brustkrebs eine Relevanz hatten und sogar ein Zusatznutzen aus beiden Studien abgeleitet wurde. Deswegen haben wir diese beiden Studien exemplarisch gewählt. Wir haben natürlich keine systematische Literaturrecherche getätigt; diesen Anspruch erheben wir gar nicht. – Diesen Punkt wollte ich dazu machen. Herr Leverkus wird jetzt ergänzen.

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

Herr Leverkus (Pfizer): Ich möchte ergänzen. Wir waren auch hier wieder sehr überrascht, weil dies das erste Verfahren ist, bei dem man die Lost to follow-up infrage gestellt hat. Es ist auch in der sonstigen onkologischen Literatur nicht bekannt, dass man das im Prinzip in Zweifel zieht und versucht, da an der Aussagekräftigkeit der Overall-Survival-Daten zu zweifeln. Generell wird vorausgesetzt – wir haben ja hier mit Lost to follow-up zu tun gehabt –, dass das unabhängig von den Todesfällen ist. Man sagt dazu nicht informatives Censoring.

Diese hier auch angewendete Standardmethodik, die in sämtlichen onkologischen Verfahren, die hier bewertet worden sind, ebenfalls angesetzt wurde, geht von dieser Annahme aus. In dieser Annahme ist es ein unverzerrter Schätzer, und es passiert überhaupt nichts.

Wir haben im Prinzip jetzt noch einmal Sensitivitätsanalysen vorgelegt, obwohl es wirklich sehr unüblich ist, in solchen Situationen mit Sensitivitätsanalysen vorzugehen. Wir kommen unter der Annahme, wenn es ein informatives Censoring ist – das heißt, die Patienten versterben alle –, zu dem Ergebnis, dass dann im Prinzip Palbociclib sogar noch einen weiteren Vorteil hat. Von daher ist das, was die Standardmethodik hergibt, abgedeckt. Dass dies bei dem jetzigen Palbociclib-Verfahren in Frage gestellt wird, ist auch für uns äußerst überraschend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch mal Frau Böhme, dann Frau Müller, Herr Kaiser und Frau Teupen.

Frau Böhme (Pfizer): Dazu will ich die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen, die Sie erwähnt hatten, Herr Kaiser, noch ergänzen. Wenn man beispielsweise bei den postmenopausalen Patientinnen schaut, wo wir ja in der Primäranalyse den signifikanten Vorteil haben, dann sieht man auch, dass die Sensitivitätsanalysen, wenn man sich zum Beispiel den Punktschätzer anschaut, kaum variieren.

Ja, es rutscht dann das Konfidenzintervall über die Eins, sodass es nicht mehr statistisch signifikant ist. Aber wenn man sich einmal die Auswirkungen anschaut, so ist die Annahme, dass wirklich alle Patientinnen, die zensiert wurden, bis zum Datenschnitt überlebt haben, doch eine sehr extreme. Das wird so nicht sein. Aber das haben wir gemacht – das ist ein extremer Fall, den wir hier annehmen –, und dann ist der Effektschätzer bei 0,81, was nun auch keine große Abweichung ist. Das wollte ich auch gern noch einmal in den Kontext setzen. Es ist nicht so, dass die Ergebnisse bei den Sensitivitätsanalysen extrem variieren.

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

Frau Dr. Müller: Ich wollte jetzt eigentlich einmal mehr auf den klinischen Aspekt eingehen. – Ich weiß nicht, wollen Sie vorher dazu noch kurz etwas sagen? Dann mache ich das anschließend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann nehmen wir zuerst Herrn Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Zunächst einmal ist es das Wesen von Sensitivitätsanalysen, Robustheit zu prüfen. Das, was Sie hier sehen, ist eben das, was Sie hier sehen: Je nachdem, welche Annahmen Sie machen, zeigt sich hier kein statistisch signifikantes Ergebnis. Sie sind ja in einer Situation, da Sie eben in Zwischenkenntnis von bestimmten Daten – die Änderung der Ereigniszahl haben Sie ja vorgenommen, nachdem die Ergebnisse aus zwei Datenschnitten schon bekannt waren – eine entsprechende Hypothesenänderung vorgenommen haben.

Aber Sie haben eine Frage nicht beantwortet. In Ihrer Tabelle 1, in den Sensitivitätsanalysen, haben Sie zum einen ein Szenario aufgelistet, wo alle verstorben sind, und zum anderen ein Szenario, wo alle überlebt haben. Dieser Unterschied an den Patientinnen beträgt 30 Prozent und nicht 10 oder 15 Prozent, wie von Ihnen behauptet. Um es konkret zu rechnen: 244 minus 161 bei postmenopausalen Patientinnen sind 83. Das sind 30 Prozent von 275. Sie haben also eine Nichtbeobachtung von 30 Prozent fürs Gesamtüberleben, ausweislich Ihrer Sensitivitätsanalysen. Das ist etwas ganz anderes als das, was Sie aus den beiden Studien geschildert haben, oder auch nur etwas anderes als das, was Sie in Ihrer Stellungnahme sagen. Ist das so? Ist das ein Fehler in den Sensitivitätsanalysen?

Wie erklären Sie sich, dass ein Drittel der Patientinnen nicht mehr zum Gesamtüberleben nachbeobachtet wird?

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

Frau Böhme (Pfizer): Ich kann diesen Punkt jetzt aktuell nicht nachvollziehen. Das müssten wir prüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Leverkus.

Herr Leverkus (Pfizer): Ich möchte etwas dazu sagen, dass wir da Daten gesehen hätten, die wir manipuliert haben. Darauf möchte ich kurz eingehen.

Wir haben einen Beschluss, wonach der G-BA reife Daten sehen möchte. Wir haben darauf hingewirkt, dass wir im Prinzip länger warten, damit diese Daten eben reifer sind, damit wir mehr Events haben. Das ist der Hintergrund dafür; das haben wir in der Stellungnahme auch geschrieben. Dies möchte ich im Prinzip hier erneut betonen.

Wir haben keine neuen Hypothesen getestet. Wir sind auch nicht im confirmatorischen Setting. Von daher spielt es im Prinzip, selbst wenn man das als eine adaptive Sample Size Estimation fassen würde, in dem Setting, in dem wir sind, nämlich im Nutzenbewertungssetting, keine Rolle. Selbst wenn wir in einem confirmatorischen Setting waren – wir haben eine kleine Simulationsstudie dazu gemacht, die wir Ihnen gerne zur Verfügung stellen können, Herr Kaiser –, sind die Änderungen, die da kommen, nur marginal. Der Fehler steigt von 5 Prozent auf 5,7 Prozent. Aber das spielt in dem Verfahren keine Rolle. Wir haben einfach nur länger gewartet, weil der G-BA sichere Daten haben wollte. Das ist im Prinzip der Hintergrund, und das möchte ich Sie bitten zur Kenntnis zu nehmen. – Vielen Dank.

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

Frau Dr. Müller: Jetzt habe ich doch, bevor ich meine klinischen Fragen stelle, eine ganz kurze Rückfrage zu dem, was eben diskutiert wurde, zu der Erhöhung sowohl der Anzahl der Gesamtergebnisse für die Overall-Survival-Auswertung als auch der prozentualen Anteile; sie wurden ja ebenfalls nachträglich korrigiert. Wie ist das dann mit der Zulassungsbehörde? Könnten Sie dazu vielleicht noch ein, zwei Worte sagen, bevor ich aufs Klinische gehe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Böhme.

Frau Böhme (Pfizer): Ich gehe davon aus, dass Ihre Frage darauf abzielt, inwieweit die EMA diese Änderungen zur Kenntnis genommen oder was sie dazu gesagt hat. Ist das korrekt?

Frau Dr. Müller: Ja.

Frau Böhme (Pfizer): Die EMA ist natürlich in Kenntnis über die Erhöhung der Ereigniszahl. Die Daten wurden mittlerweile auch bei der Europäischen Arzneimittelbehörde eingereicht; sie sind derzeit in der Bewertung. Die Behörde wusste also Bescheid und hatte damit entsprechend auch kein Problem. Es ist ja auch nicht der primäre Endpunkt der Studie gewesen. Die Studie war schon erfolgreich; das hat jetzt in Bezug auf den Erfolg der Studie keinen Einfluss. Letztendlich ist es auch aus unserer Sicht im Sinne der Patienten, eine möglichst breite, robuste Datenbasis für die Overall-Survival-Daten zu haben.

Frau Dr. Müller: Also, es liegt der EMA vor. Das wollte ich bloß nochmals bestätigt haben.

Jetzt habe ich eigentlich eine Frage an die Kliniker, damit sie in dieser Anhörung auch mal zu Wort kommen. Die wichtigste Frage ist: Wie beurteilen Sie die Nebenwirkungen? Nachteile zeigen sich ja hier nur bei den schweren UEs, und da stehen die Leukopenien eben ganz im Vordergrund, insbesondere die Neutropenien. Wie wirken sie sich klinisch aus? Welchen Stellenwert haben sie mit diesen höhergradigen Leukopenien, und ergeben sich daraus therapeutische Konsequenzen?

Ich stelle die andere Frage auch gleich, vielleicht an die Kliniker allgemein. Sie betrifft das, was eben auch diskutiert wurde: Wo sehen Sie den Stellenwert von Palbociclib als Add-on-Therapie in der Post- und in der Prä- und Perimenopause? Gibt es aus Ihrer Sicht Unterschiede bei diesem Kollektiv? Ich frage nicht vor dem Hintergrund der zVT – das hatten wir ja schon in der letzten Anhörung diskutiert; das muss man vielleicht nicht wieder hören –, sondern vor dem Hintergrund, dass man ja hier beim Overall Survival – mit aller Vorsicht, weil es wenig prä- bzw. perimenopausale Patientinnen in der Studie gibt – eine Umkehr der Effektrichtung sieht, die natürlich nicht signifikant wird. Also, wir haben nicht nur bei den prä- und perimenopausalen Patientinnen keinen signifikanten Overall-Survival-Benefit, sondern der Effekt geht in die andere Richtung, mit aller Vorsicht gesagt. Können Sie dazu aus klinischer Sicht etwas sagen? Unterscheiden sich die Patientinnen noch anders als bezüglich des Menopausenstatus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schmidt, dann Frau Professor Lüftner.

Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO): Vielen Dank. – Das ist eine wichtige Fragestellung. Zu Ihrer ersten Frage, zur Toxizität: Es ist tatsächlich hinlänglich bekannt, dass CDK4/6-Inhibitoren, also auch Palbociclib, eine nicht unbeträchtliche Hämatoxizität aufweisen, etwa zwei Drittel Grad 3-Toxizitäten. In der klinischen Routine ist das etwas, was den Patienten eigentlich nur sehr selten auffiele, wenn wir nicht das Blutbild kontrollierten, und was noch viel seltener reale Probleme bereitet. Das Risiko für eine febrile Neutropenie – das zieht sich durch alle möglichen CDK4/6-Inhibitoren-Studien – ist gering. Es liegt im unteren einstelligen Prozentbereich, 1 bis 2 Prozent. Diese Frage nach der hämatologischen Toxizität kann man also vom klinischen Standpunkt her durchaus gelassen sehen und sagen: Okay, wir müssen das monitorieren, wir müssen auch immer wieder die Dosis daran anpassen, vielleicht das Intervall etwas länger ziehen. Aber ansonsten ist das für die allermeisten Patienten wirklich unproblematisch.

Zur zweiten Frage, wobei Sie es schon selbst relativiert hatten: Es ist tatsächlich so. Wir waren ehrlicherweise auch überrascht, dass die Subgruppen dann so unterschiedlich ausgefallen waren. Aber de facto ist es so, dass die Subgruppe der prä- und perimenopausalen Patientinnen eben eine sehr kleine Subgruppe ist. Es gab auch Analysen, die in der Publikation zumindest diskutiert worden waren, dass in dieser kleinen Subgruppe gewisse Disbalancen bezüglich der Anzahl der Vortherapien in dem Placebo-Arm bzw. in dem Palbociclib-Arm bestanden. Das heißt, man muss das natürlich interessiert zur Kenntnis nehmen. Aber es bleibt nichtsdestotrotz, dass die auch im Protokoll präspezifizierte Analyse der postmenopausalen Patienten hier einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil fürs Gesamtüberleben gezeigt hat, und es ist, wie wir auch in unserem Gutachten ausgeführt haben, wirklich nahezu erstmalig, dass das bei metastasiertem Mammakarzinom gelungen ist. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. – Ergänzung, Frau Brucker.

Frau Prof. Dr. Brucker (DGS): Ich will auf folgenden Aspekt hinweisen: Wir haben nicht nur mit Palbociclib als Teil der Substanzgruppe der CDK4/6-Inhibitoren inzwischen Erfahrung, sondern es

liegen noch zwei weitere CDK4/6-Inhibitoren vor. Man muss sagen, dass das progressionsfreie Überleben, egal, ob Sie jetzt hinsichtlich Firstline oder Secondline gucken, fast immer verdoppelt wird. Das ist schon einmal etwas, was wir jetzt auch hier gesehen haben.

Erstens. Wenn wir von der ganzen Overall-Survival-Diskussion ein bisschen abrücken, haben wir immerhin in der Secondline eine Verdoppelung des progressionsfreien Überlebens in diesem Kollektiv von 3,8 auf 9,2 Monaten. Das sind sechs Monate mehr progressionsfreies Überleben, was tatsächlich mit einer „Verbesserung“ bzw. Nichtreduktion der Lebensqualität einhergeht.

Zweitens, was für mich aus klinischer Sicht noch viel wichtiger ist zu betrachten: Wir haben fast 9 Monate Unterschied, bis wir mit einer Chemotherapie anfangen. Dies sind 9 Monate, während derer die Patientin keine Chemotherapie braucht. In einer metastasierten Situation keine Chemotherapie zu brauchen, ist für die Patientin extrem wichtig, insbesondere, wenn man das dann noch herüberspiegelt. Wir haben ja immer gedacht, das PFS kann sich vielleicht in den folgenden Therapielinien reduzieren, wenn das PFS in der folgenden Therapielinie aufgebraucht wird. Genau das sehen wir eben nicht: Es bleibt konstant. Für uns ist sehr relevant, dass wir der Patientin wirklich sagen können: Das, was sie sich am Anfang als PFS erkaufte, bleibt konstant, und zudem verzichtet sie tatsächlich 9 Monate länger auf eine Chemotherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Brucker. – Dazu direkt? – Ja, bitte schön, Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Ich glaube, das passt thematisch jetzt dazu; die Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer: Wieso wurden die patientenberichteten Endpunkte denn in der Studie nicht länger als bis zum Behandlungsende erhoben, um diese von Ihnen beobachteten Effekte bei der Verschiebung der Folgetherapie an direkt patientenrelevanten Endpunkten zu dokumentieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Böhme, bitte. – Sie sind danach dran, Frau Professor Lüftner.

Frau Böhme (Pfizer): Sie haben es ja gerade erwähnt: Es war laut Studienprotokoll nicht vorgesehen, dass die Patient Reported Outcomes auch nach Studienende beobachtet wurden. Das ist die Studienplanung, das entspricht letztendlich auch der Mehrheit der onkologischen Studien, die heutzutage geplant und durchgeführt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das stellen wir zurück. Wir machen zuerst die Praktiker, oder wollen Sie sofort? – Frau Professor Lüftner, dann Herr Professor Ludwig, dann Herr Kaiser.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Frau Müller, Sie beziehen sich auf die Hämatotoxizität, die Blutbildveränderungen und die entsprechenden Kontrollen; ich stelle es einmal akzentuiert dar: Noch nie war meine Sprechstunde so voll mit Blutbildkontrollen. Sie dienen bevorzugt dem Sicherheitsbedürfnis des Arztes. Aber für den Patienten hat die Hämatotox üblicherweise keinen Belang, keinen klinischen Wert.

Unterscheiden wir die prä- und die postmenopausalen Patientinnen? Das müssen wir, das ist eine Aufgabe, die wir bewältigen müssen. Die prämenopausalen Patientinnen haben eine höhere Symptomlast, einen schnelleren Krankheitsverlauf, sind schwerer vorherzusehen. Selbstverständlich haben sie eine unterschiedliche Vortherapie, weil man sich dieser Patientinnen anders annehmen muss.

Deswegen unterscheiden wir hierbei von der klinischen Seite selbstverständlich zwischen prä- und postmenopausal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Ludwig, dann Frau Teupen, dann Herr Kaiser.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde ganz gerne drei Aspekte berühren und dann an Herrn Spehn weiterleiten, der sich sehr intensiv mit diesem Nutzenbewertungsverfahren beschäftigt hat.

Zum ersten Punkt, der Neutropenie: Das sehe ich im Prinzip wie die Kollegen zuvor. Ich glaube, Herr Wörmann hat das bereits bei der ersten Anhörung geäußert. Das ist zunächst ein Laborbefund, der dann klinisch relevant wird, wenn eine febrile Neutropenie auftritt. Das ist offensichtlich selten der Fall. Trotzdem darf ich daran erinnern, dass es natürlich ein Unterschied ist, ob man eine Patientin in einer Studie mit einer Neutropenie beobachtet, verfolgt und seine Behandlung daran ausrichtet oder im Alltag. Ich glaube, nicht überall werden dann die Patientinnen so gründlich gecheckt wie bei Frau Lüftner. Es ist also schon noch ein Unterschied, ob eine Neutropenie in einer klinischen Studie auffällt, ohne häufige febrile Neutropenie, und damit wahrscheinlich wenig relevant ist, oder ob man im Alltag dann mit genau derselben Sorgfalt danach schaut.

Zum zweiten Punkt, dem Hintergrund prä- und postmenopausal und zweckmäßige Vergleichstherapie. Frau Müller sagte, das wolle sie nicht wieder hören. Wir werden es doch noch mal ansprechen, weil es uns wichtig erscheint; dazu wird gleich Herr Spehn etwas sagen.

Wir haben hier schon sehr oft über Surrogatendpunkte und Korrelation letztlich mit Gesamtüberleben gesprochen. Deswegen darf ich daran erinnern, dass das progressionsfreie Überleben in vielen großen Metaanalysen kein valider Surrogatparameter für das Gesamtüberleben beim Brustkrebs ist, und das wird auch in dieser Situation nicht anders sein. Da gibt es nun wirklich eine Vielzahl von Publikationen, die das eindeutig gezeigt haben. Ich muss sagen, ich war etwas erstaunt über die Einleitung des pharmazeutischen Unternehmers: Leitlinien etabliert, mehr als 170 000 Patienten behandelt. – Wir wissen, dass dabei verschiedene Einflussfaktoren eine Rolle spielen. Derartige Zahlen oder derartige Aussagen sollten uns nicht davon abhalten, eine Studie gründlich zu analysieren, so wie es ja auch durch das IQWiG geschehen ist, insbesondere eine Studie mit einer Zahl von 520 Patientinnen, die in einem wesentlichen Endpunkt des Gesamtüberlebens negativ ist, unabhängig jetzt von der Unterteilung in peri-, prä- und postmenopausal. Insgesamt sind die Daten negativ, und wir wissen alle, dass die Zahl der behandelten Patientinnen nicht einzig und allein Funktion einer sehr guten evidenzbasierten Studie mit klinischen Ergebnissen ist, sondern durch viele andere Faktoren beeinflusst wird. – Zu Details würde ich gern an Herrn Spehn überleiten.

Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ): Eine Anmerkung noch einmal zum PFS. Erstens sagten Sie, dass das PFS verdoppelt werde. Das stimmt am Anfang, aber nicht unbedingt in der Therapiesequenz: Die Patienten im Kontroll-Arm haben nur eine Option bekommen, diejenigen im Palbociclib-Arm haben zwei bekommen. Zudem gibt es Folgetherapien. Im Modul 4 findet sich eine schöne Tabelle zur Wirkung der ersten Folgetherapie. Da beträgt der Unterschied im PFS nur noch 14,7 versus 10,5 Monate nach der ersten Folgetherapie. Das heißt, dass dieser Unterschied zumindest in dieser Größe nicht lange bleibt.

Das Zweite betrifft auch die Vergleichstherapie Fulvestrant. Es kam die Frage auf, worin sich die Patientinnen prämenopausal und postmenopausal unterscheiden. Ja, sie sind jünger. Der Hormonstatus wird ja in der Regel durch die Hormonblockade angeglichen. Wenn man in diese Studien hineinschaut, sieht man, dass in dem Palbociclib-Arm die postmenopausalen und die perimenopausalen

Frauen etwa gleich langes PFS hatten, 9,2 und 9,5 Monate, aber einen Unterschied zu den postmenopausalen Frauen, die im Fulvestrant-Arm waren. Bei ihnen betrug das PFS nur 3,7 Monate – das ist fast an der Grenze zur Unwirksamkeit –, und die Prä-/perimenopausalen hatten von der Fulvestrant-Monotherapie mehr.

Wir können uns vorstellen, dass der Unterschied eben weniger der Hormonstatus ist als die andere Vorbehandlung. Alle Patientinnen in der prä-/perimenopausalen Gruppe hatten vorher Tamoxifen, die Patientinnen postmenopausal hatten alle vorher einen Aromatase-Inhibitor, und nur die Hälfte von ihnen hatte Tamoxifen. Also ist eine Hypothese, dass Fulvestrant nach Aromatase-Inhibitor-Therapie schlecht wirkt, sodass es dann in dieser Studie ein schlechter Komparator für den Vergleich mit Palbociclib/Fulvestrant war. Tamoxifen hätte da bei vielen Patientinnen auch gut hineingepasst. Tamoxifen hat in der einzigen vergleichenden Studie mit Fulvestrant – das war Erstlinientherapie – ein Stück besser abgeschnitten, sogar im Überleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Herr Nossek wiederum, dann habe ich noch Frau Professor Brucker, dann Frau Teupen, Herrn Kaiser und Frau Müller.

Herr Dr. Nossek (Pfizer): Es wurden jetzt mehrere Aspekte adressiert. Ich möchte versuchen, der Reihe nach unsere Einschätzung dazu darzulegen.

Zunächst einmal zu der Häufigkeit febriler Neutropenien im klinischen Alltag: Von den klinischen Experten ist dazu jetzt schon sozusagen aus der subjektiven Erfahrung berichtet worden. Man kann das Ganze auch noch zusätzlich durch entsprechende Studien aus dem Behandlungsalltag belegen. Wir haben beispielsweise die IRIS-Studie weltweit aufgelegt, zum Teil auch in Deutschland. In der Deutschland-Kohorte zeigen sich lediglich 1 Prozent Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen. Dies zur Einordnung; das ist sogar deutlich weniger, als wir es in unserer Studie sehen.

Ein zweiter Aspekt betrifft die Frage: Inwiefern ist die Wirksamkeit von nachfolgenden Therapien beeinträchtigt? Dazu gibt es eine aus unserer Sicht ganz klare Einschätzung: Die nachfolgenden Therapien sind in ihrer Wirksamkeit nicht beeinträchtigt. Die gerade aufgeführten numerischen Unterschiede, die man in der Studie sieht, sind eben nicht beträchtlich. Das möchte ich hier ganz klar unterstreichen.

Zum letzten Aspekt hinsichtlich der Vortherapie bei den prämenopausalen Patientinnen: Selbstverständlich sind sie anders vortherapiert, weil Tamoxifen eben Standard in der adjuvanten Behandlung der prämenopausalen Frauen ist. Aber es kommen auch andere Unterschiede in Betracht, die hier erklären können, warum wir Unterschiede in Bezug auf das OS bei den postmenopausalen Patientinnen sehen, aber bei den prämenopausalen Patientinnen nicht sehen. Dazu gehört eben nicht nur die Vortherapie, dazu gehören möglicherweise auch andere Aspekte. Aber noch mal, und das möchte ich unterstreichen: Es bleibt spekulativ. Zum Beispiel bestehen gewisse Unterschiede in Bezug auf die Vorbehandlung, die dokumentierte endokrine Sensitivität der Patientinnen. Das waren 70 vs. 80 Prozent.

Mit anderen Worten: Es sind verschiedene Aspekte, die dazu beitragen, dass wir in diesem Kollektiv nichts sehen, bei den postmenopausalen Patientinnen aber eben einen sehr beträchtlichen, bedeutsamen und in dieser Größenordnung noch nie nachgewiesenen OS-Vorteil sehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Nossek. – Ergänzend Frau Professor Brucker.

Frau Prof. Dr. Brucker (DGS): Noch einmal kurz zur febrilen Neutropenie bzw. zu Nebenwirkungen im Alltag. Natürlich haben wir es hier mit Patienten zu tun, die im Rahmen einer Studie beobachtet werden, aber eine Neutropenie oder eine Laborwertveränderung ist eine ganz gängige Nebenwirkung, die wir aus der Therapie von onkologischen Patientinnen auch im gynäkologischen Fall kennen, sodass jeder Kollege natürlich weiß, dass man das Blutbild kontrollieren muss.

Da wir eben andere CDK4/6-Inhibitoren inzwischen auch außerhalb von Studien anwenden, rechnen wir nicht damit. Das sind die Vordaten, die wir im Moment haben und die es im Alltag zeigen. Unsere Alltagserfahrungen besagen überhaupt nicht, dass es dann, wenn man das flächendeckend einsetzt, plötzlich zu einer signifikanten Erhöhung von febrilen Neutropenien kommt, weil es jemand vergisst oder nicht mehr so genau nachkontrolliert und deshalb vielleicht die Neutropenie übersieht, zumal wir es hier, wie gesagt, mit einer gängigen Laborwertveränderung und mit etwas zu tun haben, was normalerweise immer kontrolliert wird und was dazu gehört.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Es gibt also kein Privileg der Patientinnen von Frau Professor Lüftner, die eben mit der gebotenen Sorgfalt darauf schaut. – Frau Lüftner, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich muss sagen, gerade in Bezug auf die laufenden und die Vortherapien bin ich jetzt auf ganz hohem Niveau verwirrt. Fulvestrant hat tatsächlich im Kontrollarm – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Immerhin auf hohem Niveau; das ist doch gut.

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO]: Das dürfen Sie von uns erwarten! –
Vereinzelt Heiterkeit)

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ja, das dürfen Sie von uns erwarten. – Ich bin verwirrt, weil gerade Fulvestrant gezeigt hat, dass es bestimmte Resistenzmechanismen wie die östrogene Rezeptor-Mutation nicht anschaltet, während andere vorangehende Therapien wie Aromatasehemmer das tun. Ich glaube, wenn wir uns da jetzt verrennen, machen wir mit größter Wahrscheinlichkeit einen Fehler. Wenn wir das wirklich einschätzen wollten, wäre ich entzückt; dann könnte ich meinen Patientinnen besser helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – So, jetzt gehen wir wieder zur Reihenfolge: Frau Teupen, Herr Kaiser, Frau Müller, Herr Mayer, Frau Houwaart. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben noch eine Frage. Sie haben ja die Morbiditätsendpunkte und die Lebensqualität mit dem QLQ-C30 und dem QLQ-BR23 erhoben. Jetzt gibt es ja eine Kritik von der FDA, dass der nicht adäquate Erhebungszeitpunkt gewählt wurde, da im Prinzip die Patientinnen nach einer Woche Therapiepause am ersten Tag des neuen Zyklus befragt wurden, sich die Fragen aber fast ausschließlich auf die vergangene Woche beziehen, hinsichtlich derer die Patientin beschreiben soll, wie es ihr gegangen ist. Sehen Sie da eine mögliche Verzerrung, weil ja eigentlich nach der guten Therapiephase gefragt wurde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Böhme, Sie müssen. Wenn niemand will, sind Sie immer dran.

Frau Böhme (Pfizer): Der Erhebungszeitpunkt in der Studie war so, dass die Fragebögen immer zum ersten Tag eines neuen Zyklus ausgeteilt wurden und entsprechend die Lebensqualität erhoben wurde. Zu den Fragen: Es gibt einzelne Fragen, die sich auf eine vergangene Woche beziehen. Aber

generell ist es natürlich nicht so, dass wir von einer großen Verzerrung ausgehen. Komplette ausschließen können wir es nicht. Aber letztendlich sehen wir gute Lebensqualitätsdaten, und wir sehen numerische Vorteile in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Letztendlich sehen wir in den zusätzlich nachgereichten Analysen der dauerhaften Verschlechterung sogar ausgeprägtere Effekte, die sich aus unserer Sicht auch mit dem Behandlungsalltag und mit dem Empfinden der Patienten in der Therapie und in der Behandlung decken. Dahin gehend haben wir also keine Zweifel an der Aussagekraft der Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Reicht das, Frau Teupen? – Ja. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich fange jetzt vielleicht einmal mit dem letzten Punkt an, weil Sie jetzt dauerhafte Verschlechterung erwähnt haben, was Sie ja in den Stellungnahmen jetzt nachgereicht haben. Hier haben Sie eine entsprechende Beratung vom Gemeinsamen Bundesausschuss bekommen, der diese Analyse in seinem Beratungsgespräch kritisch gesehen hat, völlig nachvollziehbarerweise, und zwar deswegen, weil Sie hier ein Artefakt dadurch haben, dass Sie ganz unterschiedliche Beobachtungsdauern haben, weil Sie ja unglücklicherweise mit der Progression aufgehört haben, die patientenberichteten Endpunkte zu erheben.

Der ganz wichtige Punkt hierbei ist folgender, und das hat mit vielen Dingen zu tun, die wir heute insgesamt diskutiert haben: Es bleibt eben nicht bei den patientenberichteten Endpunkten hängen. Es gibt inzwischen die zweite Studie, und ich glaube, wir haben vor einem Jahr in einem anderen Verfahren darüber diskutiert, dass es die erste Studie gab, die gezeigt hat, dass überhaupt das Beobachten von patientenberichteten Endpunkten vorteilhaft für die Patienten ist, und zwar für das Gesamtüberleben. Wir haben jetzt die zweite Studie, die dies bestätigt hat.

Das heißt, das, was Sie eben auch gesagt haben, das sei so der übliche Standard, was man so mache in den onkologischen Studien, ist Folgendes: Sie haben hier und auch in der Studie eine Verzerrung zugunsten derjenigen Therapie hineingebracht, die eine spätere Progression hat, und zwar für das Gesamtüberleben – diese Daten gibt es inzwischen in zwei Studien bestätigt –, alleine dadurch, dass Sie vorzeitig die patientenberichteten Endpunkte nicht mehr beobachten. Das ist natürlich etwas, was man unbedingt in den zukünftigen Studien abstellen muss, sodass man dann natürlich auch diese Daten verwenden kann, um den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Chemotherapie“ tatsächlich beurteilen zu können.

Wir reden zwar über die Neutropenie mit der Frage, welche Bedeutung sie an der konkreten Stelle und Spürbarkeit vielleicht auch für Patientinnen und Patienten hat – wir reden hier übrigens nur von schweren Neutropenien oder besonders von schweren in der etablierten CTCAE-Skala, nicht von nichtschweren –; aber natürlich hat das auch eine Bedeutung für die potenzielle spätere Chemotherapie, wenn Sie in einer Gruppe bei ganz vielen Patientinnen und Patienten eine solche Neutropenie sehen. Dann wird es möglicherweise eine andere Einstellung dazu geben, eine Chemotherapie zu geben. Ganz wichtig ist für mich an dieser Stelle der Punkt patientenberichtete Endpunkte: Vorzeitige Nichtnachbeobachtung bringt hier eine Verzerrung für das Gesamtüberleben. Wie gesagt, es gibt inzwischen zwei Studien dazu; es gibt also ein bestätigtes Ergebnis.

Vielleicht abschließend zu dem Thema Fulvestrant: Worauf Herr Spehn hingewiesen hat, ist der Aspekt, dass möglicherweise in dieser speziellen Situation Fulvestrant dann nicht der geeignete Komparator ist. Wir waren ja in der letzten Bewertung in der Situation, dass das Zulassungsverfahren für Fulvestrant in dieser konkreten Situation eben unterwegs war, der zweite Versuch. Auch dieser zweite Versuch ist gescheitert. Der zweite Versuch der Zulassung Fulvestrant für diese konkrete Situation

ist gescheitert. Wir befinden uns also mit einer zweimaligen negativen Beurteilung für Fulvestrant in dieser Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt haben wir eine ganze Reihe von Wortmeldungen. Als Erstes Frau Brucker, dann Frau Glastetter, Herr Nossek und Frau Lüftner, und dann machen wir die nächsten Fragen.

Frau Prof. Dr. Brucker (DGS): Ganz kurz, Herr Kaiser, zu Ihrer ersten Bemerkung bezüglich Neutropenie und eventuell verzögerter Chemotherapie-Einleitung. Wir haben hier bei dieser Neutropenie, ausgelöst durch einen CDK4/6-Inhibitor, von einer ganz anderen Neutropenie als einer solchen durch eine Chemotherapie zu sprechen. Das ist hier außerordentlich wichtig: Die Neutropenie durch die CDK4/6 lässt sich aufheben und kumuliert nicht. Im Gegensatz dazu kumulieren die Toxizitäten, wenn Sie zwei Chemotherapien hintereinander geben: Kardiotoxizität, Polyneuropathien, aber eben auch die Knochenmarksdepression. Da es sich hierbei eben nicht um eine Neutropenie der Chemotherapie handelt, sondern um eine andere Neutropenieform der CDK-4/6-Inhibitoren, hat die Erholung durch eine Pausierung der Therapie einen ganz anderen Stellenwert, als wenn eine Chemotherapie aufgrund einer Neutropenie pausiert. Von daher lässt sich das Argument nicht halten, dass dadurch eine folgende Chemotherapie verzögert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Glastetter und dann Herr Nossek.

Frau Dr. Glastetter (Pfizer): Grundsätzlich nur ganz kurz noch zwei Aspekte: Zum einen gibt es hinsichtlich der Überwachung der Laborwerte klare Empfehlungen für alle behandelnden Ärzte zur Blutbilduntersuchung in den ersten zwei Monaten oder dauerhaft bei Patienten, bei denen Neutropenien aufgetreten sind. Zum anderen, da wir jetzt doch über die Dauer von PFS gesprochen haben, sei gesagt: Es gibt ja auch Analysen aus der PALOMA-3-Studie, die klar zeigen, dass die Folgetherapien nicht eingeschränkt wirksam sind und dass in der Gesamtschau, wenn man das PFS der Kombinationstherapie, gefolgt von der jeweiligen Klasse der nachfolgenden Therapie, addiert, ein deutlicher Vorteil besteht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nossek, dann Frau Lüftner, und anschließend gehen wir weiter in den Fragen.

Herr Dr. Nossek (Pfizer): Ich wollte nur noch kurz zu dem Aspekt der EMA-Zulassung ergänzen. Dass das ganze Thema hochkontrovers ist, sieht man auch an der Tatsache, dass wenige Monate später die FDA das Fulvestrant-Label genau in diesem Aspekt erweitert hat. Also, die FDA hat eine Zulassung zur Behandlung nach endokriner Vortherapie erteilt und schränkt nicht mehr auf Antiöstrogentherapie ein.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Die Fragen wurden von Frau Brucker allumfänglich beantwortet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar. – Ich habe jetzt Frau Müller, dann Herrn Mayer und danach Frau Houwaart.

Frau Dr. Müller: Nach dem, was die AkdÄ eben vorgetragen hat, müssen wir meines Erachtens doch erneut auf die Fulvestrant-Diskussion zurückkommen. – Ich habe Sie so verstanden, dass Sie praktisch in die Diskussion geworfen haben, ob möglicherweise der Benefit bei den postmenopausalen

Patientinnen dadurch generiert werden könnte, dass Fulvestrant, also der Komparator, in der Konstellation nach Aromatase-Inhibitoren nicht so besonders wirksam ist, wenn ich das richtig verstanden habe. Sie haben wohl dann die PFS-Zahlen vergleichend angesehen.

Aus pharmakologischer Sicht empfinde ich es als schwierig, mir das vorzustellen, weil ja die Zulassung von Fulvestrant in der Postmenopause nach Tamoxifen oder Toremifen – - und die Frage, ob es nach Aromatase-Inhibitoren angewendet wird – eigentlich ist es für mich erst einmal nicht vorstellbar, wie da eine wirkliche Effektmodifikation generiert werden könnte, weil die einzig antiöstrogene Therapie ja eigentlich Fulvestrant selber ist; so würde ich das sehen. Da habe ich einfach noch mal eine Frage: Gibt es da irgendetwas, was man sich vorstellen könnte?

Das Wichtigere ist folgende Frage: Was wird bei uns in der Praxis in der Postmenopause gemacht? Die Primärtherapie ist ja nicht mehr Tamoxifen, das ist ja nicht mehr State of the Art. Das heißt, man gibt Aromatase-Inhibitoren, es sei denn, es bestehen Unverträglichkeiten usw. Was gibt man danach? Gibt man in nennenswertem Umfang Fulvestrant, oder wechselt man, was Sie eben angesprochen haben, dann eher zu Tamoxifen zum Switch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Schmidt, dann Frau Lüftner, dann Herr Spehn.

Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO): Eine wichtige Frage, vielen Dank. – Ich denke, es ist unstrittig und zieht sich durch die klinische Praxis und auch viele Beobachtungsstudien, dass letzten Endes spätestens nach Versagen von Aromatasehemmern Fulvestrant zum Einsatz kommt.

Zu Ihrer Frage in Bezug auf prä- und postmenopausal muss man natürlich sagen: Okay, Fulvestrant ist im Label in Europa tatsächlich nicht für prämenopausale Patientinnen zugelassen. Nichtsdestotrotz findet sich das in Kombination mit einem GnRH-Analogon, was ja die prämenopausalen Patientinnen funktionell zu postmenopausalen Patientinnen macht, genau in dem, was weit empfohlen wird. – Vielen Dank.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Dazu ist nichts zu ergänzen, aber generell: Wir haben auch aus anderen Studien mit anderen Substanzen Kontrollgruppen mit einer endokrinen Monotherapie. So ist das PFS in dieser Gruppe; denn das sind weitestgehend endokrin resistente Patientinnen. Das ist bei vier bis fünf Monaten; besser wird's leider nicht. Deswegen wollen wir ja die Resistenz überwinden, was uns mit dem CDK4/6-Inhibitoren gelingt. Das ist ein immanentes Problem dieser Population.

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

Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ): Die Frage war, was ab Gabe eines Aromatase-Inhibitors Standard ist. Aromatase-Inhibitor hat einen leichten Vorteil gegenüber Tamoxifen. Er ist nicht ausgeprägt, aber er betrifft auch das OS.

Es gibt in den Leitlinien zwei wesentliche Optionen; das sind Fulvestrant und Tamoxifen. Das Unglückliche ist, dass es da kaum Vergleiche gibt. Es gibt einen einzigen Vergleich von 2008 – ihn hatte ich zitiert –, und da war Tamoxifen sogar vorher. Frau Professor Lüftner hat auch darauf hingewiesen, dass das mit 250 mg Fulvestrant gemacht wurde, und wir wissen, dass eine Dosis von 500 mg wirksamer ist. Trotzdem haben wir keine Studie, um diejenige aus 2008 zu falsifizieren; wir haben keine Studie, die das ausdosierte Fulvestrant mit Tamoxifen vergleicht. Also, Tamoxifen ist im Rennen. Es fällt eben auf, dass die postmenopausalen Patientinnen, die mit Fulvestrant behandelt wurden, eine sehr kurze progressionsfreie Zeit hatten. Das waren 3,7 Monate. Die perimenopausalen hatten

5,6 Monate, also ein Stück mehr. Deswegen ist das doch ein Hinweis, dass dies keine glückliche Therapie für Patientinnen in der Postmenopause ist, die einen Aromatase-Inhibitor bekommen haben. Wir haben leider die Tamoxifen-Daten nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig, dann habe ich eine Wortmeldung bei Herrn Wörmann oder bei Frau Lüftner gesehen. – Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ganz kurz noch einmal ein allgemeiner Aspekt, weil von Herrn Nossek das Argument, dass Fulvestrant in Deutschland zum zweiten Mal von der EMA nicht zugelassen worden sei, mit dem Hinweis darauf vom Tisch gewischt wurde, die FDA habe zugelassen. Wenn man sich intensiver mit Zulassungsverfahren beschäftigt, weiß man auf der einen Seite, dass die Begutachtung der Anträge bei der EMA so schnell wie in keinem anderen Erdteil erfolgt, und man weiß, dass sie bei ihren Entscheidungen sehr viel liberaler sind. Auf der anderen Seite macht sich die EMA in einer solchen Situation die Entscheidung sicherlich nicht leicht.

Ich habe leider nicht in den EPAR hineingeschaut, weshalb auch das zweite Verfahren abgelehnt wurde. Aber ich bin sehr sicher, dass es triftige Gründe dafür gab, warum man auch im zweiten Verfahren Fulvestrant die Zulassung für diese Indikation nicht gegeben hat, und ich würde davor warnen, dass wir uns jetzt einfach die FDA-Begutachtung zu eigen machen. Ich glaube, das haben wir bisher hier nie getan, wenn Letztere divergent zu den EMA-Begutachtungen sind.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Fulvestrant hat eine ganz unglückliche Entwicklung durchgemacht. Es ist eine Substanz, die man von Anfang an mit der Hälfte der eigentlichen Plandosis entwickelt hat, wobei man auch noch eine Zwischendosis vergessen hat. Das heißt, alle historischen Studien sind schlichtweg zu ignorieren, weil sie mit einer falschen Dosierung, mit einem falschen Loading gelaufen sind. Da gebe ich Ihnen recht: Es gibt dann keine Vergleichsstudie zu Tamoxifen, weil zu dem Zeitpunkt, da man diese Studie aufgesetzt hätte, kein den Patienten zugewandter Therapeut eine Patientin da hätte hineinrandomisieren wollen, denn Tamoxifen ist dem Aromatasehemmer unterlegen, und der Aromatasehemmer ist Fulvestrant unterlegen. Die entsprechende Studie gibt es sogar bei unbehandelten Patientinnen aus England. Da können wir dann die Resistenz sozusagen herausrechnen, und das wissen wir dann. Also, historische Vergleiche bringen uns hier überhaupt nicht voran.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nossek, dann Herr Kaiser.

Herr Dr. Nossek (Pfizer): Nur noch einmal, um das richtigzustellen: Ich wollte nicht anregen, dass wir die FDA-Zulassung für unsere Verfahren hier heranziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Selbst wenn Sie es angeregt hätten, hätten wir es nicht getan.

Herr Dr. Nossek (Pfizer): Selbstverständlich. – Mein Aspekt war einfach nur, zu unterstreichen, dass das Thema kontrovers ist und dass es gute Gründe für die eine oder die andere Entscheidung gibt, nicht mehr und nicht weniger. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, dann Herr Mayer und Frau Houwaart.

Herr Dr. Kaiser: Vielleicht kurz noch zu Frau Lüftner; es geht mir nur um das Thema Fulvestrant. Ich habe zwei Anmerkungen und eine Frage. Die EMA hat bei ihrer Entscheidung nicht einfach nur eine

historische Betrachtung angestellt. Vielmehr hätte die EMA, wenn die Daten so eindeutig wären, wie Sie sie gerade beschrieben haben, eine positive Entscheidung getroffen. Sie haben sich alles angeschaut. Das ist eben nicht so eindeutig, wie es teilweise geschildert wird.

Was jetzt die Fulvestrant-Behandlung insgesamt in Deutschland angeht, habe ich bislang nur Behauptungen gehört. Gibt es valide Daten, die zeigen, dass in dieser konkreten Situation, über die wir sprechen, tatsächlich Fulvestrant praktisch ausschließlich verwendet wird? Wenn ja, welche sind es, wo sind sie zitiert, sind sie insbesondere in der Stellungnahme zitiert? – Das ist ja die Aussage; denn in einer bestimmten Konstellation wurde Fulvestrant durchaus als mögliche zweckmäßige Vergleichstherapie angegeben, aber nur nach einer bestimmten Vorbehandlung. Gibt es also genau für diese Situation, wie sie in der Studie hier durchgeführt wurde, für Fulvestrant entsprechende Belege für Deutschland?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Nossek, bitte.

Herr Dr. Nossek (Pfizer): Also, es gibt in der Tat eine Auswertung des Tumorregisters Mammakarzinom, in der Fulvestrant in der Zweitlinie die am häufigsten eingesetzte Substanz darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Meine Frage ist: Ist das in der Zweitlinie die konkrete Situation, wie sie auch in der Studie durchgeführt wurde, das heißt mit entsprechender Vor- oder Nichtvorbehandlung, oder sprechen Sie hier nur von Zweitlinie insgesamt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nossek.

Herr Dr. Nossek (Pfizer): Das ist eine Auswertung, in der von Zweitlinie gesprochen wird, aber ich denke, wir sollten – – Die Datenlage zur endokrinen Vortherapie vs. Zweitlinie ist natürlich dünn. Was wir momentan haben, ist eine Auswertung des Tumorregisters Mammakarzinom, die exakt belegt, dass die Zweitlinie eben am häufigsten mit Fulvestrant behandelt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Kaiser, jetzt noch einmal.

Herr Dr. Kaiser: Das bedeutet, die Auswertung ist nicht so differenziert wie in der Studie, und wenn es eine andere Auswertung gäbe, wäre ich dankbar, wenn sie jemand benennen könnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt, Sie lösen unser Problem.

Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO): Ganz kurz: Es hat leider einen Moment gedauert, bis ich das Zitat gefunden hatte, aber das übt natürlich. Das ist eine Arbeit vom Kollegen Hartkopf aus Tübingen, 2002 in press publiziert, wo er klar gezeigt hat, dass das, was wir alle in praxi wissen, auch geschrieben Bestand hat, dass auch bei vorbehandelten Patienten Fulvestrant sehr häufig im therapeutischen Alltag eingesetzt wird. – Vielen Dank. Ich kann Ihnen das Zitat gerne zukommen lassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wie lange ist das jetzt her, 16 Jahre oder 20 Jahre? – Bitte schön, Frau Brucker.

Frau Prof. Dr. Brucker (DGS): Ja, 2018 ist die Publikation erschienen, und darin geht es darum, dass wir in einem großen Netzwerk, dem PRAEGNANT-Netzwerk, Daten in Bezug auf metastasierte

Mammakarzinom-Patientinnen erheben und wir aus diesem Netzwerk, in dem mittlerweile fast 3 000 metastasierte Patientinnen erfasst sind, die Daten herausgefischt haben. Es sind also Alltagsdaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer und dann Frau Houwaart.

Herr Dr. Mayer: Es hat sich bei mir erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Hat sich erledigt? – Frau Houwaart.

Frau Dr. Houwaart: Dies ist eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Mich hat es irritiert, dass im Dossier geschrieben wurde, dass Sie entgegen der vorherigen Empfehlung des G-BA die Ereigniszeitanalysen für unerwünschte Ereignisse hochgesetzt haben. Sie haben da die Inzidenzschwelle auf 20 Prozent gesetzt, jeweils nur in einem Studien-Arm. Können Sie mir erklären, wieso Sie das gemacht haben?

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

Frau Böhme (Pfizer): Wir haben im Dossier für alle unerwünschten Ereignisse Häufigkeitstabellen dargestellt, das heißt, getrennt nach Systemorganklassen der unerwünschten Ereignisse. Wir haben also nicht generell unerwünschte Ereignisse zurückgehalten. Sie haben erwähnt, die Ereigniszeitanalysen haben wir ab einer gewissen Inzidenzschwelle dargestellt. Dafür haben wir unterschiedliche Schwellenwerte für die unterschiedlichen Kategorien gewählt.

Für die häufigen unerwünschten Ereignisse, bei denen wir sozusagen über alle Grade hinweg die unerwünschten Ereignisse betrachten, haben wir die 20 Prozent gewählt, was Sie jetzt gerade erwähnt hatten. Im Beratungsgespräch hatte der G-BA uns 10 Prozent empfohlen. Wir müssen aber auch einfach sagen, aufgrund der Kürze der Zeit zwischen Datenschnitt und Einreichung des Dossiers mussten wir auch – – Damit wir ein vollständiges Dossier einreichen können, haben wir eine andere Inzidenzschwelle gewählt, die aber zusätzlich aus unserer Sicht dennoch relevant ist und auch keine Signale zurückgehalten oder verschleiert hat. Wir haben, wie gesagt, zu allen unerwünschten Ereignissen Häufigkeitstabellen dargestellt. Nur für die Ereigniszeitanalysen mussten wir Inzidenzschwellen wählen. Diese Inzidenzschwellen werden aktuell diskutiert. Es gibt also noch keine allgemein anerkannten oder vorgeschriebenen Inzidenzschwellen. Wir mussten uns fürs Dossier entscheiden und haben uns für diese 20 Prozent entschieden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Herr Leverkus, Sie haben die Gelegenheit, die letzte Stunde oder die letzte Stunde 15 Minuten zusammenzufassen.

Herr Leverkus (Pfizer): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Vielen Dank für die interessante und konstruktive Diskussion. Ich fasse kurz zusammen: PALOMA-3 ist eine positive Studie. Auf der Gesamtpopulation zeigen sich tendenziell Vorteile im Gesamtüberleben. Wir sehen im Prinzip auch auf der Gesamtpopulation 7 Monate. Das Signifikanzniveau von 5 Prozent wird leider mit einem p-Wert von 8,9 Prozent knapp verfehlt. Wir haben Ihnen die PALOMA-3-Studie noch einmal vorgelegt, wir haben im Prinzip einen neuen Datenschnitt mit sehr reifen Daten vorgelegt und haben darauf auch gewartet. Wir sehen einen Unterschied von 7 Monaten in den beiden Gruppen bei den postmenopausalen Frauen. Dieser Unterschied ist klinisch relevant, robust und valide. Wir sehen weiter eine Verschiebung der Chemotherapie um 9 Monate, die in beiden Gruppen statistisch signifikant ist. Wir haben auch gehört, dass diese Verschiebung klinisch relevant ist.

Der G-BA hat aufgrund physiologischer Unterschiede zwischen den Gruppen der prä- und der postmenopausalen Frauen unterteilt. Wir haben gehört, dass diese physiologischen Unterschiede auch klinisch relevant sind.

In der Versorgung wird Fulvestrant im therapeutischen Alltag häufig eingesetzt; soweit ich verstanden habe, ist es quasi Standard. Von daher hat der G-BA Fulvestrant auch im ersten Verfahren als Vergleichstherapie akzeptiert.

Nach der gesamten Diskussion gehen wir davon aus, dass Palbociclib einen klinisch relevanten Zusatznutzen hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ganz herzlichen Dank, Herr Leverkus, für diese aus Ihrer Sicht gegebene Zusammenfassung und für Ihr Petikum. – Danke an alle, die unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das natürlich zu wägen haben. Damit beenden wir diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11:23 Uhr