

Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Palbociclib (D-834)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. November 2022
von 11:00 Uhr bis 12:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Glastetter
Frau Dr. Dzieran
Frau Schmitter
Herr Kullack

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

Frau Laufenböck
Frau Meindl

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

Frau Dr. Lehmann
Frau PD Dr. Korfel

Angemeldete Teilnehmende der **Universitäts- und Rehabilitationskliniken Ulm (RKU):**

Frau Dr. Lang

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

Frau Dr. Mißbach
Frau Dr. Luig

Angemeldete Teilnehmende der **Stemline Therapeutics Switzerland GmbH:**

Frau Dr. Hofstetter-Springauf
Herr Lüdemann

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

Frau Dr. Kreuzeder
Frau Dr. Handrock

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

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

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

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Prof. Dr. Emons

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

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben wie immer montags Anhörungen. In dieser Anhörung beschäftigen wir uns mit Palbociclib. Wir hatten bereits mehrfach Neubewertungen nach Fristablauf. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Pfizer Pharma GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Senologie und als pharmazeutische Unternehmer Lilly Deutschland, MSD Sharp & Dohme, Novartis Pharma, Roche Pharma und Stemline Therapeutics sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Pfizer Pharma GmbH müssten anwesend sein: Frau Glastetter, Frau Dzieran, Frau Schmitter und Herr Kullack, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Dr. Schmidt, für die Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf, für die DGHO Frau Professor Dr. Lüftner – die sehe ich nicht – und Herr Professor Dr. Wörmann, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Emons, für MSD Frau Meindl – Fragezeichen –, für Lilly Frau Lehmann und Frau Korfel, für Roche Frau Dr. Mißbach und Frau Dr. Luig – Fragezeichen –, für Stemline Therapeutics Switzerland Frau Dr. Hofstetter-Springauf und Herr Lüdemann, für Novartis Frau Dr. Kreuzeder und Frau Dr. Handrock sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. – Ich frage noch einmal: Frau Lüftner, habe ich Sie jetzt wiedergefunden? – Nein, Frau Lüftner ist noch abgängig. Dann werden wir weiter der Dinge harren, während uns jetzt der pharmazeutischen Unternehmer, sofern er es möchte, eine kurze Bewertung der Dossierbewertung des IQWiG im Rahmen dieses Neubewertungsverfahrens nach Fristablauf geben kann. Wer macht das für den pU? – Frau Schmitter, bitte.

Frau Schmitter (Pfizer): Vielen Dank. – 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. Ich werde Ihnen die wichtigsten Punkte zur Nutzenbewertung von Palbociclib in der Teilpopulation Erstlinientherapie von postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer vorstellen. Anschließend wird Frau Dr. Glastetter die Bedeutung von Palbociclib für die Versorgung der Patientinnen darstellen.

Wenn Sie damit einverstanden sind, stellen sich meine Kolleginnen und Kollegen kurz selbst vor.

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

Frau Glastetter (Pfizer): Guten Morgen. Ich leite das medizinisch-wissenschaftliche Team für Brustkrebs bei Pfizer und übergebe an meine Kollegin Johanna Dzieran.

Frau Dzieran (Pfizer): Guten Morgen. Ich arbeite im Team von Frau Glastetter und war mit verantwortlich für das Nutzenbewertungsdossier. Ich übergebe an Herrn Kullack.

Herr Kullack (Pfizer): Guten Morgen. Ich bin im Team von Frau Schmitter und verantwortlich für die Statistik im Dossier.

Frau Schmitter (Pfizer): Fast auf den Tag genau vor sechs Jahren wurde Palbociclib in Europa zugelassen. Im Rahmen der Nutzenbewertung nach Inverkehrbringen haben wir die Ergebnisse der Studien PALOMA-1 und PALOMA-2 vorgelegt. Der G-BA kam damals im

Rahmen seiner Bewertung zu dem Schluss, die Ergebnisse der Studie PALOMA-1 lediglich supportiv heranzuziehen. In den tragenden Gründen zum Beschluss im Mai 2017 wird dieses Vorgehen folgendermaßen begründet: Die Studie PALOMA-1 weist neben einer geringeren Stichprobengröße eine begrenzte Aussagekraft auf. Aufgrund ihres offenen Studiendesigns und methodischen Limitation ist PALOMA-1 sowohl auf Studien- als auch Endpunktebene als potenziell hochverzerrt zu betrachten. Obwohl die Studie PALOMA-1 nur supportiv für die Nutzenbewertung ist, wurden die Ergebnisse für einen neuen Datenschnitt der Studie ergänzend im Anhang des aktuellen Moduls 4 dargestellt.

Ergebnisse aus der Studie PALOMA-4 dagegen liegen für die aktuelle Nutzenbewertung erstmalig vor. Um eine Bewertung dieser Studie zu ermöglichen, wurden die Ergebnisse zusammen mit den aktuellen Ergebnissen der Studie PALOMA-2 in Modul 4 des Dossiers dargestellt. Es liegt somit die gesamte verfügbare Evidenz für die Nutzenbewertung vor.

Apropos Ergebnisse der Studie PALOMA-2: Der G-BA-Beschluss vom Mai 2017 zur Teilpopulation der postmenopausalen Patientinnen in Erstlinientherapie wurde befristet. Grund dafür war, dass es noch keine finalen Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie PALOMA-2 gab. Da die Patientinnen erfreulicherweise langsamer als ursprünglich angenommen verstarben, wurde die für die finale Analyse erforderliche Anzahl an Todesfällen erst im November 2021 erreicht. Der Vorteil im medianen Gesamtüberleben für Palbociclib in Kombination mit Letrozol gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Letrozol war statistisch nicht signifikant.

Wir sind davon überzeugt, dass dies nicht der tatsächlichen Wirksamkeit von Palbociclib entspricht. Bei genauerer Betrachtung fallen Ergebnisse zum Gesamtüberleben auf, die unplausibel sind. Für viele Patientinnen fehlen Informationen zu ihrem Überleben. In der Subgruppe der Patientinnen mit einem ECOG Performance Status von null ist dies im Letrozol-Arm bei über 25 Prozent und im Palbociclib-Arm bei über 10 Prozent der Fall. Es gibt also auch ein deutliches Ungleichgewicht der fehlenden Werte zwischen den beiden Armen. Dies deutet darauf hin, dass das Fehlen dieser Informationen nicht zufällig ist und sich somit auf die Ergebnisse zum Gesamtüberleben auswirkt. So wurde in dieser Subgruppe auch ein medianes Gesamtüberleben im Letrozol-Arm beobachtet, das der bekannten Evidenz widerspricht.

In den Subgruppen, in denen die Anteile der fehlenden Werte ausgeglichener sind, zeigt sich tendenziell ein Vorteil im Gesamtüberleben für Palbociclib. In der Subgruppe der Patientinnen, deren krankheitsfreie Zeit nach Metastasierung mehr als zwölf Monate betrug, unterscheiden sich die Anteile der fehlenden Werte in den beiden Armen nur wenig. Direkt zeigt sich der Vorteil von Palbociclib deutlich. Die Patientinnen im Palbociclib-Arm leben 20 Monate länger als im Letrozol-Arm.

Aus diesen und möglichen weiteren Gründen konnte ein Vorteil von Palbociclib im Vergleich zu Letrozol in der Studie PALOMA-2 leider nicht gezeigt werden. Gleichzeitig liegt für Palbociclib eine Vielzahl von klinischen Studien und Studien aus dem Versorgungsalltag vor, die alle übereinstimmend gute Ergebnisse beim Gesamtüberleben für Palbociclib zeigen. Hier ist besonders eine Studie aus den USA hervorzuheben, in der Daten aus der Versorgung von knapp 2.900 Patientinnen ausgewertet wurden. Nach einer medianen Nachbeobachtungsdauer von etwa zwei Jahren zeigte sich sowohl bei der nichtadjustierten als auch bei der adjustierten Analyse ein deutlicher Vorteil im Gesamtüberleben für die Behandlung mit Palbociclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zu einer Behandlung mit einem Aromatasehemmer allein.

Insgesamt besteht aus Sicht von Pfizer ein geringer Zusatznutzen von Palbociclib im Vergleich zu Letrozol aufgrund der Vorteile beim progressionsfreien Überleben sowie der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie. – Für die Einordnung der hohen Bedeutung von Palbociclib in der Versorgung übergebe ich nun an meine Kollegin Esther Glastetter.

Frau Glastetter (Pfizer): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir sind sehr enttäuscht darüber, dass der positive Effekt der Palbociclib-Therapie auf die Verlängerung des Überlebens in der PALOMA-2 Studie oder in dieser vorliegenden Analyse nicht gezeigt werden konnte. Die nun vorliegende Nutzenbewertung wird dem Stellenwert von Palbociclib in der deutschen Versorgung von Brustkrebspatientinnen aber auch nicht ganz gerecht. Palbociclib ist der erste CDK4/6-Inhibitor, der in der Indikation entwickelt wurde. Es ist wichtig, zu wissen, dass sich in den 20 Jahren zuvor die Therapiemöglichkeiten für diese Patientinnen wenig verbessert hatten.

Das PALOMA-Studienprogramm wurde so konzipiert, dass ein innovativer therapeutischer Ansatz mit deutlichen Signalen für Wirksamkeitsvorteile aus frühen Studien möglichst vielen Patientinnen zugänglich gemacht werden konnte. Die Patientinnenzentrierung ist in diesem PALOMA-Studienprogramm sehr gut reflektiert. Der primäre Endpunkt der Studie PALOMA-2 ist statistisch signifikant. Wir sprechen hier von einem Vorteil im reinen progressionsfreien Überleben von zehn Monaten in der finalen PFS-Analyse. Bei der in diesem Dossier vorgelegten Analyse sind es sogar 13 Monate. Damit wird das PFS durch Hinzunahme von Palbociclib nahezu verdoppelt. Dieser Vorteil ist klinisch und für Patienten relevant.

Neben Progressangst und häufig mit Progress verbundener Verschlechterung von Lebensqualität haben die Patientinnen nach Progress zwar weitere gute Behandlungsmöglichkeiten, doch diese sind oft mit stärkeren Nebenwirkungen verbunden, weshalb eine signifikante Verzögerung der Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie ebenfalls relevant ist. Vor der Einführung der CDK4/6-Inhibitoren betrug die Lebenserwartung dieser Patientinnen in dem Stadium der Erkrankung circa drei Jahre. Die Patientinnen erhielten hierbei zu gleichen Teilen etwa endokrine Monotherapie, die hier die Vergleichstherapie stellt, oder eine Chemotherapie. Nach der Einführung von CDK4/6-Inhibitoren sind es viereinhalb bis mehr als fünf Jahre Überleben. In der PALOMA-2-Studie lebt mehr als ein Drittel der Patienten noch mindestens sieben Jahre nach Therapiebeginn.

Solche guten Überlebenszeiten zeigen sich für Palbociclib auch in ergänzenden Studien. Neben den pivotalen Zulassungsstudien wurden die Wirksamkeit und Patientenrelevanz in zahlreichen unabhängigen Studien und in versorgungsrelevanten Analysen gezeigt, zuletzt im nationalen unabhängigen PRAEGNANT-Register. Patientinnen, die 2017 die Erstlinientherapie mit Palbociclib begonnen haben, erreichen ein medianes Gesamtüberleben von über fünf Jahren.

Leider gibt es keine Krebstherapie, die vollkommen nebenwirkungsfrei ist. Durch die Hinzunahme von Palbociclib zur Vergleichstherapie zeigen sich zusätzliche unerwünschte Ereignisse. In der Gesamtschau sind diese sehr gut handhabbar und für die Patientinnen selten spürbar. Bei den meisten unerwünschten Ereignissen, für die sich ein signifikanter Nachteil bei der Palbociclib-Kombination zeigt, handelt es sich um Laborwerte. Entscheidend ist doch, dass es in der vorliegenden Bewertung durch Hinzunahme von Palbociclib weder zu vermehrten Therapieabbrüchen noch zu mehr schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen kommt. Dies wird auch durch den Erhalt einer sehr guten Lebensqualität bestätigt, und über sechs Jahre Erfahrung in der klinischen Versorgung bestätigt dieses konsistente Sicherheitsprofil von Palbociclib.

Mit der Einführung von Palbociclib haben sich die Therapieoptionen für Patientinnen mit fortgeschrittenem Hormonrezeptor-positivem Brustkrebs sehr verbessert. CDK4/6-basierte Therapie ist heute der alleinige Erstlinientherapiestandard. Palbociclib ist ein wichtiges Medikament in der deutschen Versorgung. Palbociclib ist verträglich und wirksam. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Schmitter und Frau Glastetter. – Ich stelle zunächst für das Protokoll fest, dass Frau Lüftner seit 11:07 Uhr da ist. Es gab technische Einwahlprobleme. – Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer, bevor wir in die Inhalte gehen, die die Punkte betreffen, die das IQWiG bezogen auf mögliche

inhaltliche Unvollständigkeiten angesprochen hat. Das IQWiG stellt zum einen – das ist der erste Teil – eine Inkonsistenz hinsichtlich Ihrer Begründung für die Ein- bzw. Ausschlüsse von Studien in die Nutzenbewertung fest. Vor diesem Hintergrund wäre es interessant, zu erfahren, warum Sie die PALOMA-4-Studie, nicht jedoch die PALOMA-1-Studie, zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen haben, insbesondere unter Berücksichtigung des Umstandes, dass für die erneute Nutzenbewertung nach Fristablauf im Dossier sämtliche wissenschaftliche Erkenntnisse zur Bewertung des Zusatznutzens vorzulegen sind, die zum Zeitpunkt der erneuten Nutzenbewertung vorliegen. – Das ist der erste Punkt.

Zweiter Punkt: Das IQWiG adressiert aus seiner Sicht eine weitere inhaltliche Unvollständigkeit darin, dass für die Studie PALOMA-2 die finalen Studienergebnisse zum aktuellen Datenschnitt, also zum 15. November 2021, zu den Endpunkten der Kategorie Morbidität und Lebensqualität nicht zur Verfügung gestellt worden sind. Das IQWiG glaubt, dass hierdurch eine Unsicherheit dahin gehend verbliebe, dass die Ergebnisse von geeigneten Analysen zu den Endpunkten der Kategorie Morbidität und Lebensqualität und damit die Gesamtabwägung zum Zusatznutzen von Palbociclib plus Letrozol im Vergleich zu Letrozol beeinflussen könnten. Könnten Sie hierzu ausführen, warum Sie die Auswertungen zur Morbidität und Lebensqualität zum aktuellsten Datenschnitt nicht zur Verfügung gestellt haben? Das wäre wichtig, damit wir uns mit diesen inhaltlichen Punkten des IQWiG zunächst einmal auseinandersetzen, bevor wir in die Inhalte gehen. – Frau Schmitter, bitte.

Frau Schmitter (Pfizer): Ich würde auf die Frage zur PALOMA-1-/PALOMA-4-Darstellung und Herr Kullack auf die PROs eingehen. Wie ich gerade sagte, haben wir das aus den tragenden Gründen zum Beschluss 2017 so gesehen: Die PALOMA-1-Studie wird supportiv vom G-BA herangezogen. Sie haben die methodischen Mängel festgehalten, sodass wir daraus geschlossen haben, die Ergebnisse nicht mehr darzustellen; die Ergebnisse Befristung eindeutig PALOMA-2. PALOMA-4 haben Sie noch nicht gesehen. Diese Möglichkeit wollten wir Ihnen geben, und die Ergebnisse lagen 2017 noch nicht vor. Daher haben wir Ihnen die Daten vorgelegt, um Ihnen zu zeigen, wie verträglich Palbociclib ist und was sich in den letzten Jahren getan hat. – Damit übergebe ich an Herrn Kullack.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, wir sind beim Eingangsstatement. Sie haben aus den tragenden Gründen geschlossen, dass aus PALOMA-1 keine belastbare verwertbare Evidenz gezogen werden könnte, weil sich der G-BA damit schon auseinandergesetzt und gesagt hat, wir stellen es zwar deskriptiv dar, aber eigentlich ist es für eine Nutzenbewertung nicht geeignet. Das war das Fazit.

Frau Schmitter (Pfizer): Wir haben diese zugleich, damit Sie die Daten für den neueren Datenschnitt haben, im Anhang Modul 4 G dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke. – Herr Kullack.

Herr Kullack (Pfizer): Für die PRO-Daten der PALOMA-2 haben wir den Datenschnitt von 2017 dargestellt, in dem, wenn man sich die Daten anschaut, ein Großteil der PFS-Ereignisse schon erreicht ist und damit ein Großteil der PRO-Daten, sodass hier keine großartigen Änderungen zu erwarten sind. Das wird dadurch gestützt, dass, wenn man sich den finalen PFS-Datenschnitt anschaut und vergleicht, dann sieht man, dass die Ergebnisse sehr ähnlich sind. Auch der Datenschnitt und die PRO-Ergebnisse der PALOMA-4 bilden genau das Gleiche ab, sodass hier insgesamt zu erwarten ist, dass sich das nicht mehr großartig ändert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, zu erwarten ist, könnte und müsste, ist natürlich hübsch, aber wenn man es gesehen hätte, wäre es besser gewesen, damit man sich im Selbstverfahren überzeugen könnte. Ich nehme das einmal zur Kenntnis. – Frau Müller, dann Frau Nink vom IQWiG. Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Frau Nink, wenn Sie direkt auf das von eben eingehen sollten, dann frage ich nach Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink, dann bitte.

Frau Nink: Ich wollte auf die Aspekte eingehen, die gerade thematisiert wurden. Das eine ist die Begründung, warum die Daten der PALOMA-1 nicht im Hauptmodul 4 vorgelegt wurden. Sie haben das im Dossier anders argumentiert. Darauf wollte ich hinweisen. Dort haben Sie gesagt, Sie legen die nicht vor, weil die Befristung auf die PALOMA-2 ausgerichtet gewesen wäre und haben dann aber – das erschien uns nicht konsistent – zusätzlich die Daten der PALOMA-4 herangezogen, was sehr richtig ist. Eigentlich hätten wir alle drei Studien in dem Modul 4 erwartet. Wir haben beschrieben, warum wir ohne die PALOMA-1-Studie trotzdem die Bewertung machen können.

Der andere Punkt betrifft die PRO-Daten. Bei den patientenberichteten Endpunkten haben Sie Ergebnisse zu einem ungeplanten Datenschnitt von 2017 vorgelegt. Inwiefern noch relevante Mengen an Daten dazugekommen sind, lässt sich aus unserer Sicht hier nicht wirklich beurteilen, weil – und das ist eine Diskussion, die wir schon seit, glaube ich, der Erstbewertung, also seit ungefähr fünf Jahren, führen – die Daten über das Ende der Behandlung hinaus weiter erhoben worden sind. Was uns nach wie vor fehlt – das ist damals schon diskutiert worden –, sind Auswertungen, die sowohl die patientenberichteten Endpunkte unter Behandlung als auch die Daten nach Ende der Behandlung gemeinsam in eine Analyse einschließen.

Von daher: Wir haben beschrieben, dass wir davon ausgehen, dass das keine relevante Auswertung auf die Bewertung hat, aber Sie haben im Eingangsstatement selbst darauf abgestellt, dass die Lebensqualität verbessert würde. Eine Auswertung dazu hätte man schon einmal machen können. – Das sind meine Anmerkungen dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Möchte der pU dazu replizieren? Sonst würde ich Frau Müller fragen lassen.

Herr Kullack (Pfizer): Ich würde darauf antworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Kullack.

Herr Kullack (Pfizer): Die Ergebnisse der PROs, die von den 2017er Patienten nach dem Progress weiter erhoben wurden, sind in die Analyse eingegangen. Man muss aber dazu sagen, dass die Rücklaufquoten nach Progress extrem gering sind und dass der Einfluss minimal ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kullack. – Ich gebe weiter an Frau Müller. Frau Nink, Sie können es nachher noch kommentieren.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte auch auf die Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten eingehen. Hier haben wir das Problem, dass wir Safety-Nachteile haben, die sich, wenn man sich das auf PT-Ebene anschaut, im Wesentlichen aus Neutropenien bzw. einer niedrigen Neutrophilenzahl generieren, also erst einmal Laborwerte darstellen. Ich wollte sagen, vor diesem Hintergrund ist für uns die Frage, ob durch diese Safety-Ereignisse die Lebensqualität verschlechtert wird oder nicht, ganz essenziell. Auch wenn Sie jetzt sagen, Herr Kullack, dass die Rücklaufquoten im letzten Datenschnitt nicht wesentlich höher waren als in dem nicht präspezifizierten – bitte korrigieren Sie mich, wenn das falsch ist – Datenschnitt von 2017, muss trotzdem klar sein, dass wir a) nur präspezifizierte oder von Zulassungsbehörden geforderte Datenschnitte heranziehen – es wäre schön, wenn Sie zu dem 2017er Datenschnitt noch einmal etwas sagen – und b) vom aktuellsten Datenschnitt sämtliche Ergebnisse haben wollen. Das wäre praktisch das Miteinander. Wir wollen das abwägen, die Safety-Ereignisse, die wir jetzt haben, und die Lebensqualität.

Ich weiß, das IQWiG hat gesagt, dass es den 4. Datenschnitt trotzdem heranzieht, aber ich hätte gern noch ein Wörtchen mehr dazu, warum Sie einen nicht präspezifizierten Datenschnitt verwendet haben. Es geht jetzt um die PALOMA-2-Studie. Nun haben wir aus der PALOMA-4-Studie PRO-Daten, die das IQWiG allerdings nicht herangezogen hat, wenn ich das richtig verstanden habe. Korrigieren Sie mich. Das ist die Studie, die der PALOMA-2 in vielen Dingen sehr ähnlich war, ein wenig kleiner, aber bei asiatischen Patienten durchgeführt wurde. Jetzt ist meine Frage, und das geht an die Fachgesellschaften, weil für uns die Frage

nach der Lebensqualität so essenziell ist: Wie schätzen Sie das ein? Man kann, auch wenn man für andere Endpunkte Metaanalysen hat, jedenfalls hier fürs Gesamtüberleben und die Safety und für PFS natürlich auch, wenn man aus halbwegs plausiblen Gründen nicht aus beiden Studien die Daten vorliegen hat, sich die Daten auch mit einer etwas geringeren Aussagesicherheit aus einer Studie anschauen. Halten Sie das vor dem Hintergrund des Patientenkollektivs in der PALOMA-4-Studie für machbar, oder würden Sie sagen, das ist grundsätzlich anders, dass man damit gar nichts anfangen kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wir beginnen mit dem ersten Teil an den pU, also Herr Kullack noch einmal, präspezifiziert yes or no, und wieso nicht die aktuellen noch einmal etwas vertieft erläutern. Allein der Hinweis, da wird sich nichts getan haben – Frau Müller hat es deutlich herausgearbeitet –, macht das nicht plausibel. Können Sie dazu noch ausführen?

Frau Schmitter (Pfizer): Ich würde das übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Frau Schmitter (Pfizer): Wir haben die 2017er Daten vorgelegt, auch wenn der Datenschnitt nicht präspezifiziert war, da die Ergebnisse publiziert waren. Da wollten wir sie vorlegen. Wir haben gesehen, wie Herr Kullack sagte, es hat sich nicht groß geändert. Daher haben wir für den neuen Datenschnitt die Ergebnisse nicht vorgelegt bzw. sie liegen nicht vor. Was sich zeigt, ist, dass Palbociclib eine gut verträgliche Substanz ist. Wenn man sich andere Daten anschaut, sieht man auch, dass die Lebensqualität nicht verschlechtert wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann nehmen wir das zur Kenntnis, Frau Müller, etwas anderes bleibt uns nicht übrig. Das war jetzt der dritte Versuch. – Dann die Kliniker. Wer möchte etwas zur Verwendbarkeit – ich sage das einmal untechnisch Fragezeichen/Ausrufezeichen – der PALOMA-4 mit asiatischer Klientel, metaanalytische Betrachtung etc. pp. sagen? – Der Andrang hält sich in Grenzen. Herr Professor Wörmann, Sie sind der erste an der Quengellinie.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, eigentlich nicht. Eigentlich bin ich nur der, der den wenigsten Druck aushält.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann!

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der Hintergrund ist hier, dass ich von meiner Seite aus eine Zurückhaltung hätte, Lebensqualitätsdaten allein aus einer asiatischen Studie auf den deutschen Versorgungskontext zu übertragen. Ich muss sagen, dass ich dabei ein Stück Unsicherheit habe, weil ich zum Beispiel keine gute Studie hätte, die sagen würde, dass wir in Deutschland neben Asiaten eine komplett andere Lebensqualität erleben, als das Leute mit einem kaukasischen Hintergrund haben. Ich halte die Daten trotzdem für relevant, weil sie die Argumentation unterstützen, die wir seit 2017, glaube ich, schon ziemlich durchgehalten haben, dass die Nebenwirkungen, die wir unter Palbociclib erleben, speziell die Neutropenie, auch in Deutschland von den Verordnern in der Versorgung nicht als die Lebensqualität beeinträchtigend erlebt werden.

Vielleicht muss ich die Diskussion erweitern. Für uns geht es einmal darum, ob wir CDK4/6-Inhibitoren einsetzen, und das Zweite ist, welche von denen wir einsetzen, also das Wie. Das ist für Sie nicht das einzig Entscheidende, für uns ist es schon wichtig, wenn es um die zweckmäßige Vergleichstherapie geht, auch in diesem Verfahren. Das Ob ist in der S3-Leitlinie mit einem „sollte“ beantwortet worden. Das heißt, die CDK4/6-Inhibitoren sollten eingesetzt werden. Der Hintergrund ist, dass das PSF durchgehend zwischen 0,55 und 0,6 verlängert, also fast verdoppelt wird. Das ist für uns ein klinisch relevanter Endpunkt.

Was die Nebenwirkungen angeht, die die Patienten beeinträchtigen, steht für uns, glaube ich, im Vergleich der CDK4/6-Inhibitoren eher die Diarrhö im Vordergrund, Abemaciclib macht

mehr Diarrhöen als Palbociclib, oder die QT-Zeit-Verlängerung. Das ist wichtig bei den älteren Patienten, die andere Medikamente bekommen, die auch die QT-Zeit verlängern können, und damit ein Risiko für Herz-Rhythmus-Störungen haben. Da ist Ribociclib etwas benachteiligt. Es hat mehr Nebenwirkungen als Palbociclib. Das heißt, für uns geht es bei der Nebenwirkungsfrage im Wesentlichen um die Frage des Wie, welchen wir einsetzen. Da gehen wir wesentlich vor, mit welcher Vorerkrankung, welcher Belastbarkeit die Patienten hineingehen. Insofern ist es für uns im Moment wichtig, diese drei Optionen zu haben, weil die Nebenwirkungsspektren unterschiedlich sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Danke schön. – Ich will das unterstreichen. Es geht nicht darum, dass wir von den CDK4/6-Inhibitoren nur einen einsetzen und den anderen nicht. Man sieht doch relativ häufig ältere Damen, die wir betreuen, die durchaus die eine oder andere Komorbidität haben. Da bin ich ganz bei Professor Wörmann, dass da die Option offenbleiben sollte, nach absehbaren Nebenwirkungen zu entscheiden, in welche Richtung man geht, welchen CDK4/6-Inhibitor man einsetzt.

Das Zweite, was ich anmerken will: Ich muss sagen, ich war auch sehr enttäuscht – das hat Frau Glastetter angesprochen –, dass sich dieser deutliche Effekt vom PFS aus welchen Gründen auch immer – plausibel hat es mir noch keiner erklären können – de facto nicht für PALOMA-2 ins Gesamtüberleben übersetzt. Dennoch denke ich, dass auch das progressionsfreie Überleben von großer Bedeutung für die Patienten ist. Das deckt sich indirekt mit diesen Lebensqualitätsdaten. Auch das war vorhin angeklungen, dass ein Datenschnitt, der nicht spezifiziert war, hier ins Dossier eingearbeitet wurde. Die Daten sind vor ein paar Jahren von Rugo aus den USA publiziert worden, und man sieht – und ich denke, das ist ein echter Vorteil für die Patienten –, wir haben eine Therapie, die zumindest die progressionsfreie Überlebenszeit um etwas mehr als ein Jahr verlängert.

Wir haben immerhin keinen Nachteil, was die Lebensqualität angeht, und was auch in dieser Studie herausgekommen ist, was eigentlich der gesunde ärztliche Menschenverstand ist, aber auch durch andere Studien unterstützt wird, ist, dass die Lebensqualität sehr entscheidend durch das Eintreten eines Progresses verschlechtert wird. Das kann man sich vorstellen. Ich kenne keine Patientin, die ich in meinen Sprechstunden sehe, die sehr gleichmütig hingenommen hätte, wenn man mit ihr besprochen hat, dass ein Progress da ist.

Das heißt, wenn man das alles zusammennimmt, fehlt der entscheidende Vorteil für das Gesamtüberleben, aber aus meiner Sicht ist auf der harten Seite, wir haben einen sehr deutlich dokumentierten Vorteil für das progressionsfreie Überleben, und dadurch, dass weniger Patienten ein Progressionsereignis erleben, haben wir indirekt einen Vorteil für die Lebensqualität. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Ich gebe für das Protokoll zur Kenntnis, was Frau Professor Lüftner in den Chat geschrieben hat: Ich schließe mich meinen Kollegen an. Wir brauchen die Flexibilität der drei CDK4/6-Inhibitoren anhand des Nebenwirkungsprofils. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, ist wieder an der Reihe. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Professor Hecken. – Ich kann nur noch einmal hervorheben, auch nach dem, was Sie alle gerade zur Relevanz der Nebenwirkungen und zum postulierten Vorteil des PSF-Vorteils auf die Lebensqualität ausgeführt haben, dass wir das sehr gern in einer verwertbaren Art und Weise aus der PALOMA-2-Studie gesehen hätten, insbesondere, da die Daten dort über das PFS hinaus erhoben wurden. Da hätte man, wenn die Rücklaufquote da war, einmal wunderschön zeigen können – das wäre die Gelegenheit gewesen –, dass das ein Lebensqualitätsnachteil ist nach dem Progress. Gut, aber ich lasse das Thema jetzt.

Ich wollte nur noch zu den Nebenwirkungen kurz anmerken, weil Frau Glastetter vorhin, glaube ich, in einem Nebensatz gesagt hat, kein Nachteil bei den Therapieabbrüchen wegen UE, wenn ich sie richtig verstanden habe. Nach meiner Kenntnis, zumindest nach den Daten, die mir aus der Metaanalyse vorliegen, haben wir hier zwar einen moderaten Nachteil, es sind insgesamt nicht viele, aber wir haben einen signifikanten Nachteil. Das wollte ich nur sagen. Es sind die Therapieabbrüche wegen UE. Es ist nicht riesig, aber es gibt einen kleinen Nachteil.

Ich habe zu dem Komplex Stellenwert von Palbociclib im Vergleich zu anderen CDK4/6-Inhibitoren eine zweite Frage. Sie haben eben auf das Nebenwirkungsprofil abgehoben, das für Sie relevant ist. Abemaciclib ist bekannt für Diarrhöen. Dass Ribociclib – indirekt natürlich, nicht adjustiert – möglicherweise ein paar mehr Nebenwirkungen hat, war mir neu. Welche Rolle spielt für Sie der hier im Unterschied zu anderen CDK4/6-Inhibitoren nicht gezeigte Überlebensvorteil? Das spielt bei der Therapieentscheidung eine Rolle. Einen PFS-Vorteil haben alle. Spielt das eine Rolle? Herr Schmidt hat eben gesagt, es war eine Enttäuschung da bei Ihrer Abwägung. Wie sehen Sie den Stellenwert jetzt nach diesen finalen Ergebnissen zum Gesamtüberleben von Palbociclib im Vergleich zu den anderen, einmal abgesehen vom Nebenwirkungsspektrum? Spielt OS eine Rolle?

Dann noch einmal zum pU: Sie haben darauf abgehoben, dass in der PALOMA-2-Studie das OS möglicherweise verzerrt wäre, und haben auf die Missings abgehoben, die im Vergleichsarm, im Letrozol-Arm, in einer Subgruppe deutlich höher gewesen wären. Ich wollte noch einmal fragen: Gab es da ein Problem in der Studiendurchführung? Was ist da los? Oder wie deuten Sie das? Warum ist die Zahl Missings im Vergleichsarm so viel höher? Das wäre wirklich ein Problem für die Verwertbarkeit der OS-Daten oder auch für die Aussage, dass da kein Unterschied ist. Es ist nicht einmal ein Trend; ich sage es einmal so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wir beginnen mit den Klinikern zum ersten Teil der Frage. Ich beginne mit Herrn Hartkopf. Dann können Sie auch sofort wiederholen, Herr Hartkopf, dass Sie das mit den Auswahlmöglichkeiten wegen der Nebenwirkungen genauso sehen wie die Kollegen. Dann brauche ich das aus dem Chat nicht vorzulesen, wobei ich es hiermit schon vorgelesen habe. Danach Herr Wörmann und Herr Schmidt und anschließend gehen wir weiter zum pU, wenn sich Frau Lüftner nicht auch noch meldet. – Nein. Herr Hartkopf, Sie beginnen bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf: Ich hatte mich tatsächlich zu einer Aussage bezüglich der Therapieabbrüche gemeldet. Natürlich haben Sie vermehrt Therapieabbrüche, wenn Sie mehr Therapie machen. Das ist nicht von der Hand zu weisen. Das wird bei jeglicher Therapie so sein. Aber gerade das ist für mich ein Argument, warum man die Flexibilität zwischen verschiedenen Substanzen braucht. Sie haben so die Möglichkeit, bei spezifischen Nebenwirkungen einen anderen CDK4/6-Inhibitor zu wählen. Wie gesagt, die Option der Gabe eines CDK4/6-Inhibitors aufzugeben – das wäre letzten Endes, eine endokrine Monotherapie durchzuführen –, ist aus klinischer Sicht die schlechteste Variante. Von daher sehe ich das mit der Flexibilität ebenso. Wir brauchen alle drei CDK4/6-Inhibitoren, und wir brauchen sie auch für die Patienten, die beispielsweise mit einer niedrigen Dosis weiterhin Neutropenien haben, um denen gegebenenfalls einen anderen CDK4/6-Inhibitor geben zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Herr Professor Wörmann, danach Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, Frau Müller, dass Sie diese differenzierte Fragestellung aufgegriffen haben. Es gibt inzwischen eine Unzahl von Metaanalysen, die die verschiedenen hier schon diskutierten Studien ausgewertet haben. Daraus hatte ich zitiert, unter anderem, was die QT-Zeit-Verlängerung betrifft. Innerhalb der Fachgesellschaften führen wir zurzeit die Diskussion, ob wir weiterhin sagen können, wir empfehlen CDK4/6-Inhibitoren oder ob wir einen CDK4/6-Inhibitor empfehlen sollten. Der signifikante Unterschied liegt für Ribociclib vor und nicht für Abemaciclib. Da ist er grenzwertig und für

Palbociclib wie hier diskutiert nicht. Was uns fehlt, sind große randomisierte Studien, die diese CDK4/6-Inhibitoren untereinander vergleichen.

Der Grund, warum wir so zurückhaltend sind oder sich nicht alle auf einen einigen können, ist, dass wir für uns PFS für einen sehr validen Endpunkt halten, weil er nicht das einbezieht, was alles nach dem Progress schon stattgefunden hat und wo man in eine große Heterogenität der Patientinnen hineinkommen kann. Deshalb: Im Moment steht in der S3-Leitlinie nicht ein einzelner CDK4/6-Inhibitor, sondern die Gruppe der Medikamente. Das ist unser Hintergrund. Das heißt, die Frage, ob wir sagen können, dass es einen wirklich signifikant nachgewiesenen Unterschied zwischen den drei CDK4/6-Inhibitoren gibt oder nicht, würde ich im Moment vorsichtig noch mit nein beantworten, weil die vergleichenden Studien nicht vorliegen.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGCG): Was eben angesprochen wurde, ist genau das, was wir auch in der AGO Mammakommission hin und her diskutieren. Es gibt diese Unterschiede. Da gibt es überhaupt kein Vertun. Einer ist eindeutig signifikant für das Gesamtüberleben. Das Gesamtüberleben ist natürlich mehr als relevant. Ein anderer ist klar – aus welchen Gründen auch immer – nicht signifikant. Das heißt, das spielt für mich persönlich schon eine gewisse Rolle, wenn ich überlege, mit welchem CDK4/6-Inhibitor ich die Patientin einstelle. Aber man muss auch das vorhin angesprochene Nebenwirkungsspektrum ansprechen, das durchaus gewisse Unterschiede hat. Von daher denke ich, dass wir diese gewisse Flexibilität brauchen, die wir bis jetzt hatten, dass wir, wenn die Patientin einen CDK4/6-Inhibitor wegen Diarrhö oder QT-Verlängerung – was auch immer – nicht verträgt, auf einen anderen Inhibitor gehen können. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Jetzt Frau Glastetter vom pharmazeutischen Unternehmer zum zweiten Teil der Frage. Bitte.

Frau Glastetter (Pfizer): Nicht ganz. – Noch einmal ganz kurz, weil es mir unangenehm gewesen wäre: Ich hätte im Eingangsstatement Unsinn erzählt. Wir haben in der vorliegenden Metaanalyse tatsächlich keinen statistischen Unterschied bei den Therapieabbrüchen.

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

Herr Kullack (Pfizer): Genau. Ich wollte auf die fehlenden Werte eingehen. Wir sehen größere Unterschiede zwischen beiden Armen in den fehlenden Werten. Wir sehen, dass diese Unterschiede in spezifischen Subgruppen noch größer sind als in der Gesamtschau. Das führt dazu, dass die Chance relativ hoch ist, dass hier informative Zensierungen vorliegen. Informative Zensierungen können schon einen größeren Einfluss auf die Ergebnisse haben. Jetzt ist die Frage, woher die kommen. Das ist schwer zu beantworten. Wahrscheinlich gibt es durch das sehr unterschiedliche Nebenwirkungsprofil eine Art Entblindung. Die Neutropenien hier im spezifischen Sinne sind im Palbociclib-Arm sehr viel mehr ausgeprägt als im Kontrollarm. Dadurch ist die Chance relativ hoch, dass man, wenn man eine Neutropenie hat, im Palbociclib-Arm ist, und wenn man sie nicht hat, dass man im Kontrollarm ist. Das kann einen gewissen Einfluss auf die Ergebnisse haben.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da muss ich einmal einhaken, sonst wäre das einfach nicht richtig. Ich schließe mich uneingeschränkt an. Jede Patientin und jeder Arzt weiß, wenn jemand mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt wird, ob er im Kontroll- oder im Verumarm ist. Das ist nicht zu verstecken. Da muss man nur einmal aufs Blutbild schauen. Deshalb ist es sehr gut vorstellbar, dass hier ein Bias vorliegt und dass sich Patientinnen, die merken, dass sie nicht in dem mutmaßlich guten Arm sind, selbst behelfen und anderweitig eine dann verfügbare Medikation besorgt haben. Das ist absolut vorstellbar. Aber ich darf daran erinnern, dass das für alle Studien bei allen CDK4/6-Inhibitoren gleich ist. Es gibt keine Studie mit irgendeinem CDK4/6-Inhibitor, in der Arzt und Patient nicht wissen, in welchem Arm die Patientin ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Frau Müller, Sie haben noch einen Einwurf.

Frau Dr. Müller: Nein, ich habe nur darauf hingewiesen – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Therapieabbrüche wegen UE.

Frau Dr. Müller: Wir ziehen nur die heran. Die anderen sehen wir unter der Wirksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, weil Frau Glastetter – –

Frau Dr. Müller: Wenn es Therapieabbrüche gibt und die sich auf die Wirksamkeit nicht negativ auswirken, interessieren die uns nicht. Dann war das aneinander vorbeigeredet. Ich habe jetzt auch gehört, dass es möglicherweise doch mehr Therapieabbrüche wegen de facto Entblindung gegeben hätte, aber dann wohl nicht signifikant häufiger oder einfach Missings aus der Studie. Ich weiß es nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Müller: Also, es bleibt für mich eine gewisse Verwirrung zurück.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht, weil es aus unserer Stellungnahme zitiert wurde: Wir haben aus der Tabelle des Dossiers Anhang 4 die Zahl der Nebenwirkungen genommen, die aufgrund von Palbociclib oder Placebo unter unerwünschten Nebenwirkungen zum Therapieabbruch führten. Da kamen wir auf 14,2 gegen 5,9. Das wäre eine deutlich höhere Zahl. So haben wir es zitiert, und das passt auch zu dem, was gerade diskutiert wurde. Ich wollte nur klarstellen, worauf wir unsere Zahlen bezogen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Schmitter für den pU, dann Frau Nink vom IQWiG.

Frau Schmitter (Pfizer): Ich versuche einmal, die Verwirrung von Frau Müller aufzuklären. Wenn wir über missing values reden, reden wir oft, nachdem die Therapie warum auch immer beendet wurde, auch wegen eines Progresses. Wir sind dann in der Nachbeobachtung, und da fehlen uns die Informationen zum Gesamtüberleben. Ich denke, das sind zwei Dinge, die man getrennt betrachten muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmitter. – Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Jetzt muss ich einmal schauen, bei mir hat sich einiges angesammelt: Noch einmal zu den Abbrüchen wegen UE: Die Zahlen, die Herr Wörmann gerade mit 14,2 Prozent und 5,9 Prozent Abbrüchen zitierte, sind die, die Sie in der Bewertung finden. In der Metaanalyse ergibt sich da ein statistisch signifikanter Nachteil für Palbociclib. – Um das noch einmal klarzustellen, weil wir so viel darüber gesprochen haben.

Dann gibt es eine Diskussion, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben aus der Studie PALOMLA-2 nicht plausibel sind. Diese Diskussion mit der potenziellen Entblindung führen wir eigentlich in jeder Anhörung, in der wir über CDK4/6-Inhibitoren sprechen. Das ist kein neues Thema. Es wird jetzt diskutiert, ob die Zahlen in der PALOMA-2 plausibel sind oder nicht. Ich würde auch sagen, es gibt zufällige Dinge, die in Studien passieren können, es kann Mängel in der Studiendurchführung und Datenerhebung geben, und es kann auch zu informativen Zensierungen kommen. Aber was wir hier insgesamt sehen, ist, dass wir drei randomisierte Studien haben, in denen wir jeweils keinen OS-Vorteil gefunden haben. Daraus einen Vorteil abzuleiten, sehen wir an der Stelle nicht. In keiner dieser Studien deutet etwas auf diesen OS-Vorteil hin.

Ich würde gern noch eine Frage zu den Kaplan-Meier-Kurven stellen, die Sie mit der Stellungnahme nachgereicht haben, damit das auf jeden Fall angesprochen wird. Wir hatten beschrieben, dass die Kaplan-Meier-Kurven zu den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, den schweren unerwünschten Ereignissen, auch den Abbrüchen in beiden

Studien PALOMA-2 und PALOMA-4 nicht plausibel waren. Die haben Sie jetzt mit der Stellungnahme nachgereicht. Sie haben aber nicht nur diese Kaplan-Meier-Kurven nachgereicht, sondern wir haben insgesamt 150 Seiten Kaplan-Meier-Kurven nachgereicht bekommen. Meine Frage wäre, weil das teilweise spezifische UE waren, die geliefert wurden: Was haben Sie konkret nachgeliefert? Können wir davon ausgehen, dass die Kaplan-Meier-Kurven, die Sie nicht nachgeliefert haben, bei den UE so in Ordnung sind? – Das wäre meine Frage. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Nink. – Jetzt habe ich zuerst Frau Dzieran und dann Herrn Kullack. Frau Dzieran, bitte.

Frau Dzieran (Pfizer): Ich würde gern auf das Thema Gesamtüberleben in den klinischen Studien eingehen. Bei der PALOMA-2 haben wir das Problem der Verzerrung durch unterschiedliche Anteile an Überlebensdaten im Kontroll- versus Palbociclib-Arm. Es gibt aber verschiedene Subgruppen, bei denen diese Anteile an fehlenden Überlebensdaten ausgeglichen sind. In diesen Subgruppen sehen wir einen Vorteil durch die Hinzunahme von Palbociclib.

Bei der PALOMA-3-Studie ist es so, dass der Vorteil, der durch Palbociclib im progressionsfreien Überleben erreicht wird, nahezu identisch auf den Vorteil im Gesamtüberleben übertragen wird, der die Signifikanz aber knapp verpasst. Bei der PALOMA-3 ist es wichtig, zu bedenken, dass es unter den CDK4/6-Inhibitor-Studien die Studie mit dem am meisten vorbehandelten Patientenkollektiv und die einzige Studie war, bei der Patientinnen mit einer vorangegangenen Chemotherapie für die fortgeschrittene Erkrankung zugelassen waren. Ohne diese Patientinnen erhöht sich der Vorteil im Gesamtüberleben durch die Palbociclib-Therapie auf zehn Monate bei einer Hazard Ratio von 0,7. Da sprechen wir dann von Größenordnungen, die wir in anderen Studien auch sehen.

Ja, es wurde für die Gesamtpopulation kein Gesamtüberlebensvorteil mit einer Signifikanz gezeigt, aber wir haben aus klinischen Studien und aus Analysen aus der Versorgungsrealität deutliche Anzeichen, dass Palbociclib auch hinsichtlich des Gesamtüberlebens eine gute Wirksamkeit zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dzieran. – Herr Kullack zu den Kaplan-Meier-Kurven, vermute ich.

Herr Kullack (Pfizer): Genau. Die Zahlen in den Tabellen sind auch im Dossier richtig. Das Problem war, das sich ein Fehler bei bestimmten Kaplan-Meier-Kurven eingeschlichen hat. Das waren die schweren UE und zusätzlich bei den AESI. Diese Fehler sind jetzt berichtigt und die richtigen Kaplan-Meier-Kurven in der Stellungnahme nachgereicht worden.

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

Frau Nink: Vielen Dank. – Dann wissen wir, dass wir jetzt mit den Kaplan-Meier-Kurven alles beieinander haben. – Frau Dzieran, ich muss ehrlich sagen, ich konnte das eben nicht ganz verfolgen, auch weil Sie über die PALOMA-3-Studie gesprochen haben. Die ist nicht Gegenstand in der Bewertung. – Das nur zur Ergänzung. Hier geht es um die Studien PALOMA-2, 4 und 1.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Dzieran noch einmal, dann Frau Glastetter.

Frau Dzieran (Pfizer): Auf die PALOMA-3 bin ich eingegangen, weil davon die Rede war, dass in drei Studien keine Signifikanz gezeigt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Glastetter.

Frau Glastetter (Pfizer): Nur ganz kurz: Ich glaube, es ist klar, dass auf der Basis der vorliegenden Bewertung kein Zusatznutzen am Gesamtüberleben abgeleitet werden kann. Wir haben das ausführlich diskutiert. Es gibt mittlerweile sehr viele Studien aus unabhängigen Studienprogrammen und aus der Versorgungsrealität, die einen guten Hinweis darauf geben,

dass auch Palbociclib in der Lage ist, das Leben zu verlängern, sodass man das vielleicht nicht in dieser Bewertung berücksichtigen kann, aber auch nicht ganz ignorieren sollte. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen mehr. Doch, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Das ist eine kurze letzte Frage. Die AkdÄ hat sich noch nicht geäußert. Die zVT wurde diskutiert. Die AkdÄ hat unserer zVT zugestimmt. Die DGHO hätte gern nur die CDK4/6-Inhibitoren oder die Kombis gesehen. Ich weiß nicht, die AGO hat, glaube ich, oder die DGS – so schnell kann ich es jetzt nicht herausuchen – Zahlen eingereicht, wie häufig in der Praxis die CDK4/6-Inhibitoren gegeben werden – bei 70 bis 80 Prozent. Wenn Sie dazu vielleicht noch kurz ein Wort sagen könnten? Für uns sind 20 bis 30 Prozent der Patientinnen, die de facto in dieser Erstlinie noch eine Monotherapie erhalten, auch relevant. Ich wollte das einmal sagen.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Die CDK4/6-Inhibitoren sind schon seit einigen Jahren zugelassen. Es ist weltweiter Standard, dass CDK4/6-Inhibitoren, wenn es geht, in der ersten Linie eingesetzt werden sollten, wobei man weiß, es wird nicht bei allen gehen; Nebenwirkungen, Patientenwunsch, weil es etwas aufwendiger ist, regelmäßig zu Blutbildkontrollen zu kommen. Aber es sind 70 Prozent bis 80 Prozent, zumindest im Rahmen der PRAEGNANT-Studie. Das ist, denke ich, in Deutschland das am besten untersuchte Kollektiv aus der Versorgungsrealität. Das heißt, die Mehrzahl der Patienten profitiert davon. Ich war etwas überrascht, muss ich sagen, als ich die vorgeschlagenen Vergleichstherapien gesehen habe, dass dann die jüngeren CDK4/6-Inhibitoren ex post vorgeschlagen werden. Das wäre natürlich eine Superstudie, dass man die drei CDK4/6-Inhibitoren miteinander vergleicht, aber ich könnte mir vorstellen, dass niemand das ganz große Interesse daran hat, zumindest aus Sicht der pharmazeutischen Unternehmer.

Wenn ich vielleicht noch einen Punkt machen darf, weil mir das am Herzen liegt: Palbociclib und die anderen CDK4/6-Inhibitoren haben die Therapierealität im Günstigen auf ein neues Level bei den Patientinnen mit endokrin abhängigem Mammakarzinom gesetzt. Wir haben viel über das mangelnde OS gesprochen. Das ist völlig richtig. Der ist negativ. Das hat mich nicht sehr überrascht. Ich war damals Studienarzt, auch in der PALOMA-1-Studie. Da kam vor ein paar Jahren schon das Gesamtüberleben heraus. Das war auch negativ.

Man kann spekulieren, warum das negativ ist. Ich würde aber trotzdem den Punkt machen wollen, dass wir zum einen einen sehr validen Vorteil bei allen drei CDK4/6-Inhibitoren für das progressionsfreie Überleben haben, für die Verhinderung oder Nachhinterverlagerung der Progression, was grundsätzlich in Studien untersucht mit einer besseren Lebensqualität einhergeht. Das sollte man in der Gesamtsituation nicht vergessen. Wir haben so die Flexibilität, dass wir vielleicht das Palbociclib noch bei Patientinnen einsetzen können, die aufgrund von Nebenwirkungen bei den anderen CDK4/6-Inhibitoren nicht optimal aufgehoben sind. –Vielen Dank.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde gern noch einmal auf die 20 bis 30 Prozent endokrine Monotherapie als Vergleichstherapie eingehen. Erstens. Die dabei zitierten Daten haben eine lag time. Sie sind sicherlich richtig. Ich halte sie für die aktuelle Versorgungssituation für massiv überschätzt. Oder mit anderen Worten: Man muss schon einen verdammt guten Grund haben, einen exquisiten Grund, um in der Erstlinientherapie einer Patientin keinen CDK4/6-Inhibitor zu geben, und man muss sich in der Supportivtherapie oder auch im Weglassen von anderen Medikamenten wie zum Beispiel die QT-Zeit-Verlängerung schon sehr anstrengen, damit man nicht wirklich alles angestrengt hat, um einer Patientin den potenziellen oder den nachgewiesenen Überlebensvorteil zukommen zu lassen.

Ich halte außerhalb von extrem guten Gründen, die sehr selten sind, das Nichtgeben eines CDK4/6-Inhibitors für justiziabel. Das muss man so unterstreichen. Was die Kontrollen angeht: ... (Tonausfall) können wir Blutbildkontrollen sehr engmaschig machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – AkdÄ – eine Ergänzung? Herr Ludwig?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Wir haben uns bewusst zurückgehalten, weil unsere Stellungnahme vorliegt und die Diskussion hier zum Teil sehr abgeschweift ist. Wenn wir – und das ist banal – aus einer Wirkstoffklasse wie bei den CDK-Inhibitoren mehrere Wirkstoffe haben, ist das natürlich von Vorteil, allerdings haben wir keine evidenzbasierten Daten, wie wir diese drei in Kombination mit einer antihormonellen Therapie am besten auswählen. Wir glauben allerdings – Frau Lüftner, da kann ich Ihnen nicht ganz folgen –, angesichts der Tatsache, dass wir in der jetzigen Stellungnahme und auch das IQWiG eindeutig davon ausgehen, dass die höheren Nebenwirkungsraten in dem Therapiearm mit Palbociclib existieren, wir auf der anderen Seite keinen eindeutigen Überlebensvorteil sehen, müssen wir derzeit weiterhin daran festhalten, dass der Zusatznutzen für Palbociclib in der jetzt zur Diskussion stehenden Fragestellung nicht belegt ist. Wir haben zwar viel darum herumgeredet, aber am Ende ist es so: Wir haben keinen gesicherten Zusatznutzen, auch bei der erneuten Bewertung des Zusatznutzens und bei Berücksichtigung von PALOMA-2 und PALOMA-4.

Darüber, wie sich die Zukunft hinsichtlich der CDK-Inhibitoren – diese neuen Wirkstoffe sind sicherlich zu begrüßen – gestalten wird, denke ich, werden wir uns in einiger Zeit unterhalten und hoffentlich anhand von fundierten Daten aus randomisierten kontrollierten Studien eine Einschätzung treffen. Aber die jetzige – so habe ich es zumindest verstanden, Herr Hecken – Nutzenbewertung handelt sich um eine nach Ablauf der Zeit erneute Zusatznutzenbewertung, und die können wir nicht sehen. Wir halten allerdings auch nicht einen geringeren Nutzen, wie es zum Teil im IQWiG-Gutachten steht, für gerechtfertigt. Wir haben ganz klar gesagt, bei postmenopausalen Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem HER2-negativem metastasierten Mammakarzinom ist in der Erstlinientherapie der Zusatznutzen von Palbociclib durch die vorliegenden Daten nicht belegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ludwig. – Jetzt hat sich noch Herr Schmidt gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich sehe den Punkt, wenn man aufs Gesamtüberleben abhebt, völlig richtig. Dennoch muss ich immer wieder den Punkt der substanziellen Verlängerung des progressionsfreien Überlebens machen, gemessen an einem durchaus überschaubaren Nebenwirkungsprofil. Das ist klinisch relevant, und die DGGG sieht zumindest einen geringen Nutzen, den wir durch Palbociclib haben. Ob ich seit dem ASCO der Patientin im Zweifelsfall lieber Palbociclib oder vielmehr Ribociclib gebe, da bin ich sicherlich in Richtung Ribociclib umgeschwenkt, weil es die Daten für das Overall Survival hat. Aber ich denke, man kann nicht sagen, dass bei diesem Medikament kein Zusatznutzen vorliegt und erst recht nicht ein geringerer Zusatznutzen. –Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Professor Ludwig noch einmal.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Eine kurze Replik zu dem, was Sie eben angesprochen haben: Wenn Sie unsere Stellungnahme lesen, finden Sie, dass wir uns auf das PFS fokussiert und das erwähnt haben. Auf der anderen Seite können wir nicht ausschließen, wie es das IQWiG in seiner Nutzenbewertung getan hat, dass die Nebenwirkungen durchaus einen höheren Schaden bedingen. Von daher glauben wir, dass die Verlängerung des PFS, die, wenn Sie so wollen, ein Surrogatparameter und nicht der entscheidende Parameter ist, dass die Nebenwirkungsraten durchaus berücksichtigt werden müssen. Deshalb halten wir den Zusatznutzen weiterhin für nicht belegt.

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ganz kurz zu dem Punkt Surrogatparameter: Ich sehe das anders. Ich habe zumindest in den Stellungnahmen der DGS nie gesagt oder wir sind nie davon ausgegangen, dass das PFS ein Surrogatparameter für das Overall Survival ist. Das PFS ist ein eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt. Jetzt zu sagen, nur weil das Overall Survival nicht erreicht wurde, verliert das PFS an Relevanz, weil damit bewiesen wäre, dass das Surrogat nicht gegeben wäre, halte ich für grundsätzlich falsch. Es ist aus klinischer Sicht ein eigenständiger patientenrelevanter Endpunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hartkopf. Jetzt haben Sie die betriebsinternen Diskussionen wieder befeuert. Damit sind wir wieder in der Nähe von dem, was Herr Wörmann schon bei der vorangegangenen Anhörung gesagt hat. – Dann gebe ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen. Frau Schmitter, machen Sie das wieder?

Frau Schmitter (Pfizer): Ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, dann haben Sie das Wort.

Frau Schmitter (Pfizer): Besten Dank an alle für die Diskussion, die wir gerade hatten. Es ist deutlich geworden, dass mit der Studie PALOMA-2 eine hochwertige klinische Studie vorliegt. Selbst beste Planung und Durchführung können nicht verhindern, dass sich Patientinnen entscheiden, aus einer Studie auszuschneiden. Die fehlenden Informationen haben dazu geführt, dass die Ergebnisse zum Gesamtüberleben in der Studie PALOMA-2 hochverzerrt sind. Es liegen valide Ergebnisse für die Endpunkte progressionsfreies Überleben und Zeit bis zur ersten nachfolgenden Chemotherapie vor. Diese zeigen deutliche und signifikante Vorteile für die Behandlung mit Palbociclib.

Palbociclib ist heutzutage ein wichtiger Teil der Behandlung von Patientinnen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem, metastasiertem Brustkrebs und hat gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einen geringen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank an die Kliniker, herzlichen Dank an die Vertreter des pU und an alle, die Fragen gestellt haben. Wir werden das zu werten haben und in unsere Bewertung einbeziehen, was hier konkret diskutiert wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von allen, die heute Nachmittag nicht bei weiteren Anhörungen dabei sind. Wir sind neun Minuten nach der Zeit und beginnen in zwei Minuten mit der Anhörung zum nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom. Danke schön an den Rest und noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 12:10 Uhr