

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

,gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Alpelisib (D-574)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Januar 2021
von 10:00 Uhr bis 11:11 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Stemmer
Frau Dr. Meyer
Herr Dr. Guderian
Frau Dr. Kreuzeder

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Schneider
Herr Dr. Roxlau

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

Frau Oerter
Frau Miller

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

Herr Dr. Stoffregen
Herr Dr. Wagner

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)**
e. V.:

Herr Prof. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS):**

Herr Prof. Hartkopf

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

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

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich wünsche Ihnen allen noch ein frohes neues Jahr, in dem wir hoffentlich ab Sommer wieder ein wenig mehr Normalität haben, dass man sich bei Anhörungen persönlich sehen kann. Es kann eigentlich nur besser werden. Wir machen aber trotzdem unser Geschäft. Nachdem wir gestern schon sieben oder acht Anhörungen hatten, fahren wir heute fort und beginnen mit Alpelisib in Kombination mit Fulvestrant zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. November des vergangenen Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen Novartis Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Senologie, Eisai, Lilly, MSD Sharp & Dohme und der Verband Forscher der Arzneimittelhersteller.

Es hat sich im neuen Jahr nichts an den Vorgehensweisen geändert; wir führen wieder ein Wortprotokoll. Deshalb muss ich jetzt die Anwesenheit für das Protokoll feststellen. Es müssten anwesend sein für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Pharma GmbH Herr Dr. Stemmer, Frau Dr. Meyer, Herr Dr. Guderian und Frau Dr. Kreuzeder, Herr Professor Schmidt für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Herr Professor Hartkopf für die Deutsche Gesellschaft für Senologie; da mache ich ein Fragezeichen dran, Frau Professor Lüftner und Herr Professor Wörmann für die DGHO, Frau Dr. Schneider und Herr Dr. Roxlau für Eisai, Frau Oerter und Frau Miller für MSD, Herr Dr. Stoffregen und Herr Dr. Wagner für Lilly, Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner für den vfa. – Dann müsste ich jetzt alle aufgerufen haben. Oder ist noch jemand zugeschaltet, der nicht abgefragt wurde? – Ich frage noch einmal nach Herrn Hartkopf. Ja, er ist auch da. – Dann haben wir alle. Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer der alten Übung folgend die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte bezogen auf die Dossierbewertung oder bezogen auf das von ihm vorgelegte Dossier vorzutragen, und danach würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Dr. Stemmer, bitte schön, Sie haben das Wort. Nur ein Hinweis, wenn Sie gleich Wortmeldungen haben: Wir haben es gestern mit winken probiert, das hat aber nicht so gut funktioniert, weil dann alle allen zugewinkt haben. Bitte ein X im Chat schicken, und dann bekommen Sie das Wort. – Bitte schön, Herr Dr. Stemmer, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit für eine kurze Einleitung. Ich möchte Ihnen zuerst meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Frau Meyer ist verantwortlich für das Nutzendossier, und Frau Kreuzeder und Herr Guderian betreuen bei uns die klinischen Studien zu Alpelisib. Ich werde Ihnen zuerst kurz die Ergebnisse zur Gesamtpopulation der SOLAR-1-Studie vorstellen. Danach werde ich auf die neuen Daten zu den Teilpopulationen eingehen.

Patientinnen mit metastasiertem Hormonrezeptor-positiven Brustkrebs werden mit einer endokrinen Therapie behandelt, häufig in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor. Im Behandlungsverlauf kommt es nahezu bei allen Patientinnen zur Entwicklung einer Therapieresistenz. Dies führt zum Fortschreiten der Tumorerkrankung und letztendlich zum Tod. Eine Ursache für die Resistenzentwicklung ist eine Überaktivierung der PI3-Kinase. Bisherige Versuche, einen PIK3-Inhibitor zu entwickeln, waren erfolglos. Diese unspezifisch wirkenden Inhibitoren greifen auf verschiedene Untereinheiten der PI3-Kinase an. Sie haben eine schwache Wirkung bei erheblichen Nebenwirkungen, darunter auch schwere psychische Erkrankungen.

Alpelisib ist dagegen ein spezifischer Inhibitor der Alpha-Untereinheit der PI3-Kinase. Alpelisib hat eine hohe Wirksamkeit bei beherrschbaren Nebenwirkungen. In der SOLAR-1-Studie bewirkte Alpelisib fast eine Verdopplung der Zeit ohne Krankheitsprogression oder Tod sowie eine signifikante Verbesserung des Symptoms Atmung. In der Subgruppe der Patienten mit eingeschränktem Allgemeinzustand, sprich: ECOG-PS 1, verhinderte Alpelisib elf Monate lang eine erste Verschlechterung von Schmerzen und damit sieben Monate länger als die Vergleichstherapie. Die dauerhafte Verschlechterung von Schmerzen konnte ebenfalls deutlich länger verhindert werden. Für Skalen der Lebensqualität zeigten sich ebenfalls signifikante Vorteile von Alpelisib in dieser Subgruppe. Den Vorteilen von Alpelisib stehen Nachteile bei den Nebenwirkungen entgegen. Die Nebenwirkungen sind insbesondere Hypoglykämien, Hautreaktionen und gastrointestinale Ereignisse. Die Nebenwirkungen sind durch Modifikationen und Begleitmedikationen behandelbar. Sie erfordern jedoch sowohl bei der Auswahl der Patientinnen als auch während der Behandlung eine besondere Aufmerksamkeit und Fürsorge. Der G-BA nimmt die Nutzenbewertung nach Vortherapie und schlecht differenzierte Teilpopulationen vor. Novartis hat die Daten dafür mit seiner Stellungnahme nachgereicht. Die Ergebnisse zu den Teilpopulationen sind weitestgehend konsistent zur Gesamtpopulation. Sie zeigen insbesondere, dass Patientinnen mit weiter fortgeschrittener Erkrankung von Alpelisib besonders profitieren. Das möchte ich im Folgenden kurz beschreiben:

Erstens. In den Teilpopulation A1 und B1 bewirkt Alpelisib eine deutliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens. Die Ergebnisse sind konsistent zur Gesamtpopulation. Zweitens. Auch in den Teilpopulationen A1 und B1 verhindert Alpelisib bei Patientinnen mit eingeschränktem Allgemeinzustand deutlich länger eine Verschlechterung von Schmerzen. In der Teilpopulation B1 bestätigen sich bei diesen Patientinnen zusätzlich die Vorteile bei den Lebensqualitätsskalen. In der Teilpopulation A1 verlängert Alpelisib signifikant das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Lungen- und/oder Lebermetastasen. Das Leben dieser Patientinnen wird um 18,4 Monate verlängert. Das sind eineinhalb Jahre. Das Merkmal Lungen-/Lebermetastasen ist ein bekannter krankheitsspezifischer Effektmofikator, das Merkmal bei dementsprechendem Stratifizierungsfaktor der SOLAR1-Studie.

Unterschiedliche Therapieeffekte sind medizinisch und biologisch plausibel. Das Ergebnis zur Gesamtpopulation stützt zusätzlich die Subgruppenanalyse. Alpelisib verlängert das Gesamtüberleben von Patientinnen mit Lungen- und Lebermetastasen um über ein Jahr mit einem oberen Konfidenzintervall von 1,00, und hat dabei die geforderte Signifikanz nur äußerst knapp verfehlt. In der Gesamtschau ergibt sich somit ein eindeutiges Bild: Von Alpelisib profitieren insbesondere Patienten mit bereits weiter fortgeschrittener Erkrankung. Das sind Patientinnen mit eingeschränktem Allgemeinzustand und Patienten mit Lungen-/Lebermetastasen. Bei ihnen bewirkt Alpelisib eine erheblich spätere Verschlechterung von Schmerzen bzw. ein erheblich längeres Gesamtüberleben. Damit ergibt sich durch Alpelisib eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese Einleitung. – Wir können dann in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Ich habe zu Beginn, bevor wir über die Frage, die in den Stellungnahmen adressiert worden ist, ob es sinnvoll ist, die Subgruppeneinteilung beim fortgeschrittenen Mammakarzinom vorzunehmen oder nicht, eine ganz triviale Frage an Sie als pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben im Studienverlauf mit der zweiten Änderung zum Studienprotokoll den Einschluss von Patienten gestoppt, bei denen das Rezidiv mehr als zwölf Monate nach Abschluss der neoadjuvanten endokrinen Therapie aufgetreten ist. Könnten Sie uns vielleicht zu Beginn sagen, was für diese Änderung des Studienprotokolls ausschlaggebend war? Das ergibt für mich keine sich selbst erklärende Logik. Kann dazu jemand etwas sagen? – pU? – Keiner? – Frau Dr. Kreuzeder, bitte.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Es ist richtig, wir haben tatsächlich mit dem zweiten Amendement eine Änderung vorgenommen. Zunächst waren Patientinnen mit spätem Rezidiv in der Adjuvanz auch für die Erstlinienpopulation erlaubt. Im Rahmen des Amendements hatten wir dann diese Patientinnen ausgeschlossen und die Patientinnen mit schnellem Rezidiv eingeschlossen, weil die Patientinnen mit schnellem Rezidiv nach der Adjuvanz eine schlechtere Prognose, schon eine aggressivere Erkrankung haben und man gesehen hat, dass Alpelisib für diese Patientinnen möglicherweise von noch größerem Nutzen sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann warte ich auf Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Entschuldigung, ich habe nur an die Abteilung Arzneimittel geschrieben, ich muss das noch umstellen. Aber Sie haben gesehen, dass ich mich gemeldet habe. – Ich habe zu dem, was eben von Herrn Dr. Stemmer angesprochen wurde, eine Frage, sowohl an den pharmazeutischen Unternehmer als auch an die Fachgesellschaften. Ich denke, es ist ein wichtiger Punkt. Wir haben hier insgesamt in beiden Gruppen keinen Vorteil im Gesamtüberleben, Nachteile bei der Safety. Zu den Pros kommen wir noch, die sind nach Auffassung des IQWiG nicht bewertbar. Da ist meine Frage: Es gibt diese Subgruppe in A1, da wurde auch stratifiziert, wenn ich das richtig verstanden habe, in der Gesamtstudie mit viszeralem Filiae, also Lunge/Leber in dem Fall, wo sich ein Vorteil im Gesamtüberleben zeigt. Gibt es da eine mögliche biologische Rationale für einen möglichen höheren Benefit im Vergleich zu einer reinen ossären Metastasierung oder fortgeschrittenem Mammakarzinom? Oder könnte das mit der schlechteren Prognose bei viszeralen Metastasen zusammenhängen, wobei man auch hier berücksichtigen muss, das Overall Survival ist reif. Es ist ein finaler Datenschnitt, den wir hier haben. Das ist meine Frage. Wir haben das vor vielen Jahren schon einmal bei der ersten Beratung zu Pertuzumab diskutiert. Dort haben wir auch nach viszeraler Metastasierung ja/nein getrennt einen Zusatznutzen abgeleitet. Wie stehen Sie heute dazu?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht müssten wir noch kurz auf die medizinische Seite zurückgehen, wie wir es einordnen. Es ist eine neue Substanz, neue Substanzklasse. Wir haben ein neues Präparat, das offensichtlich gute Remissionen macht und auch eine signifikante Verlängerung des PFS und – das ist, glaube ich, klinisch wichtig – relativ schnell wirksam ist. Das sehen wir im Moment aus den Erfahrungen. Der Wirkeintritt ist erfreulich schnell und dann auch erfreulich schnell dokumentierbar.

Der erste Punkt ist – und das führt die Frage, Herr Hecken, auf Sie zurück – bezüglich der Indikation. Aus der klinischen Sicht ist zurzeit unsere Sicht, dass dieses Präparat nicht an erster Stelle bei einer Metastasierung oder bei Progress unter endokriner Therapie eingesetzt wird, sondern an erster Stelle stehen die CDK4/6-Inhibitoren. Die machen einen Überlebensvorteil, sind deutlich besser verträglich. Aus unserer Sicht würden wir zurzeit zwar das, was Sie am Anfang gefragt haben, für relevant halten, aber aus klinischer Sicht haben das die CDK4/6-Inhibitoren überholt. Wir würden tendenziell eher die CDK4/6-Inhibitoren und die neue Gruppe mit Alpelisib erst danach einsetzen, also in einer späteren Situation.

Ich glaube, der wichtige Punkt, der eben angesprochen wurde, ist hier, dass wir wie bei vielen anderen Präparaten auch, aber hier besonders, die mögliche Wirkung, die wir den Patienten erklären, gegen die zu erwartenden Nebenwirkungen abwägen. Das heißt, glaube ich, dass wir uns bei dieser besonderen Situation von zum Teil erheblichen Nebenwirkungen eher mit den Patientinnen

zusammensetzen, die einen hohen Leidensdruck haben. Das sind die mit rascher Tumorprogredienz, mit Symptomatik oder Patienten tendenziell zum Beispiel mit Lungen- oder Lebermetastasen. Ich persönlich finde diese Subgruppitis schwierig und hinterher auch noch auszugucken, was einem passt. Wir haben das schon oft diskutiert, ich finde das etwas problematisch. Aus klinischer Sicht ist es trotzdem fast überlappend die Gruppe, mit der wir über diese Therapie reden und bei denen wir dann auch diese Diagnostik einleiten würden. Das sind Patienten mit hohem Leidensdruck. Ich sage das deshalb so konkret: Unsere erste Patientin, die wir behandelt haben, war eine Patientin, eine Kollegin, mit massiver Aszites, keine Lungenmetastasen, keine Lebermetastasen, aber Aszites bei Peritonealkarzinose. Sie hat innerhalb von vier Wochen fast den Aszites verloren, also ist darunter weg gewesen. Das heißt, das passt eher in mein Muster, das ich eben beschrieben habe: die Patienten mit schlechter Prognose und hohem Leidensdruck, aber nicht so sehr konkret festgelegt auf eine bestimmte Sorte der Metastasierung, also meinerwegen nur Lungen- oder Lebermetastasen. Das heißt, unsere Zusammenfassung wäre eher noch einmal die Indikation, die ist etwas später. Ja, wir freuen uns, wenn die Patienten mit hohem Leidensdruck dann die Chance haben, ein hohes Ansprechen zu haben, aber angesichts der Nebenwirkungen würden wir zurzeit die Positionierung so vornehmen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt Frau Kreuzeder und Herr Professor Schmidt dazu, dann Frau Müller dazu und Herr Marx. – Frau Kreuzeder, bitte.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Ich hatte mich direkt auf die Frage zu der Prognose oder zu der Relevanz der Subgruppe der Lungen- und Lebermetastasen-Patientinnen gemeldet. Grundsätzlich wurde das jetzt schon gesagt. Die Patientinnen mit Lungen-/Lebermetastasen sind ein bekannter prognostischer Marker. Die Patientinnen haben tatsächlich einen höheren Druck der Tumorprogredienz, sodass dieses Merkmal in vielen Studien eigentlich als Stratifizierungsfaktor dient, damit man hier eine Gleichverteilung hat; so auch in der SOLAR-1-Studie. Insofern ist es gerade für Patienten mit Lungen-/Lebermetastasen relevant, dass wir eine wirksame Therapie für sie anbieten und sogar in der Erstlinienpopulation eine Verlängerung des Gesamtüberlebens erreichen können. Nichtsdestotrotz trifft das für alle Patientinnen zu, was Herr Wörmann gesagt hat, nämlich dass die Patientinnen ein schnelles Tumoransprechen und in Bezug auf das progressionsfreie Überleben einen Vorteil haben. Das ist unabhängig von dieser speziellen Subgruppe in der Studie gesehen worden.

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

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Eigentlich bezog sich meine Bemerkung auf die Frage, die Frau Dr. Müller gestellt hatte: Ist es Biologie oder ist es eher die Krankheitsdynamik? Ich persönlich denke, es ist vor allem die Krankheitsdynamik. Aber das greift natürlich auch das auf, was Herr Professor Wörmann gesagt hat. Ich denke, es ist absolut richtig, CDK4/6-Inhibitoren sind in der Erstlinientherapie gesetzt. Trotzdem ist es doch bei nahezu allen Patienten in der chronischen Erkrankung so, dass die Patienten früher oder später progredient werden. Da ist das sicherlich eine Erweiterung des therapeutischen Armamentariums speziell bei den Patienten mit einer großen Dynamik, und das spiegelt sich in der viszeralen Metastasierung vor allen Dingen mit Metastasierung wider. Von daher denke ich, das ist sicher keine Substanz – das Nebenwirkungsprofil war schon angerissen worden –, die man flächendeckend jeder Patientin anbieten kann, auch nicht jeder Patientin mit einer PIK3CA-Mutation, was ohnehin nicht alle Patienten sind, aber es ist sicherlich eine Option, die man in selektieren Fällen zum Nutzen der Patienten einsetzen können. – Vielen Dank.

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

Frau Dr. Müller: Erst mal vielen Dank für die Antworten. Das hilft auf jeden Fall schon mal weiter. Ich habe jetzt Herrn Professor Schmidt so verstanden, dass Sie das nicht unbedingt eng eingeschränkt auf Leber- und Lungenfiliae, wie Herr Wörmann das ausgeführt hat, aber für die Patienten mit viszeraler Metastasierung gerade auch im Vergleich zu den Nebenwirkungen einen höheren Stellenwert sehen, wo auch der Overall-Survival-Vorteil gezeigt wurde. Ich habe noch eine Frage zu dem, was Herr Professor Wörmann und Herr Professor Schmidt angesprochen haben, das hätte ich ohnehin gefragt, Alpelisib im Therapiealgorithmus. Sie hatten sich klar positioniert. Sie sehen die gerade vor dem Hintergrund, denke ich, der Nebenwirkungen nach den CDK4/6-Inhibitoren. Das war auch Diskussion im Zulassungsverfahren der EMA. Da war es so, dass es in dem Fall sogar neun divergente Voten im CHMP gab, wenn ich das richtig verstanden habe, die den Einsatz von Alpelisib auch nach CDK4/6-Inhibitoren befürworten, obwohl für diese Therapieabfolge kaum Daten vorliegen. Könnten Sie dazu vielleicht noch etwas sagen, weil die Zulassung nach endokriner Monotherapie ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Schmidt und dann Frau Professor Lüftner.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das ist eine sehr berechtigte Frage. Es ist tatsächlich so, dass in der SOLAR-1-Studie, an der wir teilgenommen hatten – – Das war einfach aus der Historie geboten, dass wenige Patienten zur damaligen Zeit deutlich unter 10 Prozent CDK4/6-Inhibitoren hatten, weil die Präparate nicht zugelassen waren. Es gibt aber mittlerweile, und da kann man, denke ich, schon zumindest einen Analogieschluss ziehen, diese BYLieve-Studie, die obligat Patienten mit Vorbehandlung von CDK4/6-Inhibitoren untersucht hat. Man kann zumindest sagen, dass numerisch, was das progressionsfreie Überleben und die Ansprechraten angeht, vergleichbare Zahlen auftauchen wie in der SOLAR-1-Studie. Natürlich ist dieser Interstudienvergleich immer mit diversen Limitationen behaftet, aber mehr Daten haben wir nicht. Ich denke schon, dass man aus pragmatischer Sicht mit Fug und Recht sagen kann, dass man – und so handhaben wir das auch – immer wieder mal bei Patienten, die unter CDK4/6-Inhibitoren, was für mich definitiv die Erstlinientherapie ist, progredient werden, wenn sie dann eine PIK3CA-Mutation haben, dass dann auch mit einer vernünftigen Evidenz der PIK3CA-Inhibitor Alpelisib eingesetzt werden kann.

Diesen Punkt möchte ich auch noch machen: Ich meine, wir streben immer an – und ich glaube, das ist auch der einzig richtige Weg –, dass wir eine möglichst zielgerichtete Therapie machen. Hier haben wir tatsächlich nach längerer Zeit oder langer Zeit mal wieder die Möglichkeit, mit dem Nachweis von einer PIK3CA zu sagen: Okay, das ist ein sehr solider prädiktiver Faktor für das Ansprechen auf Alpelisib. Das heißt, es wird also auf keinen Fall möglich sein, diese Substanz – so ist die Zulassung auch nicht – breitflächig über alle metastasierten Patienten auszugießen, sondern wir haben schon mal ein weiteres Selektionsmerkmal, um die mutmaßliche Effektivität vorherzusagen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Jetzt Frau Professor Lüftner dazu, dann Herr Guderian vom pU dazu, danach würde ich Frau Müller fragen, ob ihre Frage beantwortet ist, dann die Herren Marx und Vervölyi. – Bitte schön, Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Ich hatte mich vorhin schon gemeldet, ich hatte die Hand gehoben. Entschuldigung, das war etwas ungeschickt von mir. – Ich wollte mich dem Statement von Herrn Wörmann anschließen. Ich sehe es auch so, dass diese Patienten an sich in einer höheren Risikokonstellation sind, ob sie eine viszerale Metastasierung haben, ja, oder nein. Die reine Detektion von Leber und Lunge ist wirklich sehr komplex. Da kann man genauso sagen, High Risk ist auch wie in dem von Herrn Wörmann geschilderten Beispiel auch Peritoneum, das mit extremer Symptomlast einhergeht,

ist gleichermaßen auch die – –. Die einen Studien tun es hinein und die anderen nicht. Das sind alles Patientinnen, die meistens die letzte endokrine Therapiechance haben, und die müssen wir nutzen, und sie sind alle vorbehandelt und in einer komplexen Situation.

Zum Zweiten: Ich glaube, kein vernünftiger Therapeut wird jetzt hingehen und das Dogma der endokrinen Monotherapie vor der Kombination mit einem PI3-Kinase-Inhibitor, mit Alpelisib, zutiefst umsetzen können, weil das nicht geht. Diese Patientinnen werden alle mit einem CDK4/6-Inhibitor vorbehandelt sein, weil das einfach einen unfassbaren Survival-Benefit macht, und dann werden wir bei der entsprechenden Mutation die targeted Therapie suchen. Natürlich hat es ein gewisses Nebenwirkungsprofil, aber ich habe immerhin noch einen kleineren Aversionskonflikt als bei dem großen Aversionskonflikt der Chemotherapie. Deshalb werden wir das bei guter Selektion der Patientinnen nutzen. Ich sehe genau wie Herr Wörmann Patientinnen mit einem sehr raschen Anspruch. – Das war's. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Guderian hat zurückgezogen, weil offensichtlich alles gesagt worden ist, was er auch sagen wollte. – Dann hat Herr Marx vom GKV-SV das Wort, danach Herr Vervölgyi vom IQWiG. – Herr Marx, bitte schön.

Herr Dr. Marx: Danke schön. Guten Morgen! – Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Es geht darum, die EMA hat eine gewisse Extrapolation in der Vortherapie vorgenommen, was die endokrine Vortherapie angeht. Wir haben in der Studie primär mit Aromataseinhibitoren vorbehandelte Patienten gehabt. Jetzt ist das Label so, dass jegliche endokrine Vortherapie möglich ist, um eine Therapie mit Alpelisib einzuleiten. Sehen Sie da gewisse Unsicherheiten oder auch Unterschiede in der klinischen Praxis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Schmidt, bitte und danach Frau Lüftner. – Herr Professor Schmidt. – Herr Schmidt, Sie müssen das Mikrofon einschalten.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Mein Gott, Anfängerfehler, sorry. – Ich fasse mich jetzt wirklich kurz. Natürlich ist es so, dass die Studien so gelaufen sind wie sie gelaufen sind. Das heißt, wir müssen uns auf diese Evidenz aus der damaligen Zeit beziehen. Zu der konkreten Frage: Ich sehe da jetzt keine wirklichen Bedenken, ob die Patienten mit Tamoxifen, Aromatasehemmer oder welcher auch immer endokrinen Therapie vorbehandelt worden sind. – Vielen Dank.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Ich möchte das wirklich bekräftigen. Es ist letztendlich egal – das klingt etwas ulkig –, wodurch eine endokrine Partial- oder eine Resistenz induziert worden ist. Hauptsache wir umschiffen sie durch eine endokrine Kombinationstherapie mit einem Ziel. Das ist an sich auch in der Studie eine heterogene Population. Die einen haben nur Tamoxifen in der Adjuvanz bekommen, die anderen nur ein Aromatasehemmer, die anderen wieder einen Switch, so rum oder so rum. Der Punkt ist: Diese Patientinnen haben alle ein Failure auf eine endokrine Therapie gehabt und sind damit zumindest partiell resistent. Das müssen wir umschiffen. Woher das kommt, ist biologisch an dieser Stelle nicht kriegsentscheidend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Frage beantwortet, Herr Marx? – Ja, okay. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich wollte noch eine kurze Nachfrage zu den Subgruppenmerkmalen stellen, über die wir eben gesprochen haben. Wenn ich das richtig verstanden habe, ist es so, dass – das hat Frau

Lüftner eben gesagt – die alleinige Betrachtung von Lungen- und Lebermetastasen nicht ausreichend ist, um verschiedene Schweregrade der Erkrankung abzubilden. Auffällig finde ich schon in der Teilpopulation A1, dass sich zumindest bezogen auf die Effektschätzung durch dieses Merkmal eine qualitative Interaktion zeigt. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen; und eine andere Frage, die auch an die Kliniker geht: Der Hersteller hat in seinem Dossier versucht oder hat quasi seine Population auf Patienten mit ECOG 1 eingeschränkt. Vielleicht könnten Sie da noch etwas zum Stellenwert sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu von den Klinikern? – Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Das ist eine wichtige Frage. In den Studien sind sowieso nur ECOG-0 und 1-Patienten. Die meisten sind sowieso ECOG-0,5. Das zu unterscheiden, ist manchmal eine akademische Spielerei. Man muss ehrlicherweise sagen, dass ECOG-2-Patienten für jegliche Therapie nicht ideal sind, ob Alpelisib oder eine Chemotherapie. Das muss man dann sowieso mit sehr viel Feintuning machen. Insofern würde mich das überhaupt nicht stören, dass da ECOG-1 drin ist; das muss so sein. Das entspricht total der Population, die wir tatsächlich sehen.

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

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das sehe ich persönlich ganz genauso. Die Patienten dürfen oder sollten nicht vom klinischen Aspekt her zu schlecht sein. Ich würde angesichts der Nebenwirkungen die Grenze in der Praxis tatsächlich auch bei ECOG-1 ziehen. Da geht es den Patienten noch vergleichsweise gut, und ECOG-2-Patienten halte ich wie Frau Professor Lüftner für eine solche Therapie nicht für wirklich geeignet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Jetzt Herr Professor Wörmann, dann Herr Professor Hartkopf, und danach würde ich Herrn Vervölgyi fragen, ob die Frage beantwortet ist. Dann käme Frau Müller. – Bitte schön, Herr Wörmann, dann Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der Hintergrund, warum wir uns so zurückhalten, ist der: Wir denken nicht, dass Lungen- oder Lebermetastasierung eine biologisch komplett andere Erkrankung ist. Dabei überlappen sich zwei verschiedene Dinge. Das eine ist eine Gruppe von Patientinnen, die noch nicht Lungen- oder Lebermetastasen haben, die eine progrediente Erkrankung haben, die irgendwann auch Lunge und Leber betrifft. Dann muss man ganz engmaschig monitoren, um die genau herauszufischen. Dann gibt es aber auch Patientinnen, die ein völlig unterschiedliches, offensichtlich biologisch determiniertes Muster haben, was ich gerade beschrieben habe, wenn wir auf einmal eine Peritonealkarzinose haben, aber die anderen Organe nicht betroffen sind. Das ist zu schematisch gedacht oder wie wir das schon öfter formuliert haben: Für Hypothesen generieren kann man so etwas machen, aber jetzt nachträglich genau diese herauszufischen, weil genug Zahlen da sind für eine Signifikanz in der Überlebenszeit, finden wir schwierig. Wir kreiden Ihnen das an, dann dürfen wir die pharmazeutischen Unternehmer nicht besser behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Hartkopf. – Herr Professor Hartkopf. – Ich sehe Sie nicht, Herr Hartkopf, deshalb kann ich nicht sehen, ob Sie das Mikro anhaben. Wir hören nichts. – Herr Professor Hartkopf. Nein, es funktioniert nicht. Dann würde ich jetzt Frau Dr. Meyer vom pU verlassen und dann frage ich Herrn Hartkopf noch mal ab. – Frau Dr. Meyer vom pU.

Frau Dr. Meyer (Novartis): Ja, vielen Dank. – Ich würde gerne – – zur Relevanz der Subgruppen ergänzen. – – Wir sehen bei beiden Subgruppen konsistente Effektmodifikationen in mehreren Endpunkten. Das sind bei den Patienten mit Baseline ECOG-Performancestatus 1 sieben Endpunkte, um genau zu sein; die sind auch alle großteils schmerzassoziiert, und bei den Patienten mit Lungen-/Lebermetastasen sind es vier Endpunkte. Was auch wichtig ist: Die Ergebnisse sind zwischen Gesamtpopulation und den Teilpopulationen absolut konsistent. Hier haben wir also wirklich einen eindeutigen Effekt. Was wir auch sehen, ist, dass wir bei den Subgruppen ohne die entsprechenden Merkmale keinen Effekt sehen. Ich wollte noch mal darauf hinweisen, das wurde auch schon gesagt: Die Subgruppe der Patienten mit Lungen-/Lebermetastasen ist Stratifizierungsfaktor der Studie. Das hat man gemacht, weil man da eine Effektmodifikation erwartet hat. Die Analyse zum Gesamtüberleben für diese Subgruppe war auch im Rahmen der Studie á priori geplant. – Vielleicht will Frau Kreuzeder noch etwas zur medizinischen Rationale ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Meyer. – Frau Kreuzeder, Sie hatten sich dazu gemeldet, dann Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Ja, genau. – Noch mal zu der Subgruppe mit dem ECOG-Performancestatus 1: Frau Meyer hat schon gesagt, wenn man das rein methodisch anschaut, ist auffällig, dass da eine ganze Reihe von Effektmodifikationen draufliegt. Dann ist die Frage: Macht das medizinisch auch Sinn? Grundsätzlich sagt der ECOG-Status etwas über die Einschränkungen im Alltagsleben der Patientinnen aus. Bei ECOG-Status 1 gibt es schon eine gewisse Einschränkung im Alltag. Wir haben uns in der Studie angeschaut, mit welchen Ausgangswerten die Patientinnen in die Studie eingegangen sind – also, bei den patientenberichteten Endpunkten – und haben sehen können, dass die Patientinnen, die ECOG 1 angegeben hatten, schon mit schlechteren Ausgangswerten in die Erhebung gestartet sind als Patientinnen, die noch den ECOG-Status 0 hatten. Grundsätzlich ist das Ziel einer palliativen Therapie oder eines der Hauptziele, die Lebensqualität der Patientinnen so lange wie möglich zu erhalten. Tatsächlich sehen wir jetzt in den Daten für die Patientinnen mit ECOG 1, die sowieso schon etwas eingeschränkt sind, dass wir die Verschlechterung der Lebensqualität und Symptomatik, die dauerhafte Verschlechterung signifikant länger aufhalten können. Dies betrifft vor allem die Endpunkte Schmerzen sowohl im EORTC-Fragebogen als auch bei den BPI-SF, aber auch die körperliche Funktion und die Rollenfunktion. Wie Frau Meyer sagte, sind die Ergebnisse insgesamt sehr konsistent zueinander, sodass wir tatsächlich von einem Effekt ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kreuzeder. – Jetzt Herr Vervölgyi als Fragesteller, bitte schön, danach Frau Müller und Herr Marx. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, zwei Anmerkungen dazu; eine an den Hersteller, weil Sie gerade konsistente Effektmodifikation gesagt haben. Wir haben uns das auf Basis der nachgereichten Daten zu den Teilpopulationen angeschaut. Gerade bei den PRO-Endpunkten zeigen sich für elf Merkmale Effektmodifikationen, und da fällt der ECOG-Performancestatus jetzt nicht wirklich raus. Da gibt es noch ganz andere, bei denen das ganz genauso aussieht, wo man sich dann auch fragen könnte, warum nicht dieser. Wie wir eben gelernt haben – das hat Frau Lüftner gesagt –, ist es schwierig, ECOG 0 und 1 abzugrenzen. Wenn die meisten Patienten ECOG 0,5 haben, also irgendwo dazwischenliegen, dann wird es schwierig, das genau abzugrenzen.

Ich habe noch eine Anmerkung bzw. eine Frage an Herrn Wörmann, weil Sie eben gesagt haben, man darf das nicht so schematisch sehen. Da gebe ich Ihnen vollkommen recht. Die Frage ist nur: In der Studie muss man es irgendwie operationalisieren, da muss man schematisch denken, weil man sonst Patientengruppen schlecht voneinander abgrenzen kann. Hätten Sie eine Idee oder eine Vorstellung

davon, wie man das in der Studie umsetzen könnte, wenn man sich ein Merkmal für den Schweregrad der Patienten oder wie immer man das nennen möchte, heraussuchen würde, das man in dieser Situation gut abgrenzen könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Fangen wir mit Herrn Wörmann an, weil die Frage an ihn gerichtet war, dann Frau Lüftner und Frau Dr. Meyer zu den Konsistenzen, die Sie vorgetragen haben und die Herr Vervölgyi ein Stück weit infrage stellt. – Herr Wörmann, dann Frau Lüftner, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, deshalb habe ich das Anfangsstatement gemacht. Ich würde gerne eine Möglichkeit in den Studien sehen, dass wir das, was wir klinisch bei dieser Gruppe von Patienten für relevant halten, auch in den Studien abbilden. Das ist das, was ich formuliert hatte. Patienten mit hoher Krankheitsprogredienz, hoher Krankheitslast, entsprechender Symptomatik – das korreliert zum Teil mit den viszeralen Metastasen, die hier diskutiert werden, aber nicht komplett. Da passt aber auch der ECOG-Status hinein, nämlich die Patientinnen, die in ihrem Allgemeinzustand beeinträchtigt sind.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Das klingt etwas zynisch, aber seit 25 Jahren wünsche ich mir, Patientinnen adäquat einordnen zu können. Ich muss mich damit beschränken, dass wir viszerale von nicht viszeraler Metastasierung trennen. Wenn Sie zum Beispiel die CDK4/6-Inhibitoren durchsehen, finden Sie bei der Stratifizierung oder der Betrachtung von High Risk manchmal Leber und Lunge, manchmal ist das Peritoneum noch drin, und manchmal sind die Lungenmetastasen drin. Ich würde sagen, das ist auf jeden Fall richtig, aber manchmal sind es so wenige Patienten, dass es sich nicht lohnt, diese extra herauszunehmen, weil das Ergebnis nicht verwertbar ist. Das bedeutet: Ich wünsche mir auch bessere Orientierung. Ich glaube nicht, dass ich das in meinem Arbeitsleben noch finden werde, und ich muss mit dem leben, dass wir in Subpopulationen, wenn wir sie schon herausnehmen wollten, was ich nicht unbedingt anstrebe, die höchsten Fallzahlen haben. Das sind Leber und Lunge. Aber die mit der peritonealen Metastasierung sind auch schlecht. Das hat Herr Wörmann gerade gesagt. Das sind in so einer Studie nur fünf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Dann Frau Dr. Meyer vom pU.

Frau Dr. Meyer (Novartis): Ich wollte noch mal auf die Anzahl der Interaktionen eingehen, die eben angesprochen wurden. Es ist richtig, dass wir auch bei anderen Merkmalen vereinzelt Interaktionen sehen. Das ist bei der Vielzahl an Interaktionstests, die wir durchgeführt haben, zu erwarten. Das ist auch durch multiples Testen zu erwarten, aber die Häufung sehen wir wirklich nur bei der ECOG-Performancestatus-Subgruppe und bei den Patienten mit Lungen- und/oder Lebermetastasen. Da haben wir natürlich auch Interaktionen bei Patienten mit Lungenmetastasen oder Patienten mit Lebermetastasen. Wir haben die Subgruppen in der Studie sehr ausführlich untersucht. Das ist dann alles konsistent zu den Patienten mit Lungen- und Lebermetastasen. Wir haben hier wirklich zwei Effektmodifikationen, die sich von den anderen Interaktionstests durch die Häufung abheben. Deshalb sind die aus unserer Sicht auf jeden Fall relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Meyer, für diese Ergänzung. – Jetzt habe ich Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, dann Herrn Marx vom GVK-Spitzenverband. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte zur Frage der viszeralen Metastasierung nur noch die Anmerkung machen: Ich habe nur die Zahlen für die Gesamtpopulation, aber da finden sich in einem Arm drei Patienten mit anderen Lokalisationen außer Leber und Lunge und im anderen Arm eine; dies zum Datenhintergrund. Also Leber/Lunge ist absolut vorherrschend, das war auch das, was präspezifiziert war als Auswertung und nachdem auch stratifiziert analysiert wurde, was die Bewertbarkeit deutlich verbessert.

Ich habe noch zwei Fragen an die Fachgesellschaften. Die eine ist bezüglich des Nebenwirkungsspektrums von Alpelisib. Sie waren nebenbei schon darauf eingegangen. Ich wollte noch mal konkreter fragen: Welche Rolle spielen hier die Hyperglykämien, die mit der Pharmakodynamik dieses Wirkstoffes ursächlich zusammenhängen? Wie werden die in der Praxis kontrolliert? Vielleicht noch eine Anmerkung dazu: Wir haben hier einen deutlichen Nachteil, die sehr viel höhere Rate von Therapieabbrüchen wegen UE unter Alpelisib. Wie sehen Sie das? – Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage ist eine kleine an die DGHO. Wir haben hier erstmals eine Subgruppe für Männer gebildet; hatten das intern vorher auch sehr intensiv und kontrovers diskutiert. Sie haben darauf hingewiesen, dass Sie eigentlich Subgruppen nur bei zahlenmäßig relevanten Populationen befürworten würden, das sei hier nicht der Fall. Können Sie etwas was zur Relevanz und Häufigkeit von männlichen Mammakarzinomen erläutern und dazu ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte? – Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Ich nehme einmal das Letzte auf. Männliche Mammakarzinome sind immer Einzelfälle. Ich habe drei oder vier in den letzten Jahren gesehen. Sie sind eine Rarität, müssen aber unbedingt in diese Studien hinein, weil sie ein anderes endokrines Verhalten haben. Ich halte es für eine ganz wichtige Errungenschaft, dass die Männer endlich mit in den modernen Studien sind, weil sie sonst nicht abgebildet sind und wir immer ein grobes Rätselraten haben, ob die sich tatsächlich gleich verhalten. Therapieabbrüche habe ich, ja, natürlich, das ist ein Komplex zur Führung der Therapie. Wenn man mit supportiver und Dosisreduktion nicht mehr zurechtkommt – und ich habe Patienten, die haben auch mal einen Blutzucker von 300 –, dann ist das so, aber es kann nicht angehen, dass wir es nicht immerhin versuchen, weil die Therapie wirksam ist und in den Nebenwirkungen stehen Hyperglykämien im Vordergrund. Ich messe jetzt immer wieder schön Blutzucker. Das habe ich vorher nicht so viel gemacht.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt eine Selbsthilfegruppe „Viriles Mammakarzinom“, die ich relativ häufig mitbetreue. Das macht weniger als 1 Prozent der Karzinome aus. Die Besonderheit ist – und deshalb ist es hier grundsätzlich relevant –, dass fast alle virilen Mammakarzinome hormonrezeptorpositiv sind. Das unterscheidet sie durchaus von den Mammakarzinomen bei Frauen. Es gibt fast kein hormonrezeptornegatives männliches Mammakarzinom. Insofern fällt die Gruppe hier herein, weil das grundsätzlich passt. Der Grund, warum wir uns dazu geäußert haben, ist, dass es natürlich phantastisch ist, dass der eine Mann, der in der Studie war, vom G-BA so hochgeschätzt wird, dass er hier die gesamte Gruppe der männlichen Patienten vertreten darf. Aber es ist ein einziger Patient eingeschlossen, wenn ich die Daten richtig überschaue. Insofern halte ich das für eine Subgruppe, die in einer solchen Nutzenbewertung nicht wirklich valide bewertet werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Sie haben sich Ihren leichten Hang zum Zynismus über Neujahr nicht abgewöhnt, sondern ihn sogar noch ein bisschen kultiviert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie machen es mir aber auch leicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ist doch klar. Wir haben es extra gemacht. Wir haben gesagt: Wo können wir Herrn Wörmann den Ball auf den Elfmeterpunkt legen? Dass Sie den einen Mann als repräsentativen Querschnitt für alle Männer nehmen, das ist klar. Okay. – Frau Müller, Frage damit beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Das war wichtig, auch für unsere interne Diskussion. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Marx, GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Ich danke den Klinikern auch für die Einschätzung zu der Frage bezüglich der Patientengruppe der Männer, weil die Relevanz dieses Themas durchaus herausgestellt wurde. Ich habe noch eine Frage, die auf die Darstellung in der ersten Wortmeldung von Herrn Wörmann zurückführt. Es geht hier konkret um das Nebenwirkungsprofil, daher auch ein qualitativer Vergleich zu den CDK4/6-Inhibitoren. Sie haben gesagt, der Stellenwert von Alpelisib liegt eher hinter dem der CDK4/6-Inhibitoren, so, wie die Lage jetzt ist. Jetzt haben wir bei den CDK4/6-Inhibitoren immer intensiv auch über das UE-Profil diskutiert, und es wurde oft konstatiert, dass es sich hier um Laborwerte handelt. Wir haben hier eine durchaus andere Situation. Wir haben hier zwar ein hohes Auftreten von Hyperglykämien, die behandlungspflichtig sind, aber es gibt wirklich schwerste Hautreaktionen. Wir haben in den Studien das Stevens-Johnson-Syndrom gesehen, wir haben Erythema multiforme gesehen, sogar Osteonekrosen. Deshalb wollte ich noch mal eine Einschätzung der Kliniker, einen qualitativen Vergleich der unerwünschten Ereignisse bei diesem Präparat im Vergleich zu den CDK4/6-Inhibitoren und wie das den klinischen Stellenwert, den Sie schon dargelegt haben, beeinflusst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. Sie haben die Frage an die Kliniker gerichtet. Ich habe jetzt eine Wortmeldung von Frau Dr. Kreuzeder, die würde ich vornehmen, und dann werden wir die Kliniker fragen. – Frau Kreuzeder, bitte.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Ich wollte gerne eine Einordnung zum Nebenwirkungsprofil geben. Hier ist es so, dass wir Nebenwirkungen sehen. Das haben wir in unserem Dossier ausführlich beschrieben. Wir möchten trotzdem eine differenzierte Betrachtung anregen. Was wir auf jeden Fall wissen – und das ist ein wichtiger Aspekt –, ist, dass die Nebenwirkungen innerhalb weniger Wochen auftreten, sowohl die Hyperglykämien, aber auch die Hautreaktionen. Das ist etwas, was wir gleich in den allerersten Wochen sehen. Deshalb ist es ganz wichtig, dass gerade in der Anfangsphase der Therapie ein enges Monitoring erfolgt, sodass die Patienten direkt auf entsprechende Maßnahmen eingestellt werden und weiter von der Therapie profitieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir verstehen Sie nicht mehr, Frau Kreuzeder. – Doch, ja, okay.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Was auch von Frau Müller erwähnt wurde, ist, dass es sich dabei um einen On-Target-Effekt handelt. Es müssen quasi fast solche Nebenwirkungen erwartet werden, weil sowohl die Glucose-Homöostase, also der Glukosestoffwechsel, als auch Themen, die mit Hautreaktionen zu tun haben, mit dem PIK3CA-AKT-Signalweg zusammenhängen, den wir hier inhibieren. Es geht Hand in Hand, die Wirksamkeit, das Zellwachstum aufzuhalten, als auch diese spezifischen Nebenwirkungen. Das bedeutet aber auch, dass diese Nebenwirkungen ganz schnell reversibel sind. Sobald man mit der Dosis modifiziert oder eine Unterbrechung macht, sehen wir eine ganz schnelle Reversibilität, sodass wir hier keine kumulativen Toxizitäten zu erwarten haben, wie es zum Beispiel bei einer Chemotherapie möglicherweise zu erwarten wäre.

Was auch noch ganz wichtig ist, ist, dass wir schon innerhalb der Studie gesehen haben, dass über ein verbessertes Therapiemanagement Besserungen erreicht werden konnten. Wir haben Auswertungen von den ersten 50 Prozent der Patienten, die eingeschlossen wurden, und der zweiten 50 Prozent, die zweite Hälfte. Hier sieht man sowohl bei den Grad 3/4 Nebenwirkungen als auch bei den Therapieabbrüchen, dass die zweite Hälfte in dieser Beziehung schon deutlich weniger Ereignisse hatte. Mit zunehmender Erfahrung wurde für diese Substanz das Therapiemanagement schon deutlich verbessert. Auch außerhalb der SOLAR-Studie haben wir schon weitere Erfahrungen aus der BYLieve-Studie und aus dem Managed Access Program, zu dem auch Herr Guderian gerne noch weitere Details geben kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich frage Herrn Guderian: Wollen Sie ergänzen? Sonst würde ich Herrn Schmidt, Herrn Wörmann, Frau Lüftner das Wort erteilen. – Herr Guderian, haben Sie Ergänzungen?

Herr Dr. Guderian (Novartis): Ja, das mache ich sehr gerne. – Wie von Frau Kreuzeder angesprochen, existieren jetzt schon Erfahrungen mit Alpelisib außerhalb des kontrollierten Settings von klinischen Studien in Deutschland. Weil Alpelisib eine Lücke in der Therapielandschaft für Patienten mit PIK3CA-mutiertem Mammakarzinom schließt, genehmigte das BfArM ein Härtefallprogramm für Alpelisib bereits vor der Zulassung von Alpelisib durch die EMA. Die Genehmigung des Härtefallprogramms durch das BfArM und die hohe Anzahl der Anfragen, die uns dazu erreichten, zeigen die Relevanz von Alpelisib als Therapieoption für Patientinnen mit einem PIK3CA-mutierten Tumor. Uns erreichten 88 Anfragen zur Behandlung von Patientinnen mit Mammakarzinom im Rahmen dieses Härtefallprogramms, von denen wir 53 genehmigen konnten. Diese wurden an insgesamt 30 Zentren behandelt. An der Tatsache, dass einzelne Zentren bis zu acht Patientinnen behandelten, sieht man, dass diese Zentren sehr gut in der Lage waren, mit dem Nebenwirkungsprofil und dem damit verbundenen Therapiemanagement umzugehen. Es zeigt sich, dass das, was wir in den Studien gesehen haben, in die Behandlungsrealität übertragbar ist und diese Entwicklung sich in einen Rückgang der Abbruchraten aufgrund der Nebenwirkungen überträgt. So haben wir zum Beispiel in der BYLieve-Studie – das ist eine Phase-II-Studie, die von Herrn Schmidt am Anfang angesprochen wurde – gesehen, dass durch Verbesserungen im Nebenwirkungsmanagement zum Beispiel die Abbruchrate aufgrund einer Erhöhung der Blutzuckerwerte auf unter 2 Prozent zurückgegangen ist. Im Vergleich dazu lagen sie in der SOLAR-1-Studie noch bei über 6 Prozent.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Guderian, für diese Ergänzung. – Jetzt Herr Professor Schmidt, Herr Professor Wörmann, Frau Professor Lüftner, dann Frau Müller. – Bitte schön, Frau Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Grundsätzlich zu der initialen Frage, CDK4/6-Inhibitor und toxisch Alpelisib: Das ist schon ein relevanter Unterschied. Ich meine, bei den CDK4/6-Inhibitoren ist es in erster Linie eine hämatologische Toxizität, die für die Patienten nicht sonderlich belastend und beutelnd ist. Das ist tatsächlich aus meiner Sicht ein echter Klassenunterschied. Auf der anderen Seite – Herr Dr. Guderian hat es angesprochen –: Das Therapiemanagement spielt tatsächlich eine beträchtliche Rolle. Es gibt auch Auswertungen, dass mit einem detaillierten Managementplan die Rate an Abbrüchen sehr deutlich reduziert werden kann. Es ist vom Management her für die Therapeutin oder den Therapeuten eine deutlich aufwendigere Therapie, aber es ist eine Therapie, die man bei den meisten der Patienten auch im Hinblick auf die Lebensqualität und vor allen Dingen die Nebenwirkungen erfolgreich durchführen kann. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich muss das nicht wiederholen. Ich stimme dem genauso zu. Wir sehen bei den Erfahrungen, die wir bisher gemacht haben, dass doch häufiger eine Dosisreduktion auf etwa 70 bis 80 Prozent erforderlich ist. Damit sind die Nebenwirkungen offensichtlich gut beherrschbar, ohne dass die Wirkung dabei verlorengeht. Der wichtigste Punkt ist, glaube ich, der am Anfang. Ich glaube, es ist ganz wichtig, dass wir diese Gruppe von Patientinnen und Patienten vorher genau aufklären und anhand deren Patientenzielen uns patientenrelevant anschauen, was das Ziel der Therapie für die Patienten ist, und dann muss das enge Nebenwirkungsmanagement besprochen werden. Die Patienten erfordern ein deutlich intensiveres Betreuen als bei den CDK4/6-Inhibitoren.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Bei den CDK4/6-Inhibitoren muss man eigentlich nicht viel tun, außer entspannt bleiben, und man braucht vor allen Dingen keine Supportivtherapie. Wir haben an dieser Stelle häufig über den Einsatz von G-CSF gesprochen, das braucht man alles nicht. Man muss allenfalls die Dosis reduzieren und die Schwestern beruhigen, weil die sich wundern, wenn die Neutrophile heruntergehen, was uns nicht stört. Es ist ein Laborbefund. Bei Alpelisib ist das nicht so. Ich sehe die Patientinnen am Anfang zweimal in der Woche; das sollte ich auch, und ich habe die selbstverständlich, wie Herr Wörmann sagt, darüber aufgeklärt, dass sie zur Vermeidung von Nebenwirkungen sehr wahrscheinlich ein Antihistaminikum zur Reduktion der Hauttox und möglicherweise Metformin bei Hyperglykämien benötigen. Das muss ich dann auch einsetzen und die Patientinnen führen und sozusagen die Compliance überwachen und bei der Stange halten, bis das eingestellt ist. Nach vier bis sechs Wochen, sage ich einmal, haben wir das dann geschafft. Dann ist es gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Jetzt Frau Müller, Kassenzentrale Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte noch einen letzten Punkt ansprechen. Es klang jetzt an verschiedenen Punkten an, und zwar das Vorgehen bei der Auswertung der Morbidität und Lebensqualität – das geht an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben in Ihrer Stellungnahme die Operationalisierung als Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung verteidigt, was im Prinzip nachvollziehbar ist, weil eine dauerhafte Verschlechterung relevanter ist als eine erstmalige. Wir haben hier aber das Problem, dass die Nachbeobachtungsdauer im Alpelisibarm ungefähr doppelt so lang war wegen des späteren Progresses. Das ist Ihre Operationalisierung gewesen, wenn ich es richtig verstanden habe, dass auch eine erstmalige Verschlechterung als dauerhaft gewertet wurde, wenn es die letzte Beobachtung war, was naturgemäß im Alpelisibarm seltener auftrat, im Komparatorarm häufiger, weil da ein früherer Progress war und – das haben Sie auch erläutert – Sie nach dem Progress nicht mehr nachbeobachtet haben. Jetzt ist meine Frage: Halten Sie einen Vergleich für möglich, der für viele Patienten darin besteht, dass eine dauerhafte Verschlechterung im Alpelisibarm verglichen wird mit einer de facto erstmaligen Verschlechterung im Komparatorarm für eine adäquate Operationalisierung? Ich sage das auch vor dem Hintergrund, dass gerade in diesem Anwendungsgebiet Lebensqualitätsdaten sehr relevant sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Dr. Meyer vom pU hat sich dazu gemeldet.

Frau Dr. Meyer (Novartis): Darauf würde ich gerne antworten. – Aus rein statistisch methodischer Sicht lässt sich die Kritik des IQWiG nachvollziehen. In unserem speziellen Fall ist die Betrachtung der

Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung jedoch nicht sachgerecht, weil besondere klinisch relevante Aspekte dabei unberücksichtigt bleiben. Lassen Sie mich das näher ausführen: Der erste Punkt ist: Grundsätzlich ist anzunehmen, dass eine Krankheitsprogression in der Regel mit einer Verschlechterung der Symptomatik oder Lebensqualität verbunden ist. Daher kommt es dann durch die kürzeren Beobachtungszeiten im Placeboarm eher zu einer systematischen Verzerrung zuungunsten von Alpelisib plus Fulvestrant. Dafür spricht auch, dass nach der Progression ein Großteil im Placeboarm als Folgetherapie eine Chemotherapie bekommen hat. Natürlich sind die kürzeren Beobachtungszeiten im Placeboarm Resultat der starken Wirksamkeit von Alpelisib plus Fulvestrant.

Ein zweiter Aspekt, der ein wenig spezifisch für Alpelisib ist: Wir sehen bei der Behandlung mit Alpelisib teilweise unerwünschte Ereignisse, die sich dann in den Symptomskalen des EORTC widerspiegeln. Das sind insbesondere die gastrointestinalen Nebenwirkungen, und speziell diese Nebenwirkungen sind aber in der Regel behandelbar. Sie treten vorübergehend auf, und – was in dem vorliegenden Fall besonders wichtig ist – sie treten in der Regel frühzeitig im Behandlungsverlauf auf. Das bedeutet also, dass eine Verbesserung im Behandlungsverlauf, beispielsweise durch medikamentöse Maßnahmen oder Dosisreduktion bei der Analyse der Zeit bis zur ersten Verschlechterung überhaupt nicht erfasst wird bzw. nicht erfasst werden kann. Im Übrigen werden diese Nebenwirkungen auch schon über die Erfassung der unerwünschten Ereignisse gemessen und da auch als Zeit bis zum erstmaligen Auftreten. Aus den Gründen halten wir es daher an der Stelle für sachgerecht, an der Bewertung der patientenberichteten Endpunkte die Operationalisierung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung heranzuziehen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Meyer. – Jetzt ergänzend Frau Lüftner, dann noch mal Frau Müller dazu, dann Herr Vervölgyi, und dann müssen wir langsam Schluss machen. – Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Herr Vorsitzender, Sie erlauben mir vielleicht auch einen gewissen Zynismus. Ich bin nicht so gut wie Herr Wörmann, aber wer einmal Metformin genommen hat – und das kann man mal ausprobieren –, da fällt man nicht hypoglykämisch um, sondern man hat in erster Linie ein wenig Bauchweh und das über eine gewisse Zeit, das ist in den Metformin-Daten drin. Das geht mit der Zeit nach einigen Wochen weg. Das heißt, wer am Anfang hier eine Verschlechterung der Lebensqualität, gerade dann, wenn insbesondere die durch Metformin assoziierten Nebenwirkungen auftreten, als repräsentativ für die gesamte Therapie einstuft, der macht einen systematischen Fehler. Es muss die langfristige Verschlechterung sein, weil am Anfang die Wahrscheinlichkeit bei 50 Prozent der Patienten, die gegebenenfalls Metformin einnehmen müssen, einfach hoch ist, dass sie mal Bauchweh haben. Das ist so, und das ist ziemlich ekelhaft. Ich habe das selber ausprobiert. Deshalb kann es nicht anders.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt Frau Müller dazu, dann Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Ich hatte am Anfang schon ausgeführt, dass mir im Prinzip die Argumente für das Heranziehen einer dauerhaften Verschlechterung statt einer erstmaligen absolut plausibel sind. Aber worauf nicht eingegangen wurde, ist der Punkt, dass aufgrund der speziellen Operationalisierung in diesem Fall, nämlich dass eine erstmalige Verschlechterung als dauerhaft bewertet wurde, wenn es die letzte Beobachtung war, das trat häufig im Komparatorarm auf, dass wir hier die Nachteile der Operationalisierung einer erstmaligen Verschlechterung haben, die Sie sehr korrekt und prägnant benannt haben, aber eben nur im Komparatorarm. Das heißt, wir haben hier die Nachteile der

Operationalisierung als erstmalige Verschlechterung und dazu haben wir eine Verzerrung dadurch, weil wir die dauerhafte Verschlechterung in einem Arm gegenüber der de facto erstmaligen Verschlechterung im anderen Arm vergleichen. Zumindest habe ich das so verstanden. Das ist ein Punkt, mit dem ich, das muss ich sagen, methodisch und auch bezüglich der Bewertbarkeit der Daten meine Probleme habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. Das nehmen wir als Feststellung. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte das unterstreichen, was Frau Müller gerade gesagt hat. Ich glaube, das Problem liegt tatsächlich in der Art und Weise, wie das erhoben worden ist. Da kommt noch ein Punkt dazu, nicht nur die unterschiedlichen Beobachtungszeiten, sondern auch die relativ seltene Erhebung alle zwei Monate. Das kommt dann dazu, wenn ich nach vier Monaten den Progress im Median habe, dass ein Patient im Verlauf der Studie gegebenenfalls nur einmal gefragt worden ist und dann die erstmalige Verschlechterung in die Auswertung eingeht. Wenn man hier, was der Hersteller möchte, die dauerhafte Verschlechterung misst, muss man sich fragen, ob das überhaupt in dieser Studie gegeben ist. Die Zeit bis zum Progress ist in beiden Armen nicht sonderlich lang. Wir haben dann acht Monate versus vier Monate im Median. Das bedeutet, wenn man sich jetzt eine dauerhaft – – Also eine Patientin ist so weit, ihre Lebensqualität geht dauerhaft herunter. Das müsste man eigentlich viel länger erheben, auch über den Progress hinaus, auch für die Folgetherapien.

Frau Meyer hat eben erklärt, man kann sagen, dass die Lebensqualität durch Progress heruntergeht, durch Folgetherapien. Das ist alles in der Studie nicht gezeigt, weil Sie mit Progress aufgehört haben zu beobachten. Das wäre in der Studie möglich gewesen. Sie haben sogar einzelne Patienten nach Progress beobachtet, aber nur die Patienten, die wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen haben. Da kann man sich fragen, warum dann nicht alle anderen auch? Dann hätte man genau das gewusst, was Sie jetzt behaupten. Dann hätte man das genau nachvollziehen und entsprechende Auswertungen machen können. Noch besser wäre es gewesen, einfach weiter zu beobachten, also auch über den Progress hinaus und noch von mir aus bis zum Studienende. Aber das ist nicht passiert, und deshalb haben wir genau das, was Frau Müller gerade sagte: einen unfairen Vergleich in dieser Studie. Das ist der Grund, warum wir geschrieben haben: Eigentlich brauchen wir hier die erstmalige Verschlechterung, was natürlich richtig ist. Hier würden dann eher die Nebenwirkungen abgebildet, weil man sich die erste Verschlechterung anschaut; das ist klar. Aber die Frage ist: Bevor ich mit den Daten gar nichts anfangen kann, ist das immer noch das geringere Übel oder das bessere Maß, was man sich anschauen könnte.

Ich habe noch eine kurze Nachfrage zu den PROs, weil Sie auch da nachgereicht haben, und zwar zum BPI-SF. Sie haben Auswertungen zur ersten und zur dauerhaften Verschlechterung nachgereicht, und zwar zu dem 15-Prozent-Kriterium für das Responsekriterium. Beim BPI-SF haben Sie für alle Skalen zwei Punkte nachgereicht. Das entspricht für den schwersten Schmerz, also Frage 3, tatsächlich auch dem 15-Prozent-Kriterium, für die anderen nicht. Deshalb meine Frage, ob dieses Kriterium in der Studie präspezifiziert war oder nicht. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Meyer, bitte.

Frau Dr. Meyer (Novartis): Zu Ihrer letzten Frage: Das Kriterium war in der Studie nicht präspezifiziert. Wir haben das konsistent zu vorherigen Verfahren gehandhabt, wo das 2-Punkte-Kriterium schon akzeptiert wurde. Für alle anderen Skalen haben wir die 15 Punkte nachgeliefert, auch die Time-to-first. Wir waren hier absolut transparent. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Vervölgyi, noch eine kurze Nachfrage und dann Feierabend.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu habe ich eine kurze Nachfrage. Aber Sie könnten die 15 Prozent auch zu dem Impact-Score und zu der Schmerzsensitivität nachreichen? Das wäre möglich oder nicht? Dafür ist das 15-Prozent-Kriterium mit den zwei Punkten nicht erfüllt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Meyer.

Frau Dr. Meyer (Novartis): Das müsste grundsätzlich möglich sein. Da wir jetzt schon in dieser Auswertung über der MID liegen, die das IQWiG für relevant spezifiziert hat, haben wir für den BPI-SF die zwei Punkte nachgereicht, für alle anderen dann genau die 15 Prozent der Skalenbreite.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kreuzeder ergänzend?

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Ich wollte gern noch eine Sache ergänzen, weil jetzt erste versus dauerhafte Verschlechterung diskutiert wurde, was schaut man an. Nur der Vollständigkeit halber: Wir haben die Zeit bis zur ersten Verschlechterung mit der Stellungnahme nachgereicht, und auch da sehen wir für einige Skalen bei der Betrachtung der Zeit bis zur ersten Verschlechterung positive Effekte. Das betrifft zum Beispiel in der Gesamtpopulation ECOG-Performancestatus 1 die Rollenfunktion oder auch in dieser Subgruppe die Schmerzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kreuzeder, für diese Ergänzung. – Ich habe jetzt keine Wortmeldung mehr. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, die zurückliegende gute Stunde aus seiner Sicht zu würdigen. Wer macht das? Wieder Herr Dr. Stemmer oder macht das ein anderer? – Herr Dr. Stemmer, bitte.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Vielen Dank für Ihr Interesse, Ihre Fragen und diese sehr kritische Diskussion unserer Studienergebnisse. Besonders möchte ich mich bei den medizinischen Experten für die Bewertung von Alpelisib bedanken. Wir haben aus unserer Sicht gesehen, dass wir mit Alpelisib eine wichtige neue Therapieoption für lebensbedrohlich erkrankte Patientinnen haben. Wir haben gesehen, dass sich der patientenrelevante Zusatznutzen nach den Kriterien des G-BA insbesondere für Patientinnen in der weiter fortgeschrittenen Erkrankung, sprich: ECOG PS 1, sprich: Patientinnen mit Lungen-/Lebermetastasen zeigt. Das sind die Patienten, von denen wir von den Experten gelernt haben, dass das die Patientinnen sind, die behandelt werden, also besonders schwerkranke Patientinnen in dieser Indikation. Wir sehen in unseren Auswertungen sehr starke Effektstärken, wir sehen eine hohe Patientenrelevanz der Endpunkte Überleben, Schmerz und eine Konsistenz der Ergebnisse über die Gesamtpopulation, Teilpopulation, Subgruppen hinweg, sodass wir es durchaus für angebracht sehen, dass man für die Gesamtpopulation einen Zusatznutzen ableiten kann. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an die klinischen Experten und die Vertreter des pU, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen, was heute hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke.

Schluss der Anhörung: 11:11 Uhr