

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Talazoparib D-545**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. Oktober 2020  
von 10:01 Uhr bis 11:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Glastetter  
Frau Dr. Runkel  
Frau Schmitter  
Herr Kullack

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Höller  
Frau Dahlems

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

Frau Dr. Dannemann  
Frau Dr. Riplinger

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

Frau Dr. Silberbach  
Frau Miller

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

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Dr. Wille

Angemeldeter Teilnehmer der **DGGG + AGO:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

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

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

Herr Prof. Hartkopf

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Schönen guten Morgen, meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich darf Sie herzlich zu unserer heutigen Anhörung begrüßen. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und muss heute Herrn Professor Hecken vertreten, der nicht anwesend sein kann. Wir beginnen mit unserer mündlichen Anhörung gemäß § 35 a Absatz 3 Satz 2 mit dem Wirkstoff Talazoparib zu dem Ergebnis des IQWiG vom 28. August 2020. Stellungnehmer waren Pfizer Pharma GmbH als Hersteller, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und die Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Senologie, Eisai, MSD Sharp & Dohme, Roche Pharma und vfa, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Da wir, wie Sie wissen, ein Wortprotokoll führen, bin ich gehalten, formell die Anwesenheit festzustellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer, Pfizer, müssten da sein Frau Dr. Glastetter, Frau Dr. Runkel, Frau Schmitter und Herr Kullack, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Ludwig, von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologie und Onkologie Herr Professor Schmidt, von der DGHO Herr Professor Wörmann und Frau Professor Lüftner – Frau Professor Lüftner ist noch nicht anwesend –, dann von Eisai Herr Dr. Höller und Frau Dahlems und von Roche Frau Dr. Dannemann und Frau Dr. Riplinger, von MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Silberbach und Frau Miller und Herr Dr. Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Darf ich fragen: Habe ich Herrn Professor Hartkopfs Anwesenheit schon geprüft? Ist er da? – Ja. Wunderbar. Seien Sie herzlich begrüßt, Herr Professor Hartkopf. Für das Protokoll: Frau Lüftner ist inzwischen auch da.

Wir beginnen mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Frau Schmitter, dann haben Sie das Wort, bitte schön.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Mein Name ist Sarah Schmitter, und ich leite bei Pfizer das Team, das für alle Projekte im Zusammenhang mit der Nutzenbewertung verantwortlich ist. Wenn Sie einverstanden sind, würden sich aufgrund der Videokonferenzsituation zuerst meine Kollegen, die heute mit mir an der Anhörung teilnehmen, selbst vorstellen. Im Anschluss würde Frau Glastetter Talazoparib und dessen Bedeutung in der Versorgung darstellen, bevor ich auf die wichtigsten Punkte aus der Nutzenbewertung eingehe.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay.

**Herr Kullack (Pfizer):** Ich bin Max Kullack und verantwortlich für den statistischen Teil des Talazoparib-Profiles.

**Frau Dr. Runkel (Pfizer):** Guten Morgen! Mein Name ist Eva Runkel, ich bin Molekularmedizinerin und aus der Medizin für Talazoparib verantwortlich.

**Frau Dr. Glastetter (Pfizer):** Guten Morgen! Ich bin Esther Glastetter und leite bei Pfizer Deutschland das medizinische Brustkrebsteam. – Ich werde Ihnen nun einleitend gerne kurz den klinischen Stellenwert von Talazoparib darstellen. Der PARP-Inhibitor ist eine neue und spezifische Therapieoption für Patienten und Patientinnen mit einer BRCA-Keimbahn-Mutation und einem HER2-negativen Mammakarzinom in Deutschland. Talazoparib ist zugelassen für die Situation nach Vorbehandlung mit Anthrazyklin- oder Taxan-basierter Chemotherapie und bei hormonrezeptorpositivem Brustkrebs einer

zusätzlichen endokrinen Vortherapie. Diese Kriterien waren in der EMBRACA-Studie umgesetzt und spiegeln auch sehr gut die Versorgungsrealität in Deutschland wider.

Die Patientinnen befinden sich hier in einer weit fortgeschrittenen Erkrankungssituation, in der Heilung äußerst unwahrscheinlich ist. Hinzu kommt, dass dieser Brustkrebstyp familiär bedingt ist, also vererbt wird. Durch die familiäre Prädisposition haben die Betroffenen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko und erkranken im Schnitt etwa 20 Jahre früher, das heißt, in der Regel sind sie jünger als 50 Jahre. Das bedeutet auch: Sie sind häufig berufstätig, haben Kinder in der Schule, und entsprechend ihrer Lebenssituation leiden sie besonders unter ihrer Arbeitsunfähigkeit und dem zurückgestellten sozialen Leben. Therapieziel in dieser Situation ist eine möglichst lange Tumorstabilisierung bei Symptom- und Schmerzfreiheit, und vor allen Dingen der Erhalt einer guten Lebensqualität spielt eine besonders wichtige Rolle.

Talazoparib hat in der EMBRACA-Studie – wie im Dossier detailliert dargelegt – seine starke und anhaltende Wirksamkeit, ein handhabbares Sicherheitsprofil sowie die klinisch bedeutsame Verbesserung von Lebensqualität eindrucksvoll gezeigt. Im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie verlängerte Talazoparib signifikant die Zeit beim Fortschreiten der Tumorerkrankung, und mehr als doppelt so viele Patienten sprachen auf die Therapie mit einem Rückgang der Tumorlast an. Für einen Teil der Patientinnen konnte sogar eine Komplettremission erreicht werden.

Beim Sicherheitsprofil traten erwartungsgemäß für Tumorthérapien in beiden Studienarmen unerwünschte Ereignisse auf. Die häufigsten unter Talazoparib berichteten Nebenwirkungen waren Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems, insbesondere die Anämie und die Thrombozytopenie, während sich bei der Neutropenie signifikante Vorteile für Talazoparib zeigten. Insgesamt gab es weitere Vorteile für Talazoparib gegenüber der Chemotherapie. Die Behandlung führte zu einer statistisch signifikanten Vermeidung von schweren Nebenwirkungen. Bei der Bewertung einzelner spezifischer Nebenwirkungen sind die für die Patientinnen bedeutsame Vermeidung von Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts, beispielsweise Diarrhöen und Abdominalschmerz, sowie das Hand- und Fußsyndrom zu nennen.

Da ich eingangs vom hohen Stellenwert der Lebensqualität in der Zielpopulation sprach: Die Patientinnen bestätigten selbst über die erfassten Patientenfragebogen ihre Erleichterung von Symptomen und eine deutlich verbesserte Lebensqualität unter Talazoparib-Behandlung, verglichen mit Patientinnen unter Chemotherapie. So profitierten die Patientinnen unter Talazoparib von einer zumeist klinisch relevanten Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und krankheitsassoziierten Symptomen und ergänzend von einer längeren Zeit bis zur Verschlechterung, das heißt pragmatisch übersetzt: Den Patientinnen ging es unter Talazoparib besser und das auch deutlich länger als unter Chemotherapie. Mit Talazoparib werden die verfügbaren Therapiemöglichkeiten um ein modernes, einfach einzunehmendes Medikament sowie eine wirksame und lebensqualitätserhaltende Option erweitert. Die PARP-Inhibitoren werden in der nationalen Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie bereits als neue Therapieoption für Patientinnen mit BRCA-Keimbahn-Mutationen und fortgeschrittenem HER2-negativen Brustkrebs empfohlen.

Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit. Meine Kollegin, Sarah Schmitter, wird nun auf einige Aspekte der IQWiG-Nutzenbewertung eingehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank.

**Frau Schmitter (Pfizer):** In vielen Punkten stimmen das IQWiG und Pfizer überein, was die Nutzenbewertung von Talazoparib betrifft. Ein Dissens besteht im Hinblick auf das Verzerrungspotenzial. Unserer Ansicht nach weist die randomisiert kontrollierte Studie EMBRACA, die die Grundlage der Bewertung ist, ein geringes Verzerrungspotenzial auf. Dass die Ergebnisse der Studie EMBRACA valide sind, haben zwei Analysen gezeigt, die wir mit der Stellungnahme eingereicht haben. Zum einen sind die Charakteristika der relevanten Studienpopulation und der 17 Patienten, die ihre Studienteilnahme vor der ersten Gabe der Studienmedikation vorzeitig beendet haben, vergleichbar. Die vorzeitige Beendigung der Studienteilnahme der Patienten hat somit keinen Einfluss auf die Effekte. Zum anderen werden die beobachteten Effekte durch eine weitere Sensitivitätsanalyse bestätigt. Das IQWiG und Pfizer sind sich einig, dass die positiven Effekte von Talazoparib über mehrere Endpunkte hinweg in den Kategorien Lebensqualität, schwere Nebenwirkungen sowie nicht schwere Symptome und Nebenwirkungen die negativen Effekte deutlich überwiegen. Wir sehen insgesamt für Talazoparib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Nun freuen wir uns, Ihre noch offenen Fragen beantworten zu können. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für Ihre Stellungnahme. – Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Es ist darauf hingewiesen worden, dass andere PARP-Inhibitoren wie Olaparib eine vergleichbare Wirksamkeit haben, wohl aber unterschiedliche Nebenwirkungen. Meine Frage ist: Würde ein bestimmter Patientenkreis eher von Talazoparib oder eher von Olaparib profitieren? Gibt es darüber Erkenntnisse?

Meine zweite Frage ist: Sind aufgrund der Ungleichverteilung im Bereich der Altersgruppen und der geringen Anzahl von Patienten mit ECOG-Status 2 bei den Nebenwirkungen für diese Patienten gegebenenfalls besondere Aspekte zu berücksichtigen? – Das sind meine beiden Fragen. Wer kann dazu von den Klinikern vielleicht etwas sagen? – Herr Professor Schmidt, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Das sind berechtigte Fragen, kein Zweifel. Tatsächlich ist es so, dass sich die PARP-Inhibitoren graduell unterscheiden. Ein Problem ist sicherlich, wenn man so will, eine gesteigerte Rate an Anämie, die letzten Endes bei Olaparib etwas stärker ausgeprägt zu sein scheint als bei Talazoparib, wenn man sich auf das Glatteis der Zwischenstudienvergleiche begibt, aber vom Prinzip her geht es in eine ähnliche Richtung. Letzten Endes haben wir das auch bei anderen Medikamentenklassen, wie bei den CDK-4/6-Inhibitoren, die uns die letzten Monate oder die letzten Jahre eng begleitet haben, sodass von Medikamentenklassen unterschiedliche Medikamente mit nur graduellen Unterschieden auftreten.

Zu Ihrer zweiten Frage mit den Patienten im ECOG 2 würde ich persönlich schätzen, dass es keinen signifikanten Unterschied in der Bewertung der Studienergebnisse gibt. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ergänzend dazu Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO):** Ich wollte vor allen Dingen kurz auf die zweite Frage eingehen. Patienten mit einem ECOG 2 sind generell fragiler und können im Sinne von Nebenwirkungen akzentuierter auf Arzneimittel reagieren. Ich denke, es gibt keine verbindlichen Daten dazu, dass man diese nicht so führen kann. Aber ich glaube, der kultivierte Onkologe und Gynäkologe wird sie engmaschiger führen, um sicherzustellen, dass man nichts übersieht. Ich glaube, wie gesagt, jeder mit ECOG 2 ist etwas anfälliger für Nebenwirkungen, braucht ein engmaschigeres Monitoring. Das ist aber kein Grund, a priori zum Beispiel eine Dosisreduktion herbeizuführen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Professor Lüftner. – Frau Müller von der KBV.

**Frau Dr. Müller:** Guten Morgen erst mal. Ich hoffe, Sie können mich gut hören. Ich habe zwischendurch immer Probleme mit der Verbindung; ich weiß nicht warum.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wir können Sie gut hören, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Sehr schön. – Wenn keine anderen von den medizinischen Experten zu den von Ihnen gestellten Fragen noch Bemerkungen haben, würde ich gerne allgemein die medizinischen Experten fragen, wie sie den Stellenwert von Talazoparib, nicht nur im Vergleich zu Olaparib – dazu haben sie sich eben geäußert –, Sie benennen unterschiedliche Ausprägungsgrade, sondern auch im Vergleich zur Chemotherapie, die in der Studie untersucht wurde, und auch zu weiteren Therapieoptionen, wie zum Beispiel – darauf hatte die AkdÄ in ihrer Stellungnahme hingewiesen – die Möglichkeit einer endokrin basierten Therapie, also einer erneuten Therapie nach Progress, und auch Carboplatin. Darauf hatten sowohl die DGHO als auch die AkdÄ hingewiesen, insbesondere beim Triple-negativem Brustkrebs. Könnten Sie bezüglich Wirksamkeit, Lebensqualität, Nebenwirkungen etwas aus der Praxis sagen? Welche Rolle spielen die in der hier untersuchten Therapiesituation?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Müller. – Dazu haben sich Herr Professor Ludwig und Herr Professor Schmidt gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Vielen Dank, Herr Zahn. – Ich wollte zunächst erwähnen, dass Herr Dr. Wille von der AkdÄ auch anwesend ist; Sie haben ihn am Anfang nicht aufgerufen, vielleicht ist er nicht gemeldet worden. – An unserer Stellungnahme haben sich zwei onkologische Fachärztinnen beteiligt, und wir sind letztlich doch zu unserer anderen Einschätzung gekommen als die, die am Anfang von Pfizer und auch vom IQWiG geäußert wurde. Wir halten einen Zusatznutzen eindeutig für belegt, sehen aber nur einen Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen. Ich möchte beginnen, das kurz zu begründen, und Herr Dr. Wille wird das fortsetzen.

Zweifelsfrei ist es so, dass es verschiedene Punkte gibt, die ein Verzerrungspotenzial induzieren. Dazu zählt aus unserer Sicht vor allen Dingen das Carboplatin, das sicherlich eine wirksame Substanz bei dieser Entität des Mammakarzinoms ist, aber nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie in ausreichendem Umfang eingesetzt wurde. Wir halten auch die Angaben zu den endokrinen Vortherapien bei den hormonrezeptorpositiven Patientinnen mit Mammakarzinom für sehr ungenügend. Auch daraus resultiert aus unserer Sicht ein hohes Verzerrungspotenzial, und wir glauben, dass letztlich die Betrachtung von Metastasierungsmustern in den Altersgruppen  $< 50$  und  $\geq 50$  Jahre sehr wichtig gewesen wäre. Zweifellos ist es so, dass hinsichtlich Mortalität kein Zusatznutzen gezeigt werden konnte. Bei der Morbidität sehen wir den Zusatznutzen durch den verzögerten radiologischen Progress als eindeutig bewertbar. Aber völlig ungenügend ist aus unserer Sicht die Nachverfolgung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität und der Nebenwirkungen über einen Zeitraum von 30 Tagen. Das ist sicherlich nicht ausreichend. Von daher ist die Einschätzung der AkdÄ eindeutig: Zusatznutzen ja, Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen – genauso, wie wir damals Olaparib beurteilt haben. – Ich würde gerne an Herrn Wille weiterleiten, der sich sehr intensiv mit den biometrischen und statistischen Daten beschäftigt hat – wenn das für Sie okay ist, Herr Zahn.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** So machen wir das, Herr Professor Ludwig. – Herr Dr. Wille, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Schönen guten Morgen noch von meiner Seite. Ich wurde übersehen. – Herr Ludwig hat schon etwas zum Verzerrungspotenzial gesagt. Wir sehen es tatsächlich als einen Anhalt. Das hat mehrere Gründe, die zum Teil schon genannt wurden. Es ist zwar eine randomisierte, aber

offen durchgeführte Studie und im Grunde überall, wo wir Vorteile sehen, sind es doch Vorteile aus dem Bereich der Symptomatik, aus dem Bereich der Verträglichkeit und der Funktionsparameter, die gerade bei einer offenen Studie für Verzerrungen sehr anfällig sind – das ist ein Punkt – zum anderen die verkürzte Nachbeobachtungszeit für alle diese Parameter von nur 30 Tagen über die Behandlung hinaus; ein weiterer Punkt, der dazu führt, dass das Verzerrungspotenzial für alle hier relevanten Endpunkte hoch ist. Was auch schon erwähnt wurde, was wir ein wenig anders sehen, ist, dass nach der Randomisierung der Gruppenunterschied doch sehr deutlich war von den Patienten, die ausgeschieden sind. Das war prozentual ein Unterschied zwischen den Gruppen von 12 Prozent, die ebenfalls ein hohes Verzerrungspotenzial für die Gesamtstudie, also über alle Endpunkte, beinhaltet. – Das vielleicht zum Verzerrungspotenzial.

Natürlich geht auch ein, dass wir die Vortherapie, die die Patienten erhalten haben, zum Teil nicht ausreichend nachvollziehen können. Zum Beispiel gibt es schon Unklarheiten, wie viele Patienten tatsächlich eine Anthrazyklin- oder Taxan-Vortherapie erhalten haben und denen, die sie es erhalten könnten, das ist im Grunde unklar. Es variieren auch die Angaben recht stark vom EPAR. Es werden Zahlen genannt, die bei etwa 77 Prozent liegen. Wenn man sich die Angaben zur Vortherapie in der Dossierbewertung des IQWiG anschaut, findet man nur, dass Taxan-Vorbehandlungen bei ungefähr 40 Prozent der Patienten und Anthrazyklin-Behandlungen bei 10 bis 17 Prozent der Patientinnen durchgeführt worden sind. Wie diese Diskrepanzen zustandekommen, können wir uns nicht ganz erklären, zumindest ist das in unseren Augen offen. Insofern ist allein die Vorbehandlung der Patienten, was die Chemotherapie angeht, unklar. Weiterhin auch die endokrine Therapie, wo in der relevanten Teilpopulation unter den Patientinnen, die tatsächlich hormonrezeptorpositiv waren, nur ungefähr 60 Prozent – in beiden Gruppen etwas unterschiedlich, 64 Prozent und 59 Prozent –, wenn die eine Hormontherapie erhalten haben, hinterher, nach Progress, sind dann noch mal 15 Patientinnen jeweils dazugekommen. Zum Weiteren, um die schwierige Einordnung der Befunde zu bekräftigen: Bei den Platinbehandlungen, die erlaubt waren, zumindest für solche Patientinnen, die noch nicht platinresistent waren, da finden wir auch, dass es in der Vortherapie nur 15 bis 20 Prozent waren, aber nach Progress haben es noch bis zu 40, 42 oder 46 Prozent der Patientinnen erhalten. Also, alles Kriterien, die uns veranlasst haben, zumindest das Verzerrungspotenzial für alle Endpunkte schon mal als hoch anzusehen, und deshalb maximal auch nur einen Anhalt für den Vorteil zu sehen.

Wenn wir zu dem Ausmaß kommen, ist es so, dass die Bewertung der Kriterien, die einen Vorteil gezeigt haben, oder die Endpunkte, die einen Vorteil gezeigt haben, sämtlich durch das offene Studiendesign relativiert werden müssen. Viele der Kriterien, der Endpunkte, die bei den Symptomen Verbesserungsvorteile gezeigt haben, sind überschneidend mit denen, die auch bei der Funktion einen Vorteil gezeigt haben. Auf der anderen Seite sehen wir diese deutlich höhere Rate einer Thrombopenie und Anämie, die ebenfalls unter Talazoparib 38 Prozent häufiger waren als unter der Chemotherapie und auch transfusionsbedürftig waren.

Für die Einschätzung des Ausmaßes des Zusatznutzens, den wir generell anerkennen, haben wir uns nach Diskussionen innerhalb der Bewertungsgruppe dazu entschieden, dass wir im Vergleich zur Vergleichstherapie insgesamt nur einen geringen Zusatznutzen sehen; das sicherlich in einem Gesamtzusammenhang mit den genannten Problemen, die wir bei der Vortherapie sehen. Diese war in unseren Augen zumindest nicht ausreichend transparent, vielleicht sogar tatsächlich nicht ausreichend. Außerdem hätte es bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie sicherlich noch einige andere Optionen gegeben, die vom pharmazeutischen Unternehmer nicht aufgegriffen worden sind und auch nicht in der Definition oder Festlegung der Vergleichstherapie auftauchen. – Das vielleicht zunächst zu unserer Einschätzung, mit der Folge, dass wir einen Anhalt für einen geringen Zusatznutzen sehen. – Danke schön.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Wille, für diese wichtige Darstellung. Ich wollte nur der guten Ordnung halber sagen: Wir haben Sie selbstverständlich nicht übersehen, sondern Sie standen nicht auf der Anwesenheitsliste. Also, entschuldigen Sie bitte, dass wir das möglicherweise übersehen haben.

Dann würde ich Sie herzlich bitten, dass, wenn Sie sich zu Wort melden, das über den Chat machen, einfach über ein X im Chat. Das ist für uns etwas leichter, weil wir so viele Teilnehmer sind, als durch Handzeichen. Das wäre ganz nett. – Dann ist Herr Professor Schmidt, der hatte sich über Handzeichen gemeldet, an der Reihe. – Bitte schön, Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Ich habe die Argumente der Ärztekammer durchaus vernommen, in manchem nachvollziehbar, in manchem allerdings nicht wirklich nachvollziehbar. Man muss sagen, dass ein offenes Design in einem solchen Kontext durchaus häufig ist. Das erklärt gewisse Diskussionspunkte. Das ist auch irgendwie verständlich, wenn man einen Patienten behandelt. Patienten, die wissen, dass sie nicht die experimentelle Therapie bekommen, scheiden dann öfter aus der Studie aus. Dennoch denke ich, dass in dieser doch großen Phasen-III-Studie die Ergebnisse belastbar sind und das mögliche Verzerrungspotenzial nicht überbewertet werden sollte.

Ich hatte mich auf Ihre initiale Frage gemeldet, ohne zunächst auf die Argumente meiner Vorredner eingehen zu wollen. Was ich für relevant halte als jemand, der jeden Tag Patienten in dieser Situation therapiert und behandelt, ist vor allen Dingen die Lebensqualität. Die deutliche Verlängerung des Abfalls bis zum Beginn der Lebensqualität, das sind beinahe anderthalb Jahre, das ist in realiter für die Patienten ein extrem großer Vorteil, den man in dieser Form nur sehr selten beim fortgeschrittenen Mammakarzinom sieht. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Schmidt. – Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO):** Vielen Dank. – Ich muss sagen, dass ich die Wortmeldung der AkdÄ gehört, aber kaum verstanden habe. Ich würde einiges aus meiner Perspektive darstellen. Ich weiß nicht, warum man eine noch detailliertere Angabe des Metastasierungsmusters braucht, um ein Verzerrungspotenzial auszuschließen, weil ich keinerlei Daten zum Mammakarzinom in den letzten 25 Jahren kenne, bei denen das Metastasierungsmuster wirklich eine Prädiktion für die Effektivität einer Therapie war. Des Weiteren muss ich sagen, Sie fügen an, dass 60 Prozent der Patienten im Vorfeld eine Hormontherapie erhalten haben und die anderen nicht. Ich gehe davon aus, dass die Therapeuten keine Indikation für eine Hormontherapie gesehen und gerade deswegen die Patientinnen in diese Studie eingebracht haben. Dass danach Menschen noch irgendetwas erhalten, was sie vorher nicht erhalten haben, ist der Natur der Erkrankung und der Verzweiflung von Patient und Doktor geschuldet.

Sehr wichtig ist die Angabe oder der Verweis auf Platin, das sehe ich durchaus auch so, dass man sich gewünscht hätte, im Vergleichsarm Platin drin zu haben, wenn es noch nicht vorgegeben ist. Andererseits muss man sagen, dass wir in Deutschland immerhin einen Standard haben, der bei allen Leitlinien Platinvorbehandlung vorschlägt, sodass es da passen würde. Was für mich der wichtigste Aspekt ist: Es wird darauf verwiesen, dass in unterschiedlichen Armen unterschiedliche Dropouts waren. Das spiegelt exakt den Patientenwunsch wider. Wenn ich heute in eine Studie randomisiere, wo die Patientin genau weiß, dass sie nicht das bekommt, was sie eigentlich will, dann geht sie da wieder raus. Das kann ich nicht beeinflussen; das liegt in der Natur der Dinge und ist dem Wunsch der Patientin geschuldet. – Vielen Dank.



**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Hartkopf, bitte.

**Herr Prof. Hartkopf (DGS):** Ich wollte mich dem, was Frau Lüftner gesagt hat, anschließen. Es geht vor allen Dingen um die Verbesserung der Lebensqualität. Sie können einer Patientin eine Chemotherapie ersparen und machen eine orale Therapie, die – das sieht man auch in den Ergebnissen, aber auch aus der ärztlichen Erfahrung – einfach eine gut verträgliche Therapie ist. Die Thrombozytopenien, die aufgeführt wurden – die Diskussion hatten wir schon häufiger – sind Laborveränderungen. Die sind für die Patientin nicht spürbar. Das ist etwas, was wir im Alltag sehr oft unter sehr vielen Therapien sehen und wo wir mit dem Management auch gute Erfahrungen haben. Von daher: Sie machen eine Behandlung – Verzerrungspotenzial hin oder her, da möchte ich einfach mal aus unserer Erfahrung sprechen –, die deutlich besser verträglich ist als eine Chemotherapie. Das ist nicht die erste Studie, die das zeigt, sondern bei dem anderen PARP-Inhibitor, bei Olaparib, war das genauso, dass man sehen konnte, dass die Lebensqualität besser ist, und das entspricht, wie gesagt, dem, was wir im klinischen Alltag sehen. Das ist das eine, und das andere: Sie können diese Therapie wahrscheinlich – das PFS ist etwas höher – länger machen als eine Chemotherapie. Das sind alles Punkte, die deutlich dafür sprechen, wenn man die Wahl hat, eine Chemotherapie oder einen PARP-Inhibitor zu geben, dass man dann den PARP-Inhibitor verwendet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Es folgen jetzt Herr Professor Ludwig, Frau Müller und Herr Kullack. – Bitte schön, Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Vielleicht kurz noch etwas zur präziseren Erklärung, warum sich unsere Expertinnen, die durchaus, Frau Lüftner, jahrzehntelange Erfahrung in der Behandlung von Frauen mit Brustkrebs haben, eine etwas differenziertere Aufteilung des Metastasierungsmusters gewünscht haben, und zwar zwischen lokal fortgeschrittenen metastasiert und viszeral bzw. versus rein ossär. Das sind Faktoren, die sicherlich eine Rolle spielen und die man nicht einfach mit seiner eigenen Erfahrung vom Tisch wischen kann. – Das hierzu.

Das Zweite: Die Frage des Verzerrungspotenzials hat Herr Wille sehr ausführlich dargestellt, und sie ist, glaube ich, nicht durch das, was eben gesagt wurde, widerlegt worden. Wenn jemand eine Neutropenie oder Thrombopenie hat, und das haben auch die Hämatologen als häufiges Problem einer Therapie, bedeutet das durchaus einen Faktor, der die Patienten psychisch belastet. Außerdem, wenn man sich das *New England Paper* anschaut, wurde dort klar erwähnt, dass aufgrund der Nebenwirkungen die Dosis reduziert bzw. angepasst wurde. Das heißt, es erfolgte eine Umstellung der Therapie, die auch eine Beeinträchtigung ist. So zu tun, als ob eine Neutro- und Thrombopenie und die Notwendigkeit wiederholter Laboruntersuchungen keinen Einfluss auf die Patienten hat, halte ich für unseriös und würde ich als jemand, der mit derartigen Komplikationen in der Therapie jahrzehntelang zu tun hat, widersprechen. – Das ist nur ganz kurz die Position der AkdÄ, die übrigens keine Ärztekammer ist, sondern der Fachausschuss der Bundesärztekammer.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank für die recht ausführlichen Antworten. – Sie haben eben einen Punkt angesprochen, das kam offensichtlich von der AkdÄ, die Imbalance bei Patienten, die bereits vor der ersten Studienmedikation die Studie abgebrochen haben – Frau Lüftner hat darauf hingewiesen, dass es vermutlich – das wäre auch eine Frage von mir gewesen – einfach dem Patientenwunsch entsprach. Jetzt habe ich dazu eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer und eine an die Fachgesell-

schaften. An den pharmazeutischen Unternehmer: Die Möglichkeit, vor der ersten Gabe der Studienmedikation abubrechen, war nur da, weil es sich um eine offene Studie handelte. Das ist einer der Gründe, warum das IQWiG ein anderes Verzerrungspotenzial sieht. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist: Warum haben Sie hier nicht im Sinne eines Double-Dummy-Designs verblindet? Meine Frage an die Experten ist: Hier haben wir ein sehr unterschiedliches Nebenwirkungsspektrum. Bei Talazoparib haben wir hauptsächlich hämatologische Nebenwirkungen, wenn man sich die Adverse Events of Special Interest ansieht, unter der Chemotherapie diverse andere, die der Patient auch merkt. Ich könnte mir vorstellen, dass bei solch unterschiedlichem Nebenwirkungsspektrum spätestens nach der ersten oder zweiten Gabe der Studienmedikation trotzdem eine de facto Entblindung eingetreten wäre, wenn die Studie verblindet gewesen wäre. Dazu hätte ich gern noch Informationen von den medizinischen Experten. Hätte man das mit dem offenen Studiendesign verhindern können, oder hätte man vielleicht nach einem oder zwei Zyklen im Therapiearm einen Abbruch von den Patientinnen gehabt, die scheinbar trotz Randomisierung in die Studie keine Chemotherapie erhalten wollten?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für diese beiden Fragen. – Die eine Frage richtete sich an den pU. Wer macht das? – Herr Kullack, bitte schön.

**Herr Kullack (Pfizer):** Vielen Dank. – Noch einmal kurz zu dem, was vorher zu den Vortherapien besprochen wurde: Die hormonalen Vortherapien – das waren 91 bzw. 83 Prozent –, was wir in der Stellungnahme nachgereicht haben. Zum anderen zeigen auch die Subgruppen keine Effekte, sodass wir nicht davon ausgehen, dass das für die von der Wirksamkeit her einen Effekt hat. – Zu der Frage von Frau Müller: Zu den 17 Patienten, die keine Therapie bekommen haben, haben wir in der Stellungnahme zum einen nachgereicht, dass diese Patienten eine ähnliche Baseline-Charakterisierung haben wie die ITT und dementsprechend da nicht von einer Verzerrung auszugehen ist und zum anderen die Sensitivitätsanalyse, die das auch bestätigt hat.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Müller, ist damit Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Nicht ganz. – Ich habe gefragt, warum der pU eine offene Studie gewählt hat und kein Double-Dummy-Design.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Kullack.

**Herr Kullack (Pfizer):** Frau Runkel möchte antworten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Gut. Bitte schön.

**Frau Dr. Runkel (Pfizer):** Das offene Studiendesign ist in dieser Indikation und randomisiert von der oralen Therapie auf eine Chemotherapie tatsächlich sehr häufig genutzt – ich mag fast Standard sagen –, weil es zum einen – das haben Sie selber angesprochen, Frau Müller – durch die unterschiedlichen Nebenwirkungsprofile der untersuchten Medikationen sich noch mal in gewisser Weise der Sache selbst geschuldet entblindet hätte. Es wurden Routinechemotherapien verwendet, die seit Jahren bekannt sind und deren Nebenwirkungen auch entsprechend bekannt sind.

Ein zweiter Aspekt, der zu beachten ist, ist die Patientenbelastung. Wir haben einmal eine orale Therapie gegen verschiedene intravenöse Therapien und eine orale Chemotherapie verglichen. Das würde bedeuten, dass sämtliche Parameter als Placebo hätten dargestellt werden müssen bzw. dem Patienten gegeben werden müssen, und die unterschiedlichen Chemotherapeutika haben auch verschiedene

Verabreichungsschemata. Das würde bedeuten, dass die Patienten häufige Placebospritzen, i.v.-Gaben bekämen plus die Tabletten einnehmen müssten. Es wäre auch nicht gut mit den Pausen vereinbar gewesen. Insofern sei zusammenfassend gesagt, dass die Nichtverblindung für den Patienten und auch durch diese Entblindung der Nebenwirkungen Vorteile bei dieser Studie zeigt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ist Ihre Frage abschließend beantwortet?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe mich gemeldet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich weiß nicht, ob es gerade passt, aber ich glaube, der kritische Punkt hier ist, dass die Applikation unterschiedlich ist. Es gibt bei den Vergleichstherapien intravenöse Applikationen. Das würde bedeuten haben, dass man eine Studie mit intravenösen Applikationen nur zum Zwecke der Verblindung hätte machen müssen. Ich glaube, dass das in einem solchen Design in dieser fortgeschrittenen Situation nicht angemessen ist. Wir haben es schon einmal diskutiert, ich glaube, bei Olaparib. Ich glaube, dass das Design durchaus angemessen ist. Damit muss man das Verzerrungspotenzial in Kauf nehmen. Aber eine Placebo-Blindinfusion nur zu einer Verblindung zu machen, erscheint mir schwierig. Dazu kommt, dass im speziellen Nebenwirkungsprofil die Hand-Fuß-Syndrom-Symptomatik bei einer Chemotherapie relevant ist, und zwar sowohl bei der Chemotherapie vor allem mit dem Capecitabin in der oralen Therapie, das heißt, dann wäre relativ schnell die Verblindung aufgehoben gewesen.

Ich glaube, der kritischste Punkt ist hier nach unserer Meinung, dass wir zum einen dahin kommen, dass wir in der Tat beim progressionsfreien Überleben einen Vorteil haben und jetzt das, was wir immer gefordert haben, ein PFS plus haben. Das heißt, wir haben nicht nur ein progressionsfreies Überleben, sondern einen Gewinn an Lebensqualität in einer ganzen Reihe von Parametern. Deshalb scheint mir das sehr vergleichbar mit der Situation bei Olaparib zu sein. Es gibt vielleicht einen kleinen Extrapunkt: Wenn man sich die Kurven in der Langzeitüberlebensanalyse von Talazoparib anschaut, hat man den Eindruck, dass es eine längere und bessere Überlebensrate nach vielen Jahren gibt. Da sind wir etwas vorsichtig, weil die Kurven jetzt auseinandergehen, zum Zeitpunkt, wo Olaparib noch nicht ausgewertet wurde. Aber es wäre schon eine kritische Frage, ob potenziell für eine kleine Gruppe von Patienten mit dieser genetischen Aberration vielleicht ein besseres Langzeitergebnis herauskommen könnte.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Es ist schon Vieles gesagt worden. Ich möchte noch einmal auf den Punkt zum Verzerrungspotenzial auf Studienebene eingehen. Dass die Studie nicht verblindet ist, haben wir, glaube ich, gerade gehört. Das macht in dieser Situation mit den vielen verschiedenen Therapien auch Sinn – Herr Wörmann hat das gerade ausgeführt. Trotzdem – und das hat Herr Wörmann auch gesagt – muss man in so einer Situation in Kauf nehmen, dass das Verzerrungspotenzial einfach höher ist, weil die Patienten nun mal in Kenntnis ihrer Therapie sind. Sie haben eben gesagt, Frau Lüftner, dass es der Patientenwunsch ist, dass sie, sobald sie wissen, welche Therapie sie bekommen, die Studie abbrechen. Das ist richtig. Aber auch das führt dazu, dass man bezogen auf die ITT-Analyse eine Unsicherheit in Kauf nehmen muss. Das begründet erst einmal das hohe Verzerrungspotenzial. Da hilft es auch nicht – wie der pU eben ausgeführt hat –, dass die Patientencharakteristika vergleichbar sind. Das ist kein Anhaltspunkt dafür, dass hier keine Verzerrung vorliegt. Was man nicht vergessen darf, ist, dass dieser Punkt, der nur einer von vielen ist – – Wir haben eine offene Studie, wir haben subjektive

Endpunkte, und in einer solchen Situation haben wir nun mal inhärent ein hohes Verzerrungspotenzial. Da sind die Patientinnen, die zu Beginn die Studie abbrechen, nur einer von vielen Punkten.

Ich habe mir gerade, um auf Herrn Wörmanns Statement einzugehen, die Kaplan-Meier-Kurve angeschaut. Zu dem Zeitpunkt, an dem die Kurven auseinandergehen, sind nur noch sehr wenige Patienten unter Risiko. Ich bin nicht ganz sicher, ob ich Ihre Einschätzung teilen würde, dass man da vielleicht von Langzeitvorteilen ausgehen kann, weil das in dieser Situation doch sehr unsafe ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Vervölgyi. – Herr Dr. Wille, bitte.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Auf das Verzerrungspotenzial und das offenen Design brauche ich, glaube ich, jetzt nicht mehr einzugehen. Ich bin über die Angabe gestolpert, die offenbar jetzt durch neue Zahlen korrigiert worden ist mit der Vortherapie, mit der endokrinen Vortherapie, also mit Ihren eigenen Einreichungen. Da war es zumindest so, dass unter den hormonrezeptorpositiven Patientinnen der relevanten Teilpopulation der Anteil der Patientinnen, die eine Hormontherapie vorher bekommen haben, 64 bzw. 60 Prozent war. Wenn Sie neue Zahlen haben, können wir das nicht nachvollziehen. Ich frage mich im Grunde auch, wo diese neuen Zahlen jetzt herkommen.

Dann wollte ich noch mal kurz zu dem im Langzeitverlauf – – Es gibt von dieser Studie eine Auswertung, publiziert im August 2020, wo das Overall Survival prozentual etwa gleich war. Insofern hat sich dieses Auseinanderdriften der Kurven, das vielleicht bei dem früheren Datenschnitt noch zu vermuten oder zu erhoffen war, offenbar nicht bestätigt. – Ich glaube, das war es erst mal mit der offenen Studie. Es ist, wie Herr Wörmann gesagt hat, nachvollziehbar, dass man so eine Studie offen durchführt, aber man muss dann dieses höhere Verzerrungspotenzial in Kauf nehmen, auch die Einschätzung, die wir hier haben. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Frau Professor Lüftner, Sie haben sich direkt dazu gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO):** Ich hatte mich eigentlich schon die ganze Zeit gemeldet. – Es ist ein wenig redundant, aber vielleicht ausreichend plakativ, um das darzustellen. Eribulininfusionen sind fünf Minuten, Vinorelbine sind 15 Minuten, Gemcitabine sind 30 Minuten, und wäre Platin drin, dann wäre es eine Stunde. Das heißt mit anderen Worten: Ich kann sehr gut nachvollziehen, dass das letztendlich eine offene Studie geworden ist, zumal die Prämedikationen, die Vor- und Nachmessungen usw. komplett unterschiedlich sind. Das geht einfach nicht anders. Dann ist es immer so: Ich nehme einmal die Patientin an der anderen Seite des Schreibtisches, die jetzt weiß, was da ist. Wissen Sie, was die mir sagt? Ich will keine Chemotherapie, die kann ich immer noch haben, gehen Sie weg damit, da gehe ich nicht ran. Das ist die normale gesunde Reaktion einer Patientin.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Herr Marx, bitte.

**Herr Kullack (Pfizer):** Noch einmal zu einer Anmerkung von Herrn Wille: Die Zahlen kommen daher, die endokrinen Vortherapien von jeglichem Setting, also 91 und 83 Prozent, das war jegliches Setting, ob nun adjuvant oder neoadjuvant; daher der Unterschied.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Vielen Dank. – Jetzt ist Herr Marx vom GKV-Spitzenverband an der Reihe.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Bevor ich meine Frage stelle, möchte ich gern an etwas erinnern. Es wurde gerade der Terminus Vermeidung einer Chemotherapie in den Raum geworfen. Ich möchte in

Erinnerung rufen, dass wir hier in dem Zustand sind, dass die Zulassung von Talazoparib ist, dass es nach einer Anthrazyklin- und Taxan-haltigen Chemotherapie angewendet werden soll, es sei denn, diese Arzneistoffe kommen nicht infrage. Das heißt, eine Vermeidung von Chemotherapie in der Form, dass man eine Wahl hat, steht in der Form jetzt nicht in Rede; daran möchte ich noch einmal erinnern, dass wir, wie die Zulassung von dem Arzneistoff ist, über den wir jetzt gerade sprechen.

In diesem Hinblick formuliere ich meine Frage direkt an den pU: Es ist so, dass bezüglich der Patientendaten, die in der Nutzenbewertung dargestellt sind, 40 Prozent der Patienten keine vorhergehende Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben. Können Sie kurz darauf eingehen, warum nicht, und können Sie auf die vom IQWiG festgestellte Diskrepanz zwischen den Angaben im Modul 4 a und dem von Ihnen eingereichten Anhang 4 g eingehen? Das ist mir in der Nutzenbewertung besonders aufgefallen. Können Sie das vielleicht aufklären?

Darüber hinaus habe ich eine weitere Frage an den pU, um deren Beantwortung ich bitte. Es ist aufgefallen, dass 60 Prozent der Patienten im Talazoparib-Arm eine Therapieunterbrechung hatten. Können Sie Angaben dazu liefern, wie lange die im Median gedauert hat? – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Marx. – Wer beantwortet das vom pU? – Herr Kullack.

**Herr Kullack (Pfizer):** Zu den Zahlen, die im Anhang 4 a und 4 g unterschiedlich sind: Der Unterschied kommt daher, dass im Anhang 4 g der erste Datenschnitt noch zusätzlich dargestellt ist, und durch Datencleaning können da leichte Abweichungen auftreten. Nach jedem Datenschnitt wird jeder einzelne Dateneintrag überprüft, ob er sinnvoll ist und mit dem übereinstimmt, was im elektronischen Fragebogen ausgefüllt wurde. Daher kann es sein, dass sich im Nachgang Zahlen ändern.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Vielen Dank. – Beantwortet das Ihre Frage, Herr Marx?

**Herr Dr. Marx:** Ja, die eine Frage. – Die andere Frage: Wie lang war im Median die durchschnittliche Therapieunterbrechung im Talazoparib-Arm?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Kullack? – Frau Runkel, bitte.

**Frau Dr. Runkel (Pfizer):** Die durchschnittliche Therapieunterbrechung dauerte zehn Tage im Median.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Vielen Dank. – Jetzt Herr Professor Hartkopf, bitte.

**Herr Prof. Hartkopf (DGS):** Ich habe mich eigentlich nicht noch mal gemeldet.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dann Herr Professor Schmidt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Vielen Dank. – Allerdings muss ich ganz ehrlich sagen, dass die Diskussion – dieses X hatte ich schon vor einigen Minuten gesetzt – schon etwas darüber hinweggegangen ist. Dennoch möchte ich vom Standpunkt des Kliniklers noch einmal den Punkt machen, dass die Einwände, die von der AkdÄ und anderen Experten angesprochen wurden, zu berücksichtigen sind. Dennoch müssen wir uns immer wieder überlegen: Wir sind bei den Patienten in einer palliativen, in einer chronischen Erkrankungssituation, die Lebensqualität neben Krankheitskontrolle ist essenziell. Wir wissen zumindest über das PFS, dass die Krankheitskontrolle deutlich verbessert ist, und wir wissen, was sicherlich vom IQWiG und auch vom G-BA mehr anerkannt wird als das PFS, dass die Lebensqualität länger erhalten ist. Da muss ich ganz ehrlich sagen, es ist für unsere Patienten ein großer

Vorteil mit einer verhältnismäßig gut verträglichen endokrinen Therapie, eine deutlich längere, nämlich um eineinhalb Jahre längere Zeit bis zum Abfall der Lebensqualität, wenn Sie so wollen, „geschenkt“ zu bekommen. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Es hat sich jetzt Herr Dr. Wille gemeldet.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Noch mal zu dieser Hormonvortherapie: Ich habe gerade gehört: 90 oder 95 Prozent, die jetzt von Herrn Kullack korrigiert wurden. Das ist aber offenbar die Rate der Patientinnen, die insgesamt diese Therapie bekommen haben. Es geht dabei um das fortgeschrittene Stadium, und da waren es dann offenbar nur diese 60 Prozent. Das ist ein ganz wesentlicher Punkt; denn ich kenne keine Leitlinie, in der diese initiale Hormontherapie übersprungen wird. Das heißt, dass bei etwa 40 Prozent der Patientinnen diese Hormontherapie, die möglich war, übersprungen wurde, sodass zum einen dieses Gesamtsetting zu dieser Studie, wie sie durchgeführt worden ist und weshalb wir diese Herabstufung, Anhalt und geringer Zusatznutzen gewählt haben – – Wir haben auch noch nichts weiter über diese Vortherapie mit Taxan und Anthrazyklin gehört, die für uns nicht ganz klar war, wo es unterschiedliche Angaben gab, die im Grunde sogar für die Eingangskriterien der Studie selber und für die Zulassungen der Vergleichschemotherapien wichtig ist. Vielleicht kann dazu noch etwas gesagt werden. Für uns war zumindest unklar, wie diese Vortherapien bei Taxan und Anthrazyklin waren.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Dazu Frau Dr. Runkel.

**Frau Dr. Runkel (Pfizer):** Ich gehe kurz auf die Punkte ein und beginne mit der Hormonvortherapie. Es sind immer verschiedene Kategorien dargestellt. Zum einen stellen wir die endokrine Therapie im neoadjuvanten/adjuvanten Setting dar, die im fortgeschrittenen Setting und die im Any-Setting. Die im Any-Setting ist diese Zahl, die Herr Kullack in der Stellungnahme nachgereicht und gerade benannt hat. Diese ist auch die entscheidende für die Versorgung, weil diese Zahl die Fachinformation widerspiegelt. In der Fachinformation soll eine endokrine Vortherapie gegeben worden sein; es sei denn, diese war kontraindiziert und das in jedwedem Setting. Das heißt, es ist eine patientenindividuelle Entscheidung, ob tatsächlich als erste Linie, gerade bei den BRCA-Positiven, eine Chemotherapie indiziert gewesen wäre. Das ist in der Realität tatsächlich fast der Fall und passiert. Insofern hat in dieser Studie ein Teil der Patienten in der ersten Linie Talazoparib bekommen, aber ein Teil auch in der zweiten und in der dritten. Insofern sehen wir hier keine Diskrepanz von der Studienpopulation zu der laut Fachinformation und Indikation für die Versorgung relevante Populationen in Deutschland.

Die gleiche Argumentation bzw. die gleichen Punkte sehen wir für die Anthrazyklin- und Taxanvortherapie; denn auch hier haben wir das in diesen verschiedenen Kategorien angegeben, einfach um die Transparenz darzustellen, wann genau die Therapien gegeben wurden. Hier ist es so, dass 99,8 Prozent der Patienten eine Anthrazyklin-Taxan-Vortherapie hatten, Entschuldigung, eine Vortherapie hatten. Anthrazyklin-Taxantherapie war in der Studie ein Einschlusskriterium, dass sie als Vortherapie gegeben worden sein musste, es sei denn klinisch kontraindiziert. Auch hier war es nur ein kleiner Teil der Patienten, der es nicht bekam, und dieser würde auch in der Realität genauso widerspiegelt sein. Auch in der Fachinformation ist dargelegt, dass eine Anthrazyklin-Taxan-basierte Therapie gegeben worden sein sollte, so sie denn nicht klinisch kontraindiziert sei. Daher hoffe ich, dass das die Fragen geklärt hat und würde das jetzt erst einmal so stehenlassen. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ergänzend Herr Kullack.

**Herr Kullack (Pfizer):** Frau Runkel hat alles gesagt. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Sie hatten sich noch mal dazu zu Wort gemeldet. – Weitere Fragen?  
– Herr Marx noch mal. Bitte schön.

**Herr Dr. Marx:** Vielen Dank. – Ich habe eine Rückfrage an Frau Runkel, die gerade deutlich auf die Vortherapien mit Anthrazyklin und Taxan und deren eventuelle Nichteignung eingegangen ist. Können Sie Angaben dazu machen, warum die Patienten, die diese Vortherapien nicht erhalten haben, nicht geeignet waren? Waren das kardiale Vorerkrankungen oder andere? Können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Runkel.

**Frau Dr. Runkel (Pfizer):** Ich habe gerade noch einmal geschaut, die Anthrazyklin- oder Taxantherapie haben 97 Prozent der Patienten in der Studie entsprechend des Labels erhalten, wie es auch dargestellt ist. Warum ein Teil der Patienten das Anthrazyklin oder das Taxan nicht erhalten hat, ist von dem behandelnden Arzt so entschieden worden, dass eine Kontraindikation vorlag. Genauso, wie Sie es beschreiben, sind die jeweiligen Nebenwirkungen und die Kontraindikation gegeben. In der Studie ist aber nicht explizit erfasst worden, warum es nicht infrage kam. Darin sehen wir ehrlicherweise nicht das Problem, denn der Prüfarzt hat das in dem Fall für die Patientinnen individuell festgelegt, wie es auch der behandelnde Arzt in der Realität machen würde.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Müller:** Ich hoffe, Sie können mich hören und sehen. Ich habe heute wirklich Probleme. Können Sie mich hören?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja, wir können Sie sehen.

**Frau Dr. Müller:** – und sehen. Das ist wichtiger. – Ich habe dazu noch eine ganz kleine Nachfrage, weil das mit den Taxan- und Anthrazyklinvortherapien jetzt so ausführlich diskutiert wurde. Da gibt es durchaus Kontraindikationen, auch wenn es nach wie vor der Standard ist in der Chemotherapie. Jetzt an die Kliniker: Welche Kontraindikationen gibt es? Was schätzen Sie – ich meine, das ist vielleicht schwer zu sagen, aber aus der klinischen Praxis –, wie viel Prozent der Patienten für eine Taxantherapie ungeeignet sind und wie viele ungefähr für eine Anthrazyklintherapie? Anthrazyklin ist noch das besondere Problem der Kardiotoxizität, was hinzukommt. Möchten Sie dazu etwas sagen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Müller. – Frau Professor Lüftner, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO):** Das ist relativ einfach. Die Kontraindikation gegen das Taxan ist eine vorbestehende Polyneuropathie aus der Adjuvanz/Neoadjuvanz. Die Kontraindikation gegen das Anthrazyklin ist die kardiale Vorbelastung. Bei dem Altersprofil der Patientinnen, die wir hier haben, sind beides Ereignisse unter 5 Prozent. Dass beides auftritt, ist wirklich extrem selten; umso wichtiger wäre, dann wahrscheinlich, dass man keine Chemotherapie nutzen muss. Das sind an sich Einzelfälle, dann sind sie allerdings tragend.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Lüftner. – Weitere Fragen? – Herr Marx, bitte.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe eine Rückfrage an Frau Runkel zu den von Ihnen genannten Zahlen. Sie haben, wenn ich Sie richtig verstanden habe, gesagt, dass 97 Prozent der Patienten mit Anthrazyklin und Taxan vorbehandelt waren. Bei den Daten, die mir vorliegen, waren das 40 Prozent, die keine Chemotherapie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben. Beziehen sich die von Ihnen genannten Zahlen auf alle Stadien, und können Sie auch Angaben dazu machen, wie viele Patienten zum Beispiel

diese Therapien neoadjuvant und nicht im fortgeschrittenen Stadium bekommen haben, weil das durchaus andere Situationen sind? Können Sie genau erläutern, wo diese 97 Prozent, die Sie erwähnt haben, herkommen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Marx. – Frau Dr. Runkel bitte noch einmal.

**Frau Dr. Runkel (Pfizer):** Ich kann gerne noch einmal darauf eingehen. Die Anthrazyklin-Taxantherapie mit den 97 Prozent, die ich nannte, das sind die Patienten, die im Rahmen der Studie in jedwedem Setting ein Anthrazyklin oder ein Taxan erhalten haben. Das ist exakt die Formulierung, die in der Fachinformation steht. Deshalb haben wir die explizit noch einmal nachgeschaut und in der Stellungnahme nachgereicht, damit ganz klar dargelegt wird, wie sich die Population, die in der Fachinformation, in der Indikation beschrieben ist, in dieser Studie wiederfindet, und das sind die 97 Prozent, die ich nannte.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Reicht Ihnen die Antwort, Herr Marx?

**Herr Dr. Marx:** Ja, vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen oder Anmerkungen? – Herr Dr. Wille, bitte.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Vielleicht geht das auch zu viel ins Detail, aber diese Zahlen von den 97 Prozent, das sind im Grunde nicht die relevanten. Im Grunde muss man fordern, dass eine Vortherapie von Taxan plus Anthrazyklin erfolgt ist und das ist nach Angaben vom EPAR, die mir zumindest vorliegen, nur bei 76 Prozent der Patientinnen gewesen. Das ist insofern von Bedeutung, weil die Vergleichstherapie, also die Chemotherapie, genau diese Kombination erforderlich macht, also nur eingesetzt werden soll, darf, wenn beides zusammen vorgegeben worden ist. Das noch mal als Anmerkung. Für uns war, wie gesagt, die Aufbereitung der Vortherapie, gerade bezüglich der Taxane und Anthrazykline zumindest in der Form, wie wir sie gesehen haben, einfach nicht ausreichend. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Weitere Fragen? – Frau Runkel, bitte.

**Frau Dr. Runkel (Pfizer):** Ich wollte nur kurz zur Klarstellung darlegen, dass in der Fachinformation eine Und/oder-Verknüpfung für Taxane dargelegt wird. Deshalb haben wir uns speziell diese Population angesehen. Wir haben in der Stellungnahme die Und-Verknüpfung nachgereicht, und das sind 76 Prozent. Allerdings möchte ich betonen, dass die Fachinformation eine Und/oder-Verknüpfung vorsieht. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Da das jetzt so ausführlich diskutiert wurde, habe ich dann doch noch eine Rückfrage. [...] Wir haben das in der Vergleichstherapie so formuliert, dass das infrage kommt, wenn keine anthrazyklin- und taxanhaltige Therapie gegeben wurde, dann allerdings mit einer Oderverknüpfung, oder für die eine erneute Anthrazyklin-, wohlgemerkt oder Taxantherapie infrage kommt. Jetzt ist meine Frage, weil das darauf teilweise abgehoben hat: In welcher Phase wurden Anthrazykline und Taxane gegeben? Wie häufig stellt eine Anthrazyklin- oder Taxantherapie in der klinischen Praxis eine relevante Option dar?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Frau Professor Lüftner, bitte.



**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Reinduktionen sind immer sinnvoll, wenn die kumulativen Dosen noch nicht ausgeschöpft sind – das bezieht sich auf die Anthrazykline – oder wenn eine Neuropathie, Rest-Toxizität da ist - das bezieht sich auf die Taxane. Die meisten dieser Patienten haben das eine oder das andere gehabt. Wir dürfen eines nicht vergessen: Intuitiv denken wir so, als müssten die das alle gehabt haben. Das sind rezeptorpositive Patientinnen. Die müssen das nicht unbedingt. Sie können gegebenenfalls auch nur ein Taxan erhalten haben, aber üblicherweise nehmen wir an, sie haben das gehabt, dann kann man schlecht Anthrazykline re-exponieren, wenn man sonst über die kumulative Dosis rüber kommt. Und bei kurzen rezidivfreien Intervallen hat man gerne noch eine vorbestehende Polyneuropathie, wo man das gegebenenfalls nicht reinduzieren kann. Da gebe ich eines zu bedenken, weil das auch von den Klinikern die adäquate Reaktion wäre, einige der Vergleichstherapien in [...] sind selbstverständlich auch neurotoxisch. Aber das sind sie fast alle.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Lüftner. – Herr Dr. Wille noch mal, bitte.

**Herr Dr. Wille (AkdÄ):** Ich will jetzt nicht so sehr darauf herumhacken, aber in der Fachinformation steht zum Beispiel für Vinorelbin ausdrücklich: wenn eine Behandlung mit einer anthrazyklin- und taxanhaltigen Chemotherapie keinen Erfolg hat. Es steht da eindeutig nur, „und“ das wird natürlich für alle Patienten gelten, die überhaupt zur Randomisierung – – Nur noch mal als Klarstellung, weil das immer wieder anders dargestellt wird. – Danke schön.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Dr. Wille. – Dazu Herr Professor Hartkopf.

**Herr Prof. Hartkopf (DGS):** Das steht so in der Fachinformation, entspricht aber nicht in jeder Situation dem Standard, wie wir Patienten behandeln. Wir haben, wie Frau Lüftner schon gesagt hat, viele hormonrezeptorpositive Patienten, bei denen es nicht zwangsläufig so ist, dass man in der Adjuvanz oder in der Neoadjuvanz eine Chemotherapie machen musste. Da möchten Sie eigentlich diese eher toxischen Chemotherapien in der metastasierten Situation vermeiden, sodass es unrealistisch ist, zu fordern, dass die in der metastasierten Situation zwei Chemotherapielinien vorher gehabt haben müssen. Sie würden es in der metastasierten Situation auch ungern in irgendeiner Form kombinieren, Polychemotherapien wollen wir vermeiden. Das Gleiche gilt für alle Patienten, die primär erkrankt sind. Da haben wir das Gleiche: Die haben quasi auch nicht die Möglichkeit gehabt, solche Therapien in der Primärsituation zu sehen und da wollen Sie auch in der metastasierten Situation – das sind eher toxische Chemotherapien – versuchen, das nicht zu machen und die vor allen Dingen nicht zu kombinieren, sodass das die Umforderung des Patientenkollektivs erheblich einschränken würde, für das diese Therapien geeignet wären.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Weitere Fragen? – Wir haben jetzt 70 Minuten, wir sollten langsam zum Ende kommen. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Eine letzte Rückfrage dazu an Herrn Professor Hartkopf: Gehe ich richtig in der Annahme, dass früher, als die Fachinformation formuliert wurde und auf die die AkdÄ abgehoben hat, sozusagen Taxane und Anthrazykline der absolute Standard waren und dass man inzwischen etwas flexibler wird? Ist das richtig, nur was die Anthrazykline betrifft?

**Herr Prof. Hartkopf (DGS):** Es hängt immer von der Patientin ab. Es sind verschiedene Faktoren, die man nicht so pauschalisieren kann, dass wir jetzt allen Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom immer eine anthrazyklin- und als Nächstes eine taxanhaltige Chemotherapie geben möchten. Wie gesagt, bei den hormonrezeptorpositiven Patienten versuchen wir, die Chemotherapie zu vermeiden. Das ist in der Regel so, dass eine Patientin, die ein hormonrezeptorpositives Mammakarzinom hat,

beide Therapien in diesen Linien, um die es geht, in der Realität häufig nicht gesehen hat, und bei den Triple-negativen Patientinnen würden wir das einsetzen. Aber dann muss ein entsprechender Allgemeinzustand gegeben sein, bei dem man solche Therapien machen kann. Bei Anthrazyklinen und Taxanen gibt es häufiger Kontraindikationen, sodass wir das in der Realität nicht einsetzen können, vor allem nicht hintereinander weg.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Professor Hartkopf. – Weitere Fragen? – Liegen nicht vor. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal zu einer zusammenfassenden Stellungnahme Gelegenheit geben. Wer macht das? – Frau Schmitter, dann haben Sie das Wort, bitte schön.

**Frau Schmitter (Pfizer):** Vielen Dank an alle für die Diskussion, die wir heute führen konnten. Es wurde deutlich, dass die Vortherapie in der EMBRACA-Studie die aktuelle Versorgung und die Fachinformation von Talazoparib widerspiegelt. Die Ergebnisse aus der EMBRACA-Studie sind belastbar und das offene Studiendesign stellt kein Problem dar. Die Ergebnisse zur Lebensqualität zeigen für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung deutliche Vorteile für Talazoparib. Ebenso zeigt sich die gute Verträglichkeit von Talazoparib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Für Talazoparib besteht somit zweifellos ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Schmitter, für diese abschließende Stellungnahme. Sie können sicher sein, dass die gesamte sehr interessante Anhörung nun in die abschließende Beratung des Unterausschusses und des G-BA einfließen wird. Ich bedanke mich bei Ihnen allen für Ihre Beiträge. Die Anhörung ist hiermit geschlossen. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr