



Mündliche Anhörung

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

hier: Elacestrant (D-986)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. März 2024
von 10:00 Uhr bis 11:09 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Stemline Therapeutics B.V.:**

Frau Schwarz
Frau Dr. Hofstetter
Herr Schultheiss
Herr Dr. Schwenke

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

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

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

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Senologie (DGS):

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Frau Doby
Herr Wagner

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

Frau Gau
Herr Menzler

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

Frau Dr. Chizari
Herr Dr. Eggebrecht

Angemeldeter Teilnehmender der Firma **Pfizer Pharma GmbH:**

Frau Dr. Adams
Herr Kullack

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Specht
Herr Schulze

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit Elacestrant, eine Markteinführung, Indikation (ER)-positives, HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom nach mindestens einer endokrinen Therapielinie, einschließlich eines CDK 4/6-Inhibitor, aktivierende ESR1-Mutation. Als Basis für die heutige Anhörung haben wir zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Januar dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Stemline Therapeutics B.V., als weitere pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca GmbH, Lilly Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Pfizer Pharma GmbH und Roche Pharma AG, von den Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für Gynäkologische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Senologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller-

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Stemline Therapeutics müssten anwesend sein: Frau Schwarz, Frau Dr. Hofstetter, Herr Schultheiss und Herr Dr. Schwenke, von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Dr. Schmidt, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann, von der Deutschen Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf – Fragezeichen –, von Lilly Deutschland Frau Doby und Herr Wagner, von MSD Sharp & Dohme Herr Menzler, von Roche Pharma Frau Dr. Chizari – Fragezeichen – und Herr Dr. Eggebrecht, von Pfizer Frau Dr. Adams und Herr Kullack, von AstraZeneca Frau Specht und Herr Schulze und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Wer macht das für Stemline Therapeutics?

Frau Schwarz (Stemline Therapeutics): Das mache ich, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Schwarz, Sie haben das Wort.

Frau Schwarz (Stemline Therapeutics): Vielen Dank, Professor Hecken, und danke für die Gelegenheit, unsere Position darzustellen. Ich möchte Ihnen vor allem die wesentlichen Punkte – wichtig für die Bewertung des Zusatznutzens – von Elacestrant darstellen. Aber zuerst möchte ich Ihnen das Team vorstellen, das heute für Sie da ist, um Ihre Fragen zu beantworten: zum einen Max Schultheiss von Market Access für Fragen zum Dossier, Dr. Christine Hofstetter, die die medizinische Seite von Elacestrant betreut, und Dr. Carsten Schwenke, den Sie sicherlich kennen. Er steht Ihnen für statistische und methodische Fragen zur Verfügung. Mein Name ist Elisabeth Schwarz, und ich leite die Abteilung Market Access.

Worüber sprechen wir heute? Heute sprechen wir über Patientinnen mit Brustkrebs im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, die HER2-negativ und (ER)-positiv sind und bereits mindestens eine vorangegangene endokrine Therapie erhalten haben. Es handelt sich um unheilbare Patientinnen. Sie können nur noch palliativ behandelt werden. Ziel der Behandlung für die Patientinnen ist es, die Progression der Erkrankung zu verlangsamen und das Überleben zu verlängern und das mit möglichst wenigen Nebenwirkungen und Erhalt der

Lebensqualität, sodass sie ihr Leben normal weiterführen können – eine große Herausforderung.

Die Behandlungssituation wird jedoch noch herausfordernder für Patientinnen, die zusätzlich eine erworbene Mutation im Estrogenrezeptor 1 aufweisen, die sogenannte ESR1-Mutation. Diese erworbene Mutation ist eine Reaktion der Tumore auf die bisherigen Behandlungen. Endokrine Therapien, insbesondere in Kombination mit CDK 4/6-Inhibitoren, zeigen eine sehr gute Wirksamkeit. Leitlinien empfehlen, eine Behandlung mit endokrinen Therapien so lange wie möglich fortzuführen. Allerdings passen sich Tumoren im Laufe der Behandlung an. Die Rezeptoren des Tumors verändern sich, was zu Resistenzen führen kann.

Die bisher verfügbaren endokrinen Therapien verlieren dann ihre Wirksamkeit. Patienten mit einer ESR1-Mutation sind daher nur noch eingeschränkt mit herkömmlichen endokrinen Therapien zu behandeln. Dies gilt besonders für Patienten, die bereits zwei endokrine Therapien erhalten haben. Jetzt, 20 Jahre seit der Einführung der endokrinen Therapien, gibt es mit Elacestrant erstmals eine zugelassene und auf ESR1 gezielte und dazu orale endokrine Monotherapie. Ich wiederhole: erstmalig gezielt, oral und Monotherapie. Das Medikament unterscheidet sich dadurch von anderen endokrinen Therapien, dass die erworbene Resistenz durchbrochen werden und am mutierten Estrogenrezeptor wirken kann.

Sehr geehrte Damen und Herren, Elacestrant ist von einer so hohen Bedeutung in der Versorgung, dass es bereits vor der Zulassung in die Leitlinien aufgenommen wurde. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Elacestrant wurde in der internationalen multizentrischen Phase-III-EMERALD-Studie untersucht. Diese Studie wurde nach Standardmethoden qualitativ hochwertig durchgeführt, und der Vergleichsarm entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie, eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe. Der primäre Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Dieser Endpunkt wurde erreicht. Elacestrant führt zu einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, verglichen mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Das progressionsfreie Überleben wird verdoppelt.

Zudem sehen wir eine signifikante, bisher nicht erreichte erhebliche Verlängerung des Gesamtüberlebens in der Subgruppe von Patientinnen mit zwei vorangegangenen endokrinen Therapien. Patientinnen im Vergleichsarm haben ein medianes Gesamtüberleben von 16 Monaten und Patienten, behandelt mit Elacestrant, 29 Monate. Es geht hier um 13 Monate Gesamtüberlebensvorteil, und das entspricht fast einer Verdoppelung.

Patientinnen mit bereits zwei endokrinen Therapien sind in der Behandlung eine besondere Herausforderung, da mit zunehmender Dauer der endokrinen Therapie immer mehr Resistenzen auftreten und bisherige Therapien oft ihre Wirkung verlieren. Umso bedeutender ist dieser Vorteil von Elacestrant im Gesamtüberleben. Neben dem Vorteil im progressionsfreien Überleben und im Gesamtüberleben steht ein handhabbares und bekanntes Sicherheitsprofil. Unter allen Gesamtraten bestehen keine signifikanten Unterschiede im Sicherheitsprofil von Elacestrant und der Vergleichstherapie, dafür aber ein bisher noch nie gesehener Vorteil für das Gesamtüberleben von Patientinnen mit zwei vorherigen endokrinen Therapien.

Die genannten Vorteile von Elacestrant bleiben durchgehend konsistent. Die Ergebnisse aus der eingereichten Dossierpopulation werden von den Ergebnissen der ESR1-Gesamtpopulation, die im Zuge des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht wurde, bestätigt, und der Einfluss einer bilateralen Ovarektomie konnte durch zusätzliche Subgruppenanalysen sowohl für die Dossierpopulation als auch die nachgereichte gesamte ESR1-Population ausgeschlossen werden.

In unserem Dossier haben wir eine Population strikt nach der Nebendefinition analysiert und eingereicht. Das ist die sogenannte Dossierpopulation. Diese wurde gewählt, um darin die Hinweise aus der Beratung zur Postmenopausalität und die methodischen Vorgaben zu

berücksichtigen und gleichzeitig die medizinische Sichtweise und Studienintegrität aufrechtzuerhalten. Für die Population im Dossier wurden noch strengere Kriterien an die Einschlusskriterien der EMERALD definiert. Zusätzlich haben wir in der Stellungnahme alle relevanten Daten für die gesamte ESR1-Population eingereicht sowie die gewünschte Subgruppenanalyse für Patientinnen mit bzw. ohne bilaterale Oophorektomie. Hier nochmals: Es haben sich keine Unterschiede ergeben.

Es liegen somit alle relevanten Daten für die Bewertung auf dem Tisch, und die Bewertung der Behandlungseffekte ist uneingeschränkt möglich. Wichtig: Die gesamte ESR1-Population, eingereicht in der Stellungnahme, bestätigt die Ergebnisse in der Dossierpopulation. Der positive Effekt für Elacestrant bleibt konsistent.

Es gibt vier wesentliche Punkte: Erstens: Elacestrant weist ein sehr verträgliches Nebenwirkungsprofil auf, das gut handhabbar und von bisher verfügbaren endokrinen Therapien bekannt ist.

Zweitens: Bisher verfügbare endokrine Therapien sind für viele Patientinnen mit einer ESR1-Mutation weniger wirksam, teils sogar ausgeschöpft, insbesondere bei Patienten mit zwei endokrinen Vorbehandlungen. Mit Elacestrant konnte dagegen eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für alle Patientinnen mit einer ESR1-Mutation festgestellt werden.

Drittens: Darüber hinaus konnte ein bisher nicht gesehener erheblicher Vorteil im Gesamtüberleben für Patientinnen mit zwei vorangegangenen endokrinen Therapien gezeigt werden – ein Vorteil von 13 Monaten.

Vierter und letzter Punkt: Diese Subgruppe war präspezifiziert und in der Beratung vom G-BA als besonders relevant hervorgehoben und am wichtigsten: Diese Subgruppe ist klar medizinisch relevant. Elacestrant, speziell für Patienten mit ESR1-Mutation, ist die erste zugelassene endokrine Therapie, die eine weitere wirksame Behandlung mit endokrinen Therapien noch möglich macht. Es handelt sich hier um einen bemerkenswerten, erheblichen und bisher nicht erreichten Vorteil.

Sehr geehrte Damen und Herren, wir freuen uns auf den konstruktiven Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schwarz, für diese Einführung. Meine erste oder genauer gesagt zwei Fragen gehen an die Kliniker. Der erste Punkt, zu dem wir gerne noch Erläuterungen hätten, ist das zugelassene Anwendungsgebiet. In dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Elacestrant wird explizit auf die aktivierende ESR1-mutierten Patientinnen und Patienten abgestellt. Vielleicht können Sie uns erläutern, welchen Einfluss eine vorliegende ESR1-Mutation auf den Krankheitsverlauf und/oder die Therapieentscheidung bei Patientinnen und Patienten mit Mammakarzinom hat, insbesondere in der Therapielinie nach der endokrinen Therapie.

Der zweite Punkt, der mich interessiert und auf den Frau Schwarz gerade Bezug genommen hat, ist: Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass Patientinnen mit einer Ovariectomie als postmenopausal einzustufen sind. Vor dem Hintergrund, dass sich Patientinnen in einer natürlichen Menopause gegenüber Patientinnen mit einer induzierten bzw. durch eine Ovariectomie induzierten Menopause in einigen Charakteristika unterscheiden können, auch in Bezug auf den Therapiealgorithmus, stellt sich hier für uns die Frage, inwieweit diese Unterschiede für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden müssen. Vielleicht können Sie diesen Punkt aus Ihren Stellungnahmen etwas konkretisieren. Herr Professor Schmidt hat sich als erster gemeldet, dann Herr Professor Wörmann. Bitte schön, Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Zur Frage der ESR1-Mutation: Das ist tatsächlich eine der seltenen Mutationen, die selektiert werden, gewissermaßen als Resistenzmechanismus unter einer laufenden antihormonellen Therapie, vor allen Dingen mit Aromatasehemmern. Das ist also anders als eine BRCA-Mutation oder

anderes, das da ist oder nicht da ist, sondern das wird definitiv selektiert, je mehr die fortgeschrittenen, also metastasierten Patientinnen endokrin behandelt sind. Das Problem war, dass das ein Resistenzmechanismus des Tumors ist und dadurch die charakteristischen – in Anführungszeichen – „normalen“ endokrinen Therapien schlechter ansprechen.

Mit dem oralen SERD, mit Elacestrant in diesem konkreten Fall, haben wir jetzt nach den Daten der EMERALD-Studie augenscheinlich ein sehr effektives Medikament, das speziell auf diesen Resistenzmechanismus abhebt. Was mich als jemand, der lieber gezielt als ungezielt therapiert, besonders fasziniert, ist, dass man die Patienten jetzt selektieren kann. Das heißt, man muss nicht mehr die Gießkanne über allen Patienten ausschütten, die hormonrezeptorpositiv sind, sondern man kann sich die, sagen wir einmal, 40 Prozent herauspicken, die diese ESR1-Mutation nachgewiesen haben. Das ist aus Sicht der Fachgesellschaften ein großer und relevanter Punkt.

Zur zweiten Frage: Das ist, wenn man so will, ein alter Klassiker, postmenopausal ja oder nein. Unser Standpunkt ist seit Jahr und Tag klar. Ich meine, die Menopause ist letzten Endes die letzte stattgefundene Periodenblutung. Wenn die Patienten die Funktion ihrer Eierstöcke chirurgisch oder, was man so gut wie gar nicht mehr macht, strahlentherapeutisch oder medikamentös durch GnRH-Analoga eingebüßt haben, sind sie definitionspostmenopausal. Der Unterschied, zu überlegen, was damals die Rationale aus Sicht des IQWiG oder des G-BA hätte sein können – Die unterscheiden sich wahrscheinlich im Alter, weil postmenopausale Patienten, bei denen das durch die natürliche Menopause gekommen ist, logischerweise einfach älter als Patienten sind, die prämenopausal sind, bei denen man sich aus welchen Gründen auch immer dazu entschließt, die Eierstockfunktion auszuschalten. Therapeutisch und in den internationalen Leitlinien macht es überhaupt keinen Unterschied, ob ich eine Patientin mit 68 Jahren behandle, die definitiv postmenopausal ist, oder eine Patientin mit 43, bei der wir ein GnRH-Analagon einsetzen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Dazu kann ich nichts mehr ergänzen, muss allerdings sagen, dass wir uns im Vorfeld abgesprochen haben, weil wir etwas erstaunt waren, dass die Diskussion über den Status präpostmenopausal wieder aufgekommen war. Wir hatten ein wenig das Gefühl, dass wir das vor einigen Jahren mit Ihnen schon einmal intensiv diskutiert haben. Ich glaube, der wichtigste Punkt ist der letzte, den Herr Schmidt noch sehr korrekterweise gemacht hat. Es macht für die weiteren Therapiealgorithmen keinen Unterschied, wie die Frau in die postmenopausale Situation hineingekommen ist, auch in den Guidelines keinen Unterschied.

Vielleicht als kurze Ergänzung: Wir haben hier ein intensiv vorbehandeltes Kollektiv. Das heißt, wir haben Frauen, die in den initialen Situationen eher schon high risk gewesen sind, auch nicht, wenn sie Chemotherapie adjuvant bekommen haben, bevor sie später in diese Situation hineingekommen sind. Auch Chemotherapie verkürzt die Lebenszeit der Oozyten, bringt die Menopause nach vorn. Das heißt, die Gruppe der Patientinnen, die wirklich noch prämenopausal wäre, ist ausgesprochen gering. Von uns ist das ein ziemlich eindeutiges Vorgehen, sowohl biologisch als auch von dem, was Sie für Therapien hinterher empfehlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Dann schaue ich in die Runde. Fragen, bitte. Herr Jantschak, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte schön.

Herr Dr. Jantschak: Ich starte gleich mit einer Rückfrage an Herrn Wörmann. Macht es aus Ihrer Sicht überhaupt keinen Sinn, hinsichtlich postmenopausal aufgrund einer Ovariectomie bzw. einer medikamentös induzierten Menopause noch einmal zu differenzieren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie haben Recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner, Sie haben sich auch gemeldet. Ich nehme an dazu.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ja, völlig richtig. Es ist egal, aus welchem Grund die Patientin postmenopausal ist; durch das Alter über 60 – das ist die WHO-Definition – oder durch ein GnRH-Analogon oder weil sie aus irgendeinem Grund ovariectomiert ist. Postmenopausal ist leider Gottes einfach postmenopausal. Persönlich muss ich sagen, es macht mich traurig, dass wir nach all den Jahren immer noch darüber diskutieren und so von dem eigentlichen Thema, nämlich der Bedeutung von Medikation für die Patientin, etwas abschweifen. Das ist nur ein persönlicher Kommentar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Jantschak, weitere Fragen?

Herr Dr. Jantschak: Ich muss leider noch eine Nachfrage stellen. Ist es aus Ihrer Sicht vollkommen unwahrscheinlich, dass eine Patientin in dieser Therapiesituation ihr GnRH-Analogon wieder absetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe eine Meldung von Herrn Hartkopf. Vielleicht können Sie sofort dazu etwas sagen, Herr Professor Hartkopf. Sonst würden wir noch einmal in die Runde gehen. Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Die Frage verstehe ich ehrlicherweise nicht so ganz. Natürlich kann eine Patientin jedwede Therapie absetzen. Aber die prämenopausale Patientin braucht das GnRH-Analogon, um postprämenopausal zu sein und entsprechend so behandelt zu werden. Aber ich glaube nicht, dass das die Compliance groß beeinflusst. Vielleicht wollen Sie darauf hinaus, weil Herr Wörmann gesagt hat, die meisten Patientinnen sind intensiv vorbehandelt, hatten Chemotherapien, sind postprämenopausal bzw. selbst wenn sie es nicht sind, sagen wir einmal, die Nebenwirkungen des GnRH-Analogon, wenn Sie darauf abzielen, dass sie die Therapie deshalb vielleicht schneller unterbrechen, sind in der Situation wahrscheinlich eher zu vernachlässigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hartkopf. – Frau Lüftner, Sie haben sich auch gemeldet.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich verstehe die Frage, muss ich sagen, weil GnRH-Analoga Nebenwirkungen machen. Aber wir dürfen hier keinen Transfer von der adjuvanten Situation in die metastasierte machen. In der Adjuvanz kann es sein, dass die Patientin das irgendwann einmal sein lässt, weil sie nicht schläft, depressiv ist und Kohabitationsbeschwerden hat. Aber in der metastasierten Situation wissen die Patientinnen um die Biologie ihrer Erkrankung, das haben die mittlerweile in der Zweit- oder Drittlinienendokrinen Therapie verstanden, und da geht es um die Wurst. Ich habe noch nie in meinem Leben eine Patientin gesehen, die in der metastasierten Situation auf ihr GnRH-Analogon verzichtet, weil sie weiß, dass dann der Rest der endokrinen Therapie auch nichts taugt und dass sie dann alternativ in eine Progression geht und als nächster Schritt eine Chemotherapie ansteht. Kurzum: Nicht böse sein, aber da diskutieren wir ein ganz klein wenig über den Kolibri am Nordpol.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Wörmann zum Kolibri am Nordpol.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sehen fast eher zweite und Drittmeinungen dazu. Ich glaube, der wichtige Punkt ist der, den Frau Lüftner zuletzt gemacht hat. Die Frauen sind über das, was sie bekommen, extrem gut aufgeklärt, sind genau informiert, dass es ein endokrinabhängiger Tumor ist. Wir merken schon, dass eine Panik auftaucht, wenn eine junge Patientin wieder mit der Menstruation anfängt oder nur ein Hauch von Blutungen ankommt. Das ist richtig mit Panik assoziiert. Herr Jantschak, theoretisch verstehe ich die Frage, aber praktisch ist das eigentlich keine Situation für uns.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich kann absolut bestätigen, was die Kolleginnen und Kollegen vorher gesagt haben. Das ist denkbar, aber in der Realität nicht relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank, genau darauf wollte ich hinaus. Danke, dass Sie das in aller Klarheit ausgeführt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Jetzt kommt Herr Marx vom GKV-SV und danach Herr Kranz vom IQWiG.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. Ich muss auch zu diesem Themenkomplex fragen, weil ich doch etwas überrascht bin. Wir haben das Thema schon oft gehabt, aber es gibt durchaus in den Leitlinien und im Bereich der Zulassung Unterschiede aufgrund der endokrinen Therapien nach Menopausen-Status, und ich frage mich ein wenig, warum das bezüglich der Zulassungen doch noch relevant ist, aber Sie sich jetzt dafür aussprechen, dass es eigentlich keinen Unterschied gibt. Gibt es einen Unterschied, der für uns bei der Nutzenbewertung nicht relevant wäre, oder wie schätzen Sie das ein? So eindeutig habe ich das bisher nie wahrgenommen, deshalb die Rückfrage, wie Sie zu diesem Status kommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Herr Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Aus therapeutischer Sicht ist die Patientin, die ein GnRH-Analogen einnimmt, eine postmenopausale Patientin und entsprechend einer postmenopausalen Patientin zu behandeln. Das steht auch so in den Behandlungsempfehlungen der AGO und ist das, was wir in der klinischen Praxis machen. Dass das nicht alle Zulassungen so aufgreifen, wie wir uns das aus medizinischer Sicht wünschen würden, wobei ich jetzt nicht genau wüsste, wo ganz konkret steht, dass man das nicht machen darf. Es fällt mir spontan auch kein Beispiel ein. Das kann ich nicht wirklich nachvollziehen. Wir behandeln prämenopausale Frauen mit einer ovariellen Suppression so, wie prämenopausale Frauen schon immer. Deshalb finde ich diese Diskussion etwas müßig.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht ganz konkret die Rückfrage an Herrn Marx, worauf Sie sich beziehen. Wir haben im Vorfeld eine gutachterliche Expertise mit allen Fachgesellschaften abgegeben, hatten das, glaube ich, auch ganz konsistent so durchgehalten, weil sich da für uns in letzter Zeit nichts geändert hat. Auf welche Zulassungen aktuell bezieht sich das, was Sie jetzt sagen, wenn ich das rückfragen darf? Wir haben uns mit dem Thema auseinandergesetzt. Frau Lüftner hat es etwas emotional dargestellt, wenn auch ein Hauch von Ärger dabei war. Aber wir sind natürlich völlig wissenschaftlich orientiert. Wenn wir etwas übersehen haben, müssen wir das mit Ihnen diskutieren, und Sie müssen uns das vorhalten. Damit kommen wir gut zurecht. Ich weiß nicht, auf welche aktuelle Zulassung Sie spezifisch abheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, können Sie dazu etwas sagen?

Herr Dr. Marx: Ja, es geht grundsätzlich darum, dass wir das schon seit Jahren auf dieser Grundlage differenziert und eigentlich so beibehalten haben und diese Vereinigung in der Form bisher nicht gesehen haben, sodass das für uns etwas Neues ist, sodass ich da noch einmal nachfragen wollte, weil wir das in der Form in den letzten Jahren nicht so durchgezogen haben. Deshalb wollte ich Sie fragen, wie Sie dazu kommen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Darf ich direkt darauf antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Allein die Tatsache, dass der G-BA und das IQWiG darauf bestehen, ist für uns nicht wirklich leitlinienrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, jetzt tun Sie mir aber weh. Ich mache mir damit Ihre Auffassung nicht zu Eigen. Okay. – Herr Schmidt jetzt ein wenig freundlicher.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Absolut. Herr Wörmann hat in der Sache Recht. Im Ton – wie gesagt, möchte ich ihn nicht kritisieren – bin ich immer versöhnlich. Aber man muss ganz ehrlich sagen, das ist eine Diskussion, die man mittlerweile ehrlicherweise als „totes Pferd“ bezeichnen kann. Nach allen Zulassungen, nach allen Leitlinien ist eine Patientin ab einem gewissen Alter postmenopausal, wenn sie keine Ovarialfunktion mehr haben kann, einfach weil das Ovarialgewebe oder die Follikel zugrunde gegangen sind oder medikamentös ausgeschaltet wurden oder letzten Endes operiert worden ist, die Eierstöcke entfernt wurden. Das ist absoluter Standard international, weltweit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie brauchen nicht „Entschuldigung“ zu schreiben, das war schon richtig angekommen, und ob das tote Pferd, das wir noch reiten, jetzt besser war, weiß ich auch nicht so richtig. Aber wir wollen das ernsthaft diskutieren. – Herr Marx, haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Marx: Dann doch noch mal zu dieser Frage und vielleicht eine Einschätzung der Kliniker, weil wir es hier mit einer bestimmten Mutation zu tun haben, vielleicht auch der Stellenwert dieser Parameter, die prognostisch eine Rolle spielen, die entsprechende Hormonrezeptor-Ausstattung, entsprechende Mutationen, die Aggressivität des Tumors generell. Inwiefern spielt das eine Rolle im Vergleich zum Menopausen-Status, bzw. gibt es einen Unterschied, je nachdem, ob man eine ovariectomierte Patientin hat oder ob eine medikamentös induzierte Menopause durchgeführt wurde? Das noch einmal zur Wichtung dieser verschiedenen Faktoren.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das „tote Pferd“ nehme ich auch gerne zurück. Das ist überhaupt keine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, das brauchen Sie nicht.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Nein, das ist ein wichtiger Punkt und ganz interessant. Als zumindest mir diese ESR1-Mutation vor 20 Jahren in Artikeln, in Fachzeitschriften und auf Kongressen aufgefallen ist, war das beim primären Mammakarzinom weniger als 1 Prozent oder 1 Prozent. Jahrelang hat jeder inklusive mir und der ganzen Fachgesellschaft gesagt, na ja, interessant, aber nicht wirklich relevant. In den letzten Jahren hat man aber sehr konklusiv zeigen können, dass sich diese Mutationen gewissermaßen selbst selektiert und auftritt, wenn Patienten dem Dauerstress von Hormonentzug, speziell Aromatasehemmern unterworfen sind. Damit ist das auf einmal klinisch enorm relevant geworden, weil man gesehen hat und schon seit einigen Jahren weiß, dass das ein wesentlicher Resistenzmechanismus auf einer endokrinen Therapie ist. Deshalb ist es sinnvoll, mit einem SERD, wie in diesem Beispiel Elacestrant zu therapieren.

Die zweite Frage war rekurrierend auf den Menopausen-Status. Man könnte sich vorstellen, dass das auch bei Prämenopausalen funktioniert. Jetzt war die Studie so gelaufen, dass sie mit postmenopausalen Patientinnen durchgeführt worden ist. Ich wüsste jetzt keinen logischen Grund, warum die Patientin deshalb definitiv postmenopausal sein müsste, um von einem SERD zu profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schmidt. – Herr Marx, weitere Fragen?

Herr Dr. Marx: Ja, noch einmal zu der entsprechenden Mutation. Wir haben hier einen entsprechenden Effekt und die Zulassung nur bei den ESR1-mutierten Patientinnen. Im Dossier haben wir gesehen, dass es eine Effektmodifikation gibt. Es gibt in der Population, die uns jetzt vorgelegt wurde, nur bei den Patienten einen Überlebensvorteil, die bereits zwei Therapielinien absolviert haben, und keinen Überlebensvorteil bei den Patienten mit einer

vorherigen endokrinen Therapielinie. Ich wollte die Kliniker fragen, ob sie vielleicht eine Theorie haben, warum es diese Disparität in den Ergebnissen gibt, ob sie dafür eine Erklärung haben. Die klinische Sicht auf diese Fakten wäre ganz interessant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe jetzt Frau Lüftner, Herrn Hartkopf und Herrn Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Es wurde ausführlich ausgeführt, dass wir Patienten nach einem molekularen Marker selektionieren, der Resistenz anzeigt. Aber das ist nicht der einzige Resistenzmechanismus. Wir sind jetzt weniger blind, sehen aber leider Gottes noch schlecht genug. Wenn es eine Patientin schafft, mit halbwegs vernünftigen progressionsfreien Intervallen in die Zweit- und Drittlinie zu kommen, dann haben wir jetzt eine Selektion, sie auch noch einem dritten zuzuführen. Die anderen sind diejenigen, die aufgrund von anderen, gegebenenfalls auch ESR1-Mutationen, so resistent sind, dass es die endokrine Therapie nicht mehr hergibt. Kurzum: So skurril es einem erscheinen mag, diejenigen, die trotz einer ESR1-Mutation so weit gekommen sind, sind so wenig resistent, dass es sich jetzt lohnt, diesen SERD zu geben. So ist meine Interpretation der Daten.

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Frau Lüftner hat es gesagt, durch die vorangegangenen endokrinen Therapien, insbesondere, wenn sie über einen längeren Zeitraum gegeben werden konnten, selektieren wir die Patientinnen unabhängig von der ESR1-Mutation, die potenziell weiterhin für endokrine Therapieformen geeignet sind. Das würde auch aus meiner Sicht diese Daten erklären.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich kann nichts mehr zusätzlich Sinnvolles dazu beitragen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Marx?

Herr Dr. Marx: Vielen Dank für diese Interpretation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Dann habe ich jetzt Herrn Kranz vom IQWiG, danach Frau Teupen von der PatV und Herrn Jantschak. Herr Kranz, bitte.

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Vielen Dank. Bevor ich zu meinen Fragen komme, würde ich gerne etwas klarstellen, was leider häufig durcheinander geht und jetzt im Rahmen der Stellungnahmen wieder aufgekommen ist. Wir haben die Studie EMERALD nicht ausgeschlossen. Das zunächst einmal vorab. Wir sehen die Studie für die vorliegende Nutzenbewertung als relevant an und haben sie explizit für die Beantwortung der Fragestellung 1 eingeschlossen. Das haben wir deutlich in unserer Bewertung beschrieben.

Das Problem hier war, dass der pU für das Dossier post hoc und ohne adäquate Begründung knapp 13 Prozent der zulassungsbegründenden Populationen mit einer ESR1-Mutation von den Analysen ausgeschlossen hat. Das Ziel war – so interpretieren wir zumindest die Argumentation des pU in der Stellungnahme –, den Anteil der Patientinnen mit einer bilateralen Ovariectomie unter Anwendung der fadenscheinigen Begründung einer angeblich notwendigen Doppelbestätigung auf unter 20 Prozent zu senken, um nicht, wie vom G-BA in einer frühen Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gefordert, alle Patientinnen mit einer bilateralen Ovariectomie aus den Auswertungen ausschließen zu müssen. Wie sinnvoll diese Unterteilung ist, darüber haben wir gerade gesprochen. Das sei einmal so dahingestellt.

Das Problem war, im Dossier fehlte eine klare Rationale dazu, warum der pU nur circa 13 Prozent und nicht die gesamten circa 20 Prozent der Patientinnen mit einer bilateralen Ovariectomie aus den Analysen ausgeschlossen hat. Insbesondere gab es keine

Sensitivitätsanalysen, geschweige denn eine inhaltliche Auseinandersetzung damit, was dieses Vorgehen eigentlich potenziell für die Ergebnisse bedeutet, und das in einer Situation mit einer sowieso schon relativ kleinen Patientenpopulation und einer Ableitung des Zusatznutzens durch den pU auf der Basis noch kleinerer Subgruppen. Ein solches Vorgehen ist hochproblematisch. So etwas darf man mit Daten nicht machen. Das ist schlicht inakzeptabel. Das erst einmal als Klarstellung. Die Auswertung auf Basis der zulassungsbegründenden Populationen liegt uns jetzt glücklicherweise mit den Stellungnahmen vor.

Ich habe zunächst eine Frage an die Kliniker und darauf aufbauend eine weitere an den pU. Die Therapieoptionen in der Studie EMERALD waren im Vergleichsarm eingeschränkt und bilden damit nicht alle Optionen der zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Damit meine ich explizit, dass sowohl das Tamoxifen als auch das Everolimus in Kombination mit Exemestan im Vergleichsarm nicht gegeben werden konnten. Für Patientinnen mit einer vorherigen Behandlung mit Fulvestrant sowie einem Aromatase-Inhibitor, also zwei endokrinen Vortherapien, konnte in der Studie damit nur ein Wechsel von einem steroidal auf einen nicht steroidal Aromatase-Inhibitor oder vice versa erfolgen.

Im EPAR wird dazu explizit ausgeführt, dass die Therapie für die circa 15 Prozent der Patientinnen, die bereits eine Therapie mit Fulvestrant und einem Aromatase-Inhibitor erhalten haben, möglicherweise nicht optimal war, da diese eine wiederholte Behandlung mit einem Aromatase-Inhibitor erhalten haben. Das wurde übrigens auch in einem Artikel im Journal Translational Oncology angemerkt. Daher meine Frage an die Kliniker: Welche Therapie würden Sie bei diesen Patientinnen und Patienten im klinischen Alltag vornehmlich einsetzen? Wie sehen Sie vor diesem Hintergrund die erfolgte Behandlung der Patientinnen mit zwei endokrinen Vortherapien in der Studie EMERALD?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner hat sich gemeldet. Frau Professor Lüftner und dann Herr Professor Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist eine schwierige Frage, muss ich Ihnen sagen. Exemestan und Everolimus wäre im klinischen Alltag eine Option für diese Patientinnen, aber nicht im Rahmen der Studie, weil es unter Exemestan und Everolimus in den Studien damals keinen CDK 4/6-Inhibitor gab. Das ist also nicht die gleiche Population. Wir würden bei einer ESR1-Mutation nicht noch einmal den AI, nämlich hier wiederum das Exemestan, also den steroidal, geben. Das wäre auch nicht Tamoxifen, muss ich Ihnen sagen. Bei einer ESR1-Mutation würde ich einen kompetitiven Inhibitor am Östrogenrezeptor – ich nehme das noch einmal auf – auch als relativ totes Pferd ansehen. Eigentlich hätten Sie aus der klinischen Sicht eher die Chemotherapie bzw. in der modernen Onkologie ein ADC nennen können; denn zum Beispiel der Zulassungsstatus, der formelle Text von Sacituzumab Govitecan würde passen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):

Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Prof. Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ja, absolut richtig, muss man sagen. Die Studie wurde vor ein paar Jahren designt und ist gelaufen. Ex post, denke ich, kann man nachvollziehen, dass man ein neues Medikament wie Elacestrant nicht gegen eine Kombinationstherapie Exemestan/Everolimus bzw. gegen einen ADC, der damals nicht einmal ansatzweise zugelassen war, ins Rennen schicken wollte. Aber Sie sprechen, muss ich ganz ehrlich sagen, einen Punkt an, über den man nachdenken kann. Ich hätte Exemestan/Everolimus eher in der zweiten, dritten Linie eingesetzt, wenn die Patienten das noch nicht gesehen hatten.

Aber die Studie war offensichtlich mit Bedacht geplant und ist international gelaufen. Exemestan/Everolimus hat letzten Endes, und das ist immer noch ein gewisses Manko, keinen Vorteil für das Gesamtüberleben. Von daher ist im Nachhinein, ohne zu wissen, ob das die Gründe waren, aus meiner Sicht nachvollziehbar, dass der pU die Standardtherapie oder den Standardarm so gewählt hat, wie er ihn gewählt hat.

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Die Frage Exemestan und Everolimus ist tatsächlich gut und nicht einfach zu beantworten. Es gibt keine Daten für die Anwendung dieser Kombination nach einem CDK 4/6-Inhibitor. Wenn man das aufgenommen hätte, hätte man sich im Nachhinein die Frage stellen können, ob das überhaupt eine evidenzbasierte zweckmäßige Vergleichstherapie war. Ich sehe es ähnlich wie meine Kolleginnen und Kollegen. Das ist eine Situation, in der man über eine Chemotherapie nachdenken kann.

Ich möchte noch einen Punkt ergänzen, weil wir diese Diskussion eben schon einmal hatten. Insbesondere, wenn die Patientinnen länger auf endokrine Therapien angesprochen haben, insbesondere, wenn mehrere endokrine Therapielinien im Vorfeld erfolgt sind, möchte man diesen Pfad, der relativ lange Zeit gut geklappt hat, im klinischen Alltag ungern verlassen. Das sind vor allen Dingen die Patientinnen, die gut auf vorhergehende endokrine Therapien angesprochen haben, denen ich persönlich gerne noch einmal die Chance geben würde, einen endokrinen Versuch zu machen. Da nutze ich bis auf Tamoxifen – das hat Herr Schmidt gesagt – alles, was ich an endokrinen Therapieoptionen zur Verfügung habe, weil das in der Situation meistens nicht mehr gut funktioniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Herr Kranz, Frage beantwortet, Nachfrage und/oder zweiter Teil der Frage? – Entschuldigung, ich habe jetzt noch Herrn Schultheiss von Stemline. Bitte, Herr Schultheiss.

Herr Schultheiss (Stemline Therapeutics): Nur eine kurze Klarstellung: Die 15 Prozent aus dem EPAR, auf die Sie referenziert haben, beziehen sich auf die Gesamtpopulation der EMERALD-Studie im Standard-of-Care-Arm und nicht auf die ESR1-mutierte Population. Wir haben uns das im Detail angeschaut. Es gab tatsächlich nur eine einzige Patientin, die im lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium die Therapie wiederholt hat, was durchaus überschaubar ist.

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

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Ich darf vielleicht kurz direkt darauf referenzieren. Das war nicht mein Punkt. Dass der Wechsel der endokrinen Therapie im Sinne der Vergleichstherapie in der Studie erfolgt, habe ich nicht hinterfragt, sondern es ging darum, ob für 15 Prozent der Patientinnen, und da haben Sie recht, das ist die Gesamtpopulation, tatsächlich die Therapie, die in der Studie gegeben wurde, das Optimum darstellt und wie man das gegebenenfalls heutzutage in der Klinik anders machen würde oder könnte. Ich habe herausgehört, dass es potenziell noch andere Möglichkeiten als diejenigen Optionen gegeben hätte, die letztendlich in der Studie eingesetzt werden konnten.

Daran schließt sich meine weitere Frage an: Es zeigt sich in der ESR1-mutierten Population, dass 6,2 Prozent der Patientinnen direkt nach Randomisierung ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen haben. Das waren ausschließlich Patientinnen im Vergleichsarm. Man muss bei einem solchen Ungleichgewicht zwischen den Behandlungsarmen potenziell von informativen Gründen ausgehen, dass diese Patientinnen die Studie abgebrochen haben. Ein möglicher Grund für einen so frühen Studienabbruch ist die Unzufriedenheit mit der erfolgten Zuteilung in den Vergleichsarm. Insbesondere ist das dann ein Grund, wenn sich außerhalb der Studie, und das haben wir gerade gehört, potenziell weitere oder andere Behandlungsmöglichkeiten bieten. Das war hier, wie wir es gerade herausgearbeitet haben, potenziell für die Patientinnen mit bereits zwei vorangegangenen endokrinen Therapien der Fall.

Daher ist meine Frage an den pU: Wie viele Patientinnen mit Rückzug der Einwilligungserklärung direkt nach der Randomisierung hatten vor Einschluss in die Studie bereits eine Therapie mit Fulvestrant sowie einem Aromatase-Inhibitor erhalten? Dazu

bräuchten wir exakte Zahlen, da das für die Beurteilung der Subgruppenanalysen nach einer bzw. zwei Vortherapien maßgeblich relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Doktor Hofstetter. Herr Professor Hartkopf hat sich auch gemeldet. Frau Hofstetter vom pU.

Frau Dr. Hofstetter (Stemline Therapeutics): Das waren jetzt sehr viele Fragen. Zu der letzten Frage, die Sie gestellt haben, wie viele Patienten es waren, die vorab Fulvestrant bekommen haben, bevor sie in die Phase-III-Studie eingeschlossen wurden: Das waren 20 Prozent – Sie schütteln den Kopf – und Aromatase-Inhibitor waren 80 Prozent. Aber bitte, scheinbar habe ich die Frage falsch verstanden. Wiederholen Sie sie gerne noch einmal.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Kranz noch einmal.

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Meine Frage bezog sich auf die Patientinnen, die direkt nach Randomisierung ihre Einwilligungserklärung zurückgezogen haben. Das waren in der ESR1-mutierten Population 6,2 Prozent. Meine Frage ist, wie viele dieser Patientinnen bereits zwei endokrine Vortherapien erhalten hatten, also eine Therapie mit Fulvestrant sowie einem Aromatase-Inhibitor.

Frau Dr. Hofstetter (Stemline Therapeutics): Diese Frage würde ich gerne an meinen Kollegen Max Schultheiss weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, er hat sich gemeldet. Herr Schultheiss, bitte.

Herr Schultheiss (Stemline Therapeutics): Vielleicht zur Einordnung: In der Dossierpopulation waren es fünf Patientinnen, in der ESR-Gesamtpopulation sieben Patientinnen, die ihre Einwilligung zurückgezogen haben. Ich kann mir schwer vorstellen, dass bei derart kleinen Zahlen eine signifikante Verzerrung in den Daten vorliegen kann. Wir können uns aber gerne anschauen, wie die Vortherapien waren. Die exakten Zahlen können wir heute ad hoc leider nicht präsentieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Danke schön. – Herr Kranz.

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Wir wären sehr dankbar, wenn wir diese Zahlen tatsächlich bekommen würden. Ob 6,2 Prozent zu einer relevanten Verzerrung führen oder nicht, würden wir gern selbst beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Jetzt habe ich Herrn Hartkopf und Frau Lüftner. Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich wollte kurz zu einer Aussage, die Sie gemacht haben, einen Kommentar aus medizinischer Sicht oder eines großen Studienzentrums abgeben. Der Hauptgrund, warum Patientinnen in einer nicht verblindeten Therapie ihre Einwilligung zurückziehen, ist, weil ihnen die Teilnahme an der Studie, wenn sie nicht das Studienmedikament erhalten, zu aufwendig ist. Das heißt, aus Sicht der Patientin stellt sich für sie die Frage, warum muss ich zu regelmäßigen Studienvisiten, zu regelmäßigen Blutkontrollen kommen, unter Umständen Hunderte von Kilometern fahren, wenn ich ohnehin eine Standardtherapie erhalte und nicht, weil die Patientin mit der Standardtherapie nicht zufrieden ist. Sie macht dann die Standardtherapie häufig außerhalb der Studie, weil Sie ein wenig unterstellt haben, dass der Patientin die Standardtherapie zu wenig sei. Das ist in der Regel nicht der Grund, weshalb die Patientinnen die Studienteilnahme im Standardarm zurückziehen.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann mich Herrn Hartkopf nur vollumfänglich anschließen. Genauso ist es. Die Patientin fragt sich, was ist der Nutzen der Therapie für mich, nicht, weil sie den Kontrollarm irgendwie unangemessen sieht, den bekommt sie früher oder später mutmaßlich in der klinischen Routine sowieso, sondern weil der Aufwand für die Patienten sehr groß ist.

Persönlich muss ich sagen, 6,1 Prozent finde ich sogar wenig. Wir werden demnächst Studien diskutieren, bei denen im gesamten Studienverlauf die Rücknahme des Einverständnisses bzw. der Abbruch bei 20 Prozent lag. Dann wird es interessant. Ich finde, 6,1 Prozent sind nach meiner klinischen Erinnerung total normal. Aber das ist nicht evidenzbasiert, sondern nur meine Erinnerung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Professor Schmidt. Sie haben den Daumen gehoben.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Die Kolleginnen und Kollegen haben völlig Recht, das sehe ich auch so. Das ist das, was man in der Realität erlebt und nachvollziehen kann. Ist es wirklich diesen zeitlichen Aufwand wert, eine Therapie zu bekommen, die ich auch ohne Probleme rezeptiert bekommen kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Kranz dazu noch einmal.

Herr Dr. Kranz (IQWiG): Das kann ich völlig nachvollziehen. Das war auch nicht mein Punkt. Die Frage ist nur immer: Sind die Patienten, die diese Studie aus den von Ihnen genannten Gründen abbrechen, dieselben Patientinnen, die auch in der Studie verbleiben? Das meine ich mit „potenziell informativen Gründen“. Es sind potenziell andere Patientinnen, die aus der Studie ausscheiden als diejenigen, die in der Studie verbleiben. Das kann letztendlich die Verzerrung ausmachen, dass wir dadurch im Vergleichsarm andere Patientinnen als im Interventionsarm haben. Darauf zielte meine Frage ab.

Wenn wir uns jetzt auf die Subgruppenanalysen nach einer bzw. zwei Vortherapien beziehen, kann der Anteil, diese 6,2 Prozent bezogen auf die gesamte Population, in den Subgruppenanalysen deutlich höher sein, weil diese die Population in zwei ungefähr gleich große Teile einteilt. Daher ist das für uns tatsächlich zentral.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kranz. – Jetzt habe ich Frau Teupen, PatV, und dann Herrn Jantschak.

Frau Teupen: Einige Fragen haben sich schon erledigt, wir hätten jedoch noch eine Frage an die Kliniker. Es ging gerade um Therapieabbrüche in der Studie, leicht erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen, UE. Ist das für die Versorgung relevant oder akzeptieren das die Frauen? Das wäre für uns wichtig.

Vielleicht noch eine andere Frage: Weil wir uns aus Sicht der Patientenvertretung mit der Aufteilung nach Männern schwertun, würden wir fragen, ob es noch andere Gründe gibt, außer dass es kleine Patientenzahlen sind, weil wir überhaupt keine Daten für die Männer haben, wie sinnvoll die das erachten.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich gehe davon aus, es ist ein gewisses Plus an Nebenwirkungen. Das ist überhaupt keine Frage. Die Übelkeit ist verstärkt. Das ist auf der anderen Seite ein Preis, der meiner Erfahrung nach – und ich denke, meine Kolleginnen und Kollegen können mir da recht geben –, von den Patienten, die alle in der metastasierten, fortgeschrittenen Situation sind, gezahlt werden kann, wenn man so will, zumal das durch antiemetische Therapien gegen Übelkeit erfahrungsgemäß gut abgepuffert werden kann. Ein Vorteil dieses Medikaments ist aus meiner Sicht nicht nur, dass es gezielt bei einer ESR1-Mutation funktioniert, sondern dass es im Gegensatz zu dem vorhin erwähnten Exemestan/Everolimus eine endokrine Therapie ist, die ein verhältnismäßig günstiges Nebenwirkungsprofil hat, auch wenn man sagen muss, dass es etwas höher ist als bei einer ganz normalen, traditionelle Aromatasehemmer-Therapie.

Zur Frage der Männer: Ich glaube, es war kein Mann dabei, der eine ESR1-Mutation hatte. Also muss ich sagen, keine Ahnung, ob das nur bei Frauen vorkommt. Ich weiß es nicht.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Zur Ergänzung: Natürlich macht Elacestrant Übelkeit. Dafür gibt es aber Medikamente. Man kann die Patientinnen gut führen. Es macht im Gegensatz zu Exemestan und Everolimus keine schwerwiegende Mukositis. Das ist etwas, was den Alltag der Patientinnen sehr beeinträchtigt. Aber vor allen Dingen muss es nicht wie Fulvestrant i.m. gespritzt werden. Ich darf von einer oder zwei Stunden Patienteninitiative am Advanced Breast Cancer Symposium vor zwei Monaten in Lissabon berichten, wo sich die Patientinnen massiv dafür eingesetzt haben, dass sie endlich eine orale Substanz bekommen und nicht jeden Monat 2,5 ml ölige Lösung ins Popöchen auf beiden Seiten gespritzt bekommen und dann zwei, drei Tage nicht mehr gut sitzen können. Das sind auch Nebenwirkungen, die man einspart.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz zur Legitimation: Ich betreue die Gruppe viriles Mammakarzinom bei der Frauen-Selbsthilfe nach Krebs etwas mit. Männer haben zu 95 Prozent hormonrezeptorpositives Mammakarzinom. Der relative Anteil ist etwas höher als bei den Frauen. Insofern ist das ein großes Thema bei denen. Trotzdem müssen wir kritisch sagen, diese Gruppe der Mammakarzinom-Männer ist etwas Besonderes. Ein größerer Anteil ist BRCA2-positiv mit familiärer Belastung, und ein großer Anteil sind XXY-Männer. Das sind die Klinefelter-Patienten. Insofern ist es biologisch ein etwas auffälliges Kollektiv.

Die Patienten bekommen regelhaft über längere Zeit eher Präparate wie Tamoxifen oder später potenziell Fulvestrant, weil es vorhin die Diskussion gab, ob Aromatasehemmer wirklich dieselbe Wirksamkeit haben. Damit gibt es hier einen anderen Resistenzmechanismus. Das könnte erklären, was Herr Schmidt sagte, dass in der Gruppe der ESR-Positiven in dieser Studie kein Mann dabei war. Es sind sieben Männer randomisiert worden, aber die waren im nicht-positiven Arm. Trotzdem gibt es inzwischen einzelne Berichte, dass es positive Männer gibt. Es fällt mir schwer, daraus eine Statistik zu machen. Grundsätzlich ist das eine genauso belastete Gruppe von Patienten wie die Patientinnen. Insofern ist es relevant, dort ein Medikament zu haben, das man einsetzen kann. Für eine Statistik wird das nicht ausreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Teupen, sind die Fragen beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dann Herr Jantschak, KBV.

Herr Dr. Jantschak: Ich möchte noch einmal zu dem möglichen OS-Vorteil in der Gruppe der Patienten mit den zwei endokrinen Vortherapien zurückkommen. Sie haben überlegt, womit man diesen Vorteil begründen könnte, sozusagen steigende Resistenzlast bei den Patienten mit zwei Vortherapien. Aber konkret eine Rückfrage an die Vertreter der Fachgesellschaften: Für wie aussagekräftig halten Sie diese Subgruppenanalyse nach den Vortherapien und die Aussage, dass es diesen, sagen wir einmal, exklusiven OS-Vorteil bei den Patienten mit den zwei Vortherapien gibt? Im EPAR wird kein OS-Vorteil diskutiert. Das ist mir nur aufgefallen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. Wer möchte oder kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Man kann sicher über die Pathogenese diskutieren. Meine Argumentation wäre, zu sagen, je mehr endokrine Therapien die Patienten vorher haben, desto höher ist zumindest das Vorkommen. Das weiß man von der ESR1-Mutation. Es ist aber spekulativ, ob diese Patienten von dem Einsatz von Elacestrant in größerem Maße profitieren. Ich glaube, es ist bei diesen verhältnismäßig geringen Fallzahlen, die in der Diskussion immer wieder angeklungen sind, schwierig, das plausibel herzuleiten. Was mich etwas versöhnlicher gestimmt hat, ist, dass das offensichtlich keine post hoc definierte Gruppe war. Dann wäre ich im Sinne von Datenfischen etwas skeptischer gewesen. Aber es war wohl eine prädefinierte

Auswertung. Dann muss man die Daten so hinnehmen, wie sie sind. Die eine Gruppe war negativ, nämlich die in der Erstlinie, die andere Gruppe war positiv.

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

Frau Schwarz (Stemline Therapeutics): Zudem war die Frage, warum es im EPAR nicht diskutiert war. Der primäre Endpunkt der Studie ist progressionsfreies Überleben, was in dieser Indikation eigentlich der Fokus ist, und basierend darauf beruht die Zulassung. In der gesamten Population und auch in den zwei Subgruppen-Populationen ist PFS signifikant, und man schaut sich die Subgruppen an, ob es da irgendwelche Unsicherheiten gibt. Das hat die EMA komplett ausgeschlossen und somit die Daten und die Zulassung komplett bestätigt. Daher ist dieser OS-Vorteil auf jeden Fall vorhanden, und es ist ein OS-Vorteil, der bisher für ESR1-Patienten noch nie gezeigt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schwarz. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ja, die Frage wurde beantwortet. Ich hätte noch eine zweite Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zum Nachweis der ESR1-Mutation.

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

Herr Dr. Jantschak: Das wird doch per Liquidbiopsy gemacht, wenn ich sie verstehe. Konnte man da einen quantitativen Zusammenhang zwischen der Anzahl der Vortherapien und dem Nachweis von ESR1 nachweisen? Ist das untersucht worden? Vielleicht haben auch die Vertreter der Fachgesellschaften einen interessanten Input.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner hat sich gemeldet. Sie hat immer interessante Inputs, wenn sie nicht über die Menopause und die Herbeiführung dieser diskutieren muss. Bitte schön, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Darüber müssen uns speziell noch einmal persönlich unterhalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu kann ich persönlich wenig beitragen.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Die ESR1-Mutation wurde gefragt, und die Zahl der Vortherapien ist eine extrem kluge Frage. Wir wissen, dass das eine im zeitlichen Verlauf erworbene Mutation ist. Das heißt, wenn ein Status quo zum Zeitpunkt X negativ ist, würde man sehr wohl überlegen, das anhand der Liquidbiopsy im zeitlichen Verlauf noch einmal zu testen. Es gibt mittlerweile sehr kluge Köpfe in diesem Land, die Vorreiter sind, die bei jeder Progression noch einmal die Frage nach der ESR1-Mutation stellen und mehrfach testen. Das ist sicherlich das andere Ende des Ranges, aber völlig korrekt. Es kann sein, dass die ESR1-Mutation im zeitlichen Verlauf noch einmal akquiriert wird und nach der Erstlinie noch nicht da war. Das stimmt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. Das scheint allgemeiner Konsens zu sein. Ich sehe sonst keine Wortmeldung. Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank für den Hinweis, Frau Lüftner, aber meine Frage ging dahin, ob es einen Unterschied zwischen Positivität, ESR1 bei einer Vortherapie und zwei Vortherapien hinsichtlich der Quantität dieses Mutationspools gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Hartkopf, bitte.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Die Schwierigkeit einer CT-DNA ist, dass die Quantität nur im longitudinalen Vergleich zu bestimmen ist. Sie können nicht ohne Weiteres zwischen zwei verschiedenen Patientinnen einen Vergleich machen. Die eine Patientin hat mehr CT-DNA als die andere. Sie können die Mutation nachweisen. Sie können auch schauen, mit welcher Allelfrequenz die Mutation vorkommt. Das kann man nicht zwischen zwei Patientinnen normieren. Das Einzige, was Sie machen können – das ist das, was Frau Lüftner gesagt hat,

was manche Zentren machen –, Sie brauchen sequenzielle Analysen bei der gleichen Patientin und können dann individuell auf die eine Patientin quasi den Verlauf der ESR1-Mutation gut nachweisen. Aber Sie können zwei Patientinnen nicht quantitativ ohne Weiteres vergleichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Frau Lüftner noch einmal dazu.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist wirklich eine kluge Frage, die wir alle gerne beantworten; denn es assoziiert, dass wir aus der Quantifizierung einen Rückschluss auf die Menge eines bestimmten Klons machen können. So weit sind wir noch nicht. Wir wissen nur, wenn es da ist, ist es der schlechtere Klon, den wir hier abgebildet sehen, und den müssen wir bekämpfen. Ich sage es jetzt einmal so ganz grob.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Jantschak, ist die Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, jetzt Frau Teupen.

Frau Teupen: Meine Frage zielt auch auf die Liquidbiopsy und den Mutationsstatus, aber eher aus den Gründen der Kostendarstellung. Der Hersteller hat gesagt, das muss beim Einsatz des Arzneimittels immer wieder getestet werden. Das IQWiG schreibt hier, dass das wahrscheinlich entfällt, weil es vorher schon gemacht wurde. Aber ich verstehe Sie jetzt so, dass man das wieder einmal testet, weil es ein erworbener Mutationsstatus ist. Nur zur Klarstellung der Kostendarstellung: Gehen Sie davon aus, dass man diesen Mutationsstatus wieder erneuern muss? Die Frage geht an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ja, definitiv eine wichtige Frage. Aber es ist anders als beim Hormonrezeptor-Status oder HER2-Status, die man direkt am Primärtumor bestimmt. Klar kann man bei Metastasen überlegen, wenn das lange her ist, noch einmal zu überprüfen, ob sich etwas verändert hat, was in einem gewissen Prozentsatz vorkommt. Aber in dieser Situation der erworbenen ESR1-Mutation ist man gut beraten, nicht am Primärtumor nachzuschauen. Denn wie gesagt, es sind höchstens 1 Prozent der Tumoren, die initial untherapiert eine ESR1-Mutation haben, sondern diese Mutation wird im Verlauf der Krankheitsgeschichte speziell in der Metastasierung peu à peu erworben. Da ist natürlich eine Liquidbiopsy mit einer Blutentnahme für die Patienten deutlich besser, als rezidivierende CT-gesteuerte Funktionen zu bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Jetzt habe ich noch einmal Frau Lüftner, Herrn Wörmann, Herrn Hartkopf, und dann würde ich Schluss machen.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich habe zurückgezogen. Entschuldigung.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kurz für den internen Vergleich: Es ist ähnlich wie das, was wir damals bei der Erstzulassung von Osimertinib beim EGFR-rezeptorpositiven nicht kleinzelligen Lungenkarzinom diskutiert haben, die Resistenzmutation, nachdem die ersten zugelassenen TKI nicht mehr wirksam gewesen sind. Das war dasselbe Verfahren wie jetzt auch. Das sind Resistenz-assoziierte Mutationen, die nur im Verlauf getestet werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. Jetzt habe ich noch Herrn Professor Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Vielleicht eine Sache zur klinischen Praxis, weil Sie gefragt haben, ob man immer wieder testen muss und wahrscheinlich darauf abgezielt haben, dass man immer wieder neue Tests machen muss. Es macht zumindest laut aktuellen Daten keinen Sinn, die Mutation unter einer laufenden Therapie, ohne dass ein Progress vorliegt, immer wieder erneut nach der ESR1-Mutation zu testen. Zumindest haben wir für dieses Vorgehen aktuell noch keine Daten, die wir in der klinischen Praxis zumindest umsetzen. Was machen

wir in der klinischen Praxis? Wir testen nach der ersten und der zweiten endokrinen Therapielinie auf ESR1-Mutation. Wir testen in der Regel noch nicht einmal vor der ersten, weil wir hier den CDK 4/6-Inhibitor unabhängig von der ESR1-Mutation ansetzen würden. Das heißt, in der Regel werden auf die Patientin eine bis maximal zwei ESR1-Testungen per Liquidbiopsy zukommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Herr Professor Hartkopf. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ich hoffe, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt sehe ich keine weiteren Wortmeldungen mehr. Dann gebe ich dem pU – Frau Schwarz, ich vermute, Sie machen das – die Möglichkeit, die letzte gute Stunde zusammenzufassen. Bitte schön.

Frau Schwarz (Stemline Therapeutics): Danke, Herr Professor. Hecken, danke auch für die Diskussion heute. Ich würde gerne zusammenfassen: Es liegen alle bewertungsrelevanten Informationen aus der EMERALD-Studie vor. Diese Studie ist wie andere Studien mit dem höchsten Standard durchgeführt worden, und der Vergleichsarm entspricht der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Die ESR1-Gesamtpopulation bestätigt die bewertungsrelevante Population im Dossier, und man sieht in beiden Populationen konsistente positive Effekte. Der Einfluss einer Oophorektomie wurde diskutiert und konnte mittels der Subgruppenanalysen ausgeschlossen werden.

Hier noch einmal die vier wesentlichen Punkte: Erstens. Elacestrant weist ein sehr verträgliches Nebenwirkungsprofil auf, das gut handhabbar ist und von bisherigen verfügbaren endokrinen Therapien bekannt ist.

Zweitens. Bisher verfügbare endokrine Therapien sind für viele Patienten mit einer ESR1-Mutation weniger wirksam, teils sogar ausgeschöpft, insbesondere bei Patientinnen mit zwei endokrinen Vorbehandlungen. Mit Elacestrant konnte dagegen eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens für alle Patienten mit einer ESR1-Mutation festgestellt werden.

Drittens. Darüber hinaus konnte ein bisher nicht gesehener erheblicher Vorteil im Gesamtüberleben für Patientinnen mit zwei vorangegangenen endokrinen Therapien gezeigt werden; ein Vorteil von 13 Monaten.

Vierter und letzter Punkt: Diese Subgruppe war präspezifiziert und in der Beratung vom G-BA als besonders relevant hervorgehoben, und am wichtigsten: Diese Subgruppe ist klar medizinisch relevant. Elacestrant, speziell für Patienten mit ESR1-Mutation, ist die erste zugelassene endokrine Therapie, die noch eine weitere wirksame Behandlung mit endokrinen Therapien möglich macht. Es handelt sich hier um einen bemerkenswerten, erheblichen und bisher nicht erreichten Vorteil. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schwarz, für diese Zusammenfassung. Danke auch an Frau Lüftner, Herrn Schmidt, Herrn Wörmann und Herrn Hartkopf, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir waren teilweise in Pferdeställen und ähnlichen Reitgelegenheiten unterwegs, aber es ist am Montagmorgen immer schön, wenn man die üblichen Konflikte, die man seit zehn Jahren diskutiert, noch einmal neu diskutieren kann. Danke, dass Sie uns zur Verfügung standen. Ich beende diese Anhörung und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 11:09 Uhr