

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Abemaciclib (D-531)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Juli 2020
von 10:00 Uhr bis 11:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland:**

Frau Prof. Dr. Kretschmer
Frau Dr. Shekarriz
Herr Dr. Stoffregen
Herr Dr. Schymura

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

Frau Runkel
Frau Kluge

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

Frau Dannemann
Frau Janke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Menzler
Frau Dr. Friccius

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

Frau Dr. Bachhuber
Frau Dr. Denzer-Lippmann

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

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

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

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmer 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. Wir haben einen Call-in-Benutzer; könnte sich dieser vielleicht identifizieren? Wer ist das? Wer ist per Telefon zugeschaltet?

Frau Runkel (Pfizer Pharma): Ich bin ergänzend zum Computer eingewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar; dann haben wir Sie. – Dann begrüße ich Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel, das sagte ich bereits. Wir haben heute einige Anhörungen zu bewerkstelligen, als Erstes Abemaciclib zur Behandlung des Mammakarzinoms in Kombination mit Fulvestrant. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. Juni dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben: zum einen Lilly Deutschland als pharmazeutischer Unternehmer, dann Novartis Pharma GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma GmbH, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Senologie und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Anwesend sein müssten für Lilly Deutschland: Frau Professor Kretschmer, Frau Dr. Shekarriz, Herr Dr. Stoffregen und Herr Dr. Schymura, ja, Frau Runkel und Frau Kluge von Pfizer, Herr Professor Dr. Hartkopf von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Frau Professor Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann von der DGHO, Herr Professor Schmidt von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, ja, Frau Dr. Bachhuber, Frau Dr. Denzer-Lippmann von Novartis Pharma GmbH und Herr Dr. Rasch vom vfa. – Ist noch jemand zugeschaltet, den ich nicht aufgerufen habe?

Herr Dr. Menzler (Daiichi-Sankyo): Frau Dr. Friccius und ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau, Frau Dr. Friccius und Herr Dr. Menzler. – Dann haben wir auch noch Frau Dannemann und Frau Janke von Roche. Jetzt müssten wir alle haben. – Dann haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Ich würde Ihnen, Frau Professor Kretschmer – ich nehme an, dass Sie das machen –, das Wort erteilen, um die aus Ihrer Sicht wesentlichen Punkte und Anmerkungen zur Dossierbewertung des IQWiG vorzutragen. Dann gehen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde. – Frau Kretschmer, Sie haben das Wort, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Guten Morgen noch einmal. – Wir sind hier in Bad Homburg wieder um den Tisch herum verteilt, um Ihre Fragen zu beantworten. Damit Sie wissen, wer hier ist und wer Ihre Fragen gleich beantwortet, stellen sich die Kollegen erst einmal selber vor.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Guten Morgen! Ich bin Arzt in der klinischen Forschung und für die klinische Entwicklung von Abemaciclib in Deutschland zuständig.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Ich bin zuständig für die Statistik.

Frau Dr. Shekarriz (Lilly): Ich bin verantwortlich für das Dossier.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich leite die Abteilung Market Access. – Wie Herr Hecken gerade gesagt hat, sprechen wir heute über die finalen Daten der MONARCH-2-Studie bei Patientinnen mit

Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem fortgeschrittenem Brustkrebs. In der Studie haben wir die Kombination aus Abemaciclib plus Fulvestrant gegenüber Fulvestrant verglichen. Diese Patientinnen werden leider nicht mehr gesund. Deshalb ist es das Ziel, ihnen ein möglichst langes Überleben zu ermöglichen und das bei einem guten Gesundheitszustand und vergleichsweise guter Lebensqualität, und zusätzlich eine Chemotherapie und ein Tumorwachstum so weit wie möglich nach hinten zu schieben.

Die Daten, die wir eingereicht haben, belegen genau dieses: Wir verlängern die Überlebenszeit dieser Patientinnen um viele, viele Monate, verbessern die Lebensqualität, und auch der Gesundheitszustand fällt sehr positiv aus. Das heißt, die Patientinnen haben Zeit, Dinge zu tun, die für sie wichtig sind. Es handelt sich im Schnitt um Patientinnen im Alter von 60 Jahren, und sie freuen sich natürlich, wenn sie noch viel Zeit und positive Momente mit der Familie, mit Freunden und mit Dingen verbringen können, die für sie wichtig sind. Im Dossier haben wir die Daten vorgelegt, wie sich der G-BA das gewünscht hat, aufgeteilt nach Menopausenstatus und –linien. Dabei kommen dann drei Teilpopulationen heraus, die aus dieser Gesamtpopulation der ITT-Population geschnitten wurden.

Betrachten wir zuerst die Effekte auf das Gesamtüberleben. Hier zeigen wir, dass wir den Patientinnen durch die Behandlung mit Abemaciclib sieben bis 14 Monate an weiterer Überlebenszeit, an zusätzlicher Überlebenszeit bringen können. Wenn wir aber auf Dinge schauen, die wir noch zusätzlich können, so ist es die Lebensqualität, die bei diesen Patienten verbessert ist. Wir finden signifikante Effekte beim emotionalen, körperlichen und sozialen Wohlbefinden. Ein gleiches positives Bild findet sich beim Gesundheitszustand. Die Patientinnen berichten davon, dass sie weniger Schmerzen haben, weniger Erbrechen und Übelkeit, weniger unter Schlaflosigkeit leiden und auch weniger Beschwerden im Arm-Brust-Bereich haben. Diese Effekte – sowohl das Überleben als auch die bessere Lebensqualität und die bessere Symptomatik – finden sich in allen drei Teilpopulationen.

Schauen wir darauf, was wir bei den unerwünschten Ereignissen sehen, um bewerten zu können, was dieser Vielzahl an positiven Effekten potenziell gegenübersteht. Die Effekte, die wir bei den unerwünschten Ereignissen sehen, sind Laborparameter und Effekte wie Fatigue, Infektionen, abdominaler Schmerz und Diarrhö. Die therapierenden Ärzte berichten davon, dass diese Effekte gut handhabbar sind. Wir setzen für die Diarrhö Motilitätshemmer ein, und für die anderen Effekte wird die Dosis zeitweise reduziert, oder es werden einzelne Dosierungen ausgelassen, was aber die Wirksamkeit von Abemaciclib nicht beeinflusst.

Auch die zunehmenden Erfahrungen, die die Ärzte mit Abemaciclib haben, helfen dabei, unerwünschte Ereignisse zur Verbesserung der Schmerzen besser beherrschbar zu machen. Die geringen Abbruchraten wegen unerwünschter Ereignisse, die bessere Lebensqualität und der bessere Gesundheitszustand zeigen darüber hinaus, dass die Patientinnen die unerwünschten Ereignisse im Alltag nur als untergeordnet ansehen und die positiven Effekte für sich sehr deutlich wahrnehmen.

Nehmen wir zu diesen positiven Effekten auf Überleben, Lebensqualität und Symptomatik noch die Effekte, die wir in der Gesamtpopulation sehen, hinzu – die sind im Modul V enthalten –, sehen wir, dass diese Daten mehr als unterstützt werden. An der Gesamtpopulation sehen wir die positiven Effekte, die ich gerade erwähnt habe, und auch da ist das Abwägen zu den unerwünschten Ereignissen deutlich überwogen von den positiven Effekten. Dabei habe ich die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie, die 30 Monate betrifft, und die verlängerte Zeit bis zu einem Tumorwachstum noch nicht erwähnt. In Summe können die Patientinnen von einer Abemaciclib-Therapie deutlich profitieren; sie haben ein längeres Überleben bei einer besseren Symptomatik, bei einem guten Gesundheitszustand. Die Zeit bis zu den nächsten Chemos ist deutlich verlängert, ebenso die bis zum Tumorwachstum, und das bei einer stabileren und besseren Lebensqualität. In Summe sehen wir diese positiven

Effekte für alle hier diskutierten oder vorgelegten und wahrscheinlich jetzt im weiteren Verlauf zu diskutierenden Patientinnen als belegt an und sehen einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle diese Patientinnen in der Diskussion heute als gerechtfertigt an. – Velen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Erste Frage von mir zunächst an die Kliniker, die vertreten sind: Wir haben einen Vorteil, den wir bei der Mortalität sehen. Wir haben demgegenüber aber die übliche und bereits bekannte Diskussion über die Nebenwirkungen, die wir bereits mehrfach geführt haben. Sie bezeichnen in Ihren Stellungnahmen die Nebenwirkungen – ich nehme jetzt beispielsweise die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – als transiente und gut beherrschbare unerwünschte Ereignisse. Sie führen aus, dass die Neutropenie oft geringer als bei Chemo sei und im Übrigen auch reversibel. Das ist auch das, was Frau Professor Kretschmer gerade adressiert hat, und das ist, glaube ich, einer der entscheidenden Punkte, über die wir heute ein Stück weit intensiver sprechen müssen. Wie und in welchem Verhältnis stehen die positiv zu betrachtenden Effekte bei der Mortalität, egal, ob sich das über alle Subgruppen hinaus oder nur in einzelnen Subgruppen zeigt, auch bei einzelnen Domänen der Lebensqualität? Wie stehen die zu den unerwünschten Ereignissen? Dazu hätte ich gern noch einmal eine Aussage. Wie gesagt, wir haben das schon bei den letzten Bewertungen diskutiert, bei allen Cicliben war das ein entscheidender Punkt. Deshalb ist es wichtig, dass wir noch einmal sauber herausarbeiten, wie das in der klinischen Praxis gesehen wird. – Wer möchte beginnen? – Ich habe jetzt Herrn Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es könnte auch Herr Schmidt anfangen. – Ich fasse das noch einmal zusammen: Wir haben die Diskussion über die Ciclibe seit mehreren Jahren. Es ist durchaus kritikwürdig, dass alle initialen Studien allein auf PFS als Endpunkt gerichtet waren und Overall Survival als sekundären Endpunkt genommen haben. Etwas praktisch gesagt, was wir auch manchmal den Firmen in der Beratung sagen: Ihr könnt eine Zulassung haben, aber formal erst mal wenig Geld verdienen, weil Overall Survival ein kritischer Endpunkt und der zweitgrößte Endpunkt für die Patientinnen die Lebensqualität ist.

Ich glaube, die Diskussion hier ist genauso differenziert, wie wir sie auch in der Vergangenheit versucht haben, zu führen. Wir haben eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens um etwa 50 Prozent alles zusammen; das schwankt zwischen 40 und 55 Prozent. Zusätzlich haben wir jetzt durchgehend in allen Cicliben nach ausreichend langer Nachbeobachtungszeit eine Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. In einzelnen unterschiedlich gebildeten Subgruppen finden Sie das nicht. Sie haben damit initial sogar den Aufschlag gemacht, als Sie die Subgruppe für Palbociclib gebildet hatten, weil dann ein Überlebensvorteil herauskam. Wir haben es zuletzt bei Ribociclib diskutiert und sehen es jetzt bei Abemaciclib.

Dagegen ist deutlich aufzuwerten und die Patientinnen darüber aufzuklären, dass alle diese Präparate ein Nebenwirkungsprofil haben. Wir haben bei den anderen beiden – Palbo- und Ribociclib – gesehen, dass vor allem die Neutropenie relevant ist. Es war ein Lerneffekt auf klinischer Seite, dass die Neutropenie weitestgehend eine Laborveränderung ist, die nicht zu einer erhöhten Rate febriler Neutropenien und bei uns auch nicht zur Gabe prophylaktischer Präparate wie G-CSF geführt haben. Abemaciclib unterscheidet sich in seiner Struktur auch im Nebenwirkungsspektrum etwas von den beiden anderen Cicliben. Das hat auch die Zytopenie, aber in geringerem Ausmaß. Dafür hat es als charakteristische Nebenwirkung, das tritt bei über 80 Prozent der Patientinnen formal initial auf, eine Diarrhö. Die Diarrhö ist aber – das können die beiden anderen Kollegen vielleicht noch ausführen –,

durch das eigentlich üblich eingeführte Managementprogramm, das alle Praxen inzwischen draufhaben, wirklich gut beherrschbar.

Sie haben uns schon einmal kritisiert, wenn wir sagen, dass es beherrschbar ist, dass das ein Schönreden sein könnte. Ich glaube, hier können wir sagen, da hat sich in den letzten drei bis vier Jahren ein Standard etabliert. Er beginnt mit den üblichen Medikamenten wie Loperamid und ist dann wirklich gut beherrschbar. Trotzdem: Wir nehmen das ganz ernst, und wenn Sie die Zahlen aus der Zulassungsstudie sehen, ist die Rate der Abbrecher unter Abemaciclib mit 11 Prozent gegenüber gut 3 Prozent im Kontrollarm in der Tat höher. Ich glaube, der wichtige Punkt ist für uns der methodische, den wir auch beim letzten Mal diskutiert haben.

Das Vorgehen heute, nicht nur beim Mammakarzinom, aber ganz besonders beim Mammakarzinom, ist, dass Patientinnen differenziertest über Nutzen gegen Schaden aufgeklärt werden. Alle Erfahrungen zeigen, dass es für die Frauen der höchste Gewinn ist, länger zu leben. Die etwas platte Formel – wir haben es auf die Formel gebracht: Länger leben minus Diarrhö hat keinen Wert. Es ist nicht das, was die Frauen erleben. Auch ein Leben mit einer managbaren Diarrhö ist für die Frauen lebenswert. Insofern können wir diese starken Abzüge in dieser Saldierung so nicht nachvollziehen. Für uns hat diese ESMO-Skala eine hohe Wertigkeit bekommen, weil wir an sich damit validiert haben. Da hat Abemaciclib den zweithöchsten Wert, nämlich eine Vier, bekommen. Das reflektiert vor allem die eben von Frau Kretschmer zitierten Daten, aber in Form von Overall Survival und damit einer Verlängerung bis zur Zeit einer Chemotherapie.

Also, zusammenfassend für uns: Es passt in dasselbe Muster hinein. Die Ciclibe machen eine Lebenszeitverlängerung. Das Profil ist so, dass die Frauen das als managbar erleben. – Jetzt habe ich aber schon ganz lange geredet und Herr Schmidt alles weggenommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich als Nächstes von den Klinikern Herrn Professor Schmidt, Frau Professor Lüftner, Herrn Professor Hartkopf. Dann hat Frau Dr. Müller noch eine Frage.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Es ist tatsächlich so, dass Kollege Wörmann die wesentlichen Punkte oder gewissermaßen alle Punkte, die man beleuchten kann, ganz klar geschildert hat. Die Saldierung sehen wir definitiv als höchst problematisch. Aus Patientensicht ist das ein Abwägen eines wirklich relevanten Punktes, nämlich eine bedeutsame Überlebenszeitverlängerung, also nicht nur die Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, sondern mittlerweile sogar das, was wir immer erreichen wollten, die reale Überlebenszeitverlängerung, abgewogen mit beherrschbaren Nebenwirkungen. Das hat Kollege Wörmann schon geschildert. Ich meine, klar, wir hatten am Anfang eine Lernkurve, aber ich denke, das kann man in Deutschland über die Onkologie hinweg sagen: Diese Lernkurve ist mittlerweile eigentlich beherrscht und in der täglichen Praxis kein reales Problem. Von daher sehe ich das für die Deutsche Gesellschaft auch so und ähnlich, wie es die anderen Kollegen wahrscheinlich auch sehen, dass wir hier einen realen und beträchtlichen Zusatznutzen haben. Wenn man sich das obere Konfidenzintervall nach den Kriterien des IQWiG anschaut, ist dies durchaus im Bereich des beträchtlichen Zusatznutzens.

Vielleicht noch ein Wort zu dem, was wir immer wieder diskutiert haben: Die Filetierung gewissermaßen einer insgesamt positiven Studie, die letzten Endes mit ihrer Fallzahlkalkulation als Gesamtstudie geplant war, dann in mehrere Untergruppen – maximal vier Untergruppen; okay, hier sind es nur drei Untergruppen – – Dass durch die verringerte Fallzahl in diesen Untergruppen, für die die Studie nicht gewertet war, manches formal nicht signifikant ist, erschließt sich eigentlich auch dem Nichtstatistiker

relativ einfach. Lange Rede, kurzer Sinn: Wir sehen für Abemaciclib auch einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schmidt. – Jetzt habe ich Frau Lüftner, Herrn Hartkopf, dann eine Frage von Frau Müller. – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich möchte nur kurz etwas ergänzen, weil sich das mit den Lernkurven bei den beiden Vorrednern so anstrengend anhörte. Es ist allerdings ganz einfach: Die Patientinnen bekommen prophylaktisch ein Rezept für Loperamid mit. Dieses Päckchen mit Tabletten legen sie in die Schublade, und wenn der erste Durchfall kommen sollte, sind sie ausgerüstet. Das heißt, die Zahlen aus der Studie sowohl an Inzidenz wie auch die Dauern von Diarrhöen hat mit dem aktuellen Alltag nichts zu tun. Ich gebe meinen Patientinnen außer der Prophylaxe auch einen prophylaktischen Termin und freue mich dann immer, wenn sie nicht kommen. Dann ist meine Sprechstunde entzerrt, weil sie dessen nicht bedürfen, wenn sie entsprechend beraten sind und die prophylaktische Medikation zu Hause haben. Somit sehe ich das Problem genau wie meine Kollegen eigentlich im Alltag heute nicht mehr gegeben.

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Das Meiste ist schon gesagt worden. Ich kann mich meinen Vorrednern nur anschließen. Vielleicht eine Sache, die ich bei den letzten Anhörungen immer wieder gesagt habe: Die Entscheidung, eine Therapie durchzuführen, ist keineswegs eine Entscheidung, die einmal mit der Patientin getroffen wird, dann macht diese Patientin die Therapie, und wir lassen sie damit alleine, sondern das ist eine ständige Interaktion zwischen Patientin und Arzt. In dieser Interaktion werden sowohl die Nebenwirkungen als auch die Wirkung stetig neu bewertet. Wir machen in der Regel auch Verlaufskontrollen. Wir schauen uns an, ob Metastasen kleiner oder zumindest nicht größer werden. Die Patientin hat Nebenwirkungen oder eben nicht, kann diese selber bewerten, auch ihre Lebensqualität zu jedem Zeitpunkt besser bewerten, als wir das mit Fragebögen können. Ich glaube, diese Interaktion ist ganz wichtig, sodass wir stets über das Fortführen und über den Nutzen einer Therapie mit der Patientin individuell diskutieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Jetzt Frau Müller, dann Frau Wieseler und dann Herr Hastedt. – Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe eigentlich zwei Fragen. Ich stelle einmal die erste, die eigentlich – fürs Protokoll – die Wiederholung einer Frage ist, die ich bei Ribociclib schon gestellt habe. Alle Fachgesellschaften haben jetzt beim Vorteil Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation saldiert gegen die Nebenwirkungen. Bei Aufteilung in Teilpopulationen wurde der OS-Vorteil hier nur in einer Teilpopulation signifikant, und die Hazard Ratios haben sich auch stärker unterschieden als bei Ribociclib. Für die Prämenopausalen war sie besonders niedrig. Jetzt ist meine Frage noch einmal, damit wir es im Protokoll haben: Sie haben diese Gruppen sowohl nach Erst- und Zweitlinientherapie als auch nach Menopausenstatus als biologisch und medizinisch schlecht begründbar kritisiert. Könnten Sie aus Ihrer klinischen Praxis hierzu etwas mehr ausführen, welche Unterschiede, wenn es die gibt, welche Gemeinsamkeiten es gibt, insbesondere bei Prognose und bei prädiktiven Parametern versus Therapieansprechen sowohl zwischen Erst- und Zweitlinie beim fortgeschrittenen metastasierten Mammakarzinom als auch bei postmenopausalen bzw. prämenopausalen Patientinnen, die in der Regel unter irgendeiner Art einer ovariellen Ablation stehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte beginnen? Ich sehe Herrn Schmidt, der hat die Hand gehoben. Die anderen können einfach das Händchen heben, ich habe Sie alle im Blick.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das ist eine berechtigte Frage. Es gibt Unterschiede zwischen jüngeren und älteren Patientinnen. Natürlich hat man das Gefühl, dass sehr junge Patienten vom Standpunkt der Hormonproduktion oft eine etwas höhere Dynamik haben. Sie haben es eben schon angedeutet. Die Patientinnen – und das ist eigentlich weltweiter Standard – bekommen seit geraumer Zeit, so sie in der metastasierten Situation noch prämenopausal sind, zum Aromatasehemmer oder zu Fulvestrant automatisch eine ovarielle Suppression. Einen gewissen Unterschied, wie gesagt, gibt es zumindest schon gefühlt, dass man doch immer wieder den Eindruck hat, dass gerade die jüngeren einen etwas rascheren Verlauf haben als ältere Patientinnen.

Zur Frage Erst- und Zweitlinie: Auch da, muss man sagen, gibt es prognostische Unterschiede. Natürlich ist es naheliegend, dass Patientinnen, die schon in der Zweitlinie sind, die bereits eine Linie erhalten haben, tendenziell ein kürzeres verbleibendes Überleben haben als Patienten in der Erstlinie. Das berücksichtigen wir auch bei der Auswahl der Medikamente. Unterm Strich muss man allerdings sagen, wir würden uns jetzt nicht davon leiten lassen, einer prämenopausalen Patientin der Zweitlinie grundsätzlich andere Therapien als das effektivst Mögliche – und das sind im Moment die CDK-4/6-Inhibitoren, wenn man endokrin basiert drinbleiben möchte – zu geben. – Vielen Dank.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann mich dem nur anschließen. Es ist viel diskutiert und immer wieder wiederholt. Zweit ist schlechter als erst, prä ist schlechter als post, drei Metastasen Lokalisationen sind schlechter als zwei und eine. Das sind alles Subgruppenanalysen, die wir gerne betrachten können, weil sie einen etwas steileren Verlauf der Kaplan-Meier-Kurven haben, aber es ist müßig; denn es gibt keinen prädiktiven Faktor für den CDK-4/6-Inhibitor, und das Delta und die Hazard Ratio ist üblicherweise für alle dieser nicht künstlichen, aber prognostisch etwas differenzierenden Gruppen das Gleiche. Das heißt, im klinischen Alltag mache ich das nicht; denn es macht keinen Sinn.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Normal ist, glaube ich, der Punkt wichtig, den Herr Schmidt eben machte. Für uns ist das schon wichtig. Wie Sie sich erinnern, die erste Studie mit Palbociclib hatte Cyclin-Genexplosion als Marker mit drin. Wir sind schon sehr interessiert, Marker zu finden, die die Patienten differenzieren, aber bisher hat sich das nicht bewährt, weder ein klinischer noch ein biologischer Parameter. Ganz formal, wenn ich es richtig in Erinnerung habe, waren in der Gruppe der prämenopausalen und der perimenopausalen Patientinnen 46 Patienten; das ist eine Zwei-zu-Eins-Randomisierung. Daraufhin jetzt eine Wertigkeit zur Nutzenbewertung abzuleiten, ist eigentlich nicht machbar. Wenn obendrein noch die Daten zwischen den Cicliben unterschiedlich sind, dann ist das – ich wiederhole es noch mal – hypothesengenerierend für zukünftige Studien, aber nicht für diese Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Wörmann. – Jetzt Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Ich kann mich dem, was Frau Lüftner und die anderen Herren gesagt haben, anschließen. Ich glaube, ein wichtiger Punkt ist: Es gibt keinen prädiktiven Marker, und bei

den klinischen Subgruppen kommt über alle CDK-4/6-Inhibitoren eigentlich ein ähnliches Bild heraus. Wir haben natürlich die Unterschiede in der Gesamtprognose von erster zu zweiter Linie, einer zu zwei Metastasen, wie Frau Lüftner das gesagt hat, aber der Effekt der CDK-4/6-Inhibitoren, das heißt, wenn man sich die Hazard Ratio anschaut, ist in allen klinischen Subgruppen über alle CDK-4/6-Inhibitoren sehr ähnlich und konsistent. Das spricht aus klinischer Sicht doch für eine sehr robuste Datenlage, dass dieser Effekt auch möglichst exakt so vorhanden ist, wie er jetzt durch die Studien vorgegeben wird. Natürlich sind wir auf der Suche nach Markern, mit denen wir Patienten identifizieren können, die vielleicht besonders oder auch nicht von den CDK-4/6-Inhibitoren profitieren. Auf jedem großen Kongress werden andere Markersets dargestellt. Aber wenn man ehrlich ist, hat man bisher noch keinen validen Marker gefunden, mit dem man Ansprechen von nicht Ansprechen differenzieren könnte, sodass es aus klinischer Sicht State of the Art ist, dass wir bei den Patienten CDK-4/6-Inhibitoren einsetzen würden, wenn sie die als Vortherapie noch nicht hatten. Das wäre sowohl in der ersten als auch in der zweiten Linie das Mittel der Wahl, egal, ob prä- oder postmenopausal, wenn wir eine Chemotherapie vermeiden möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Jetzt noch mal Frau Müller, und dann haben wir Frau Wieseler und Herrn Hastedt.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Ich habe jetzt primär mitgenommen, dass es in der Prognose schon Unterschiede gibt. Frau Lüftner hat das sehr griffig zusammengefasst: Secondline schlechter als Firstline und prämenopausal tendenziell schlechter als postmenopausal, dass Sie aber die Therapielinie und auch den Menopausenstatus hier nicht als prädiktives Therapieansprechen sehen. So habe ich das mitgenommen. Da ist, denke ich, eine Differenzierung wichtig. Es gibt zwei Faktoren. Einer ist: Gibt es bezüglich des Therapieansprechens beim Overall Survival wirklich Unterschiede in den Subgruppen? Der zweite hängt mit der Prognose zusammen und zeigt sich in bestimmten Subgruppen, die vielleicht eine bessere Prognose haben; ein möglicher Vorteil erst später, weil einfach das Versterben später stattfindet. Ich denke, das ist ein wichtiger Punkt.

Dann noch einmal meine Frage: Das ist etwas schwierig, wenn ich auf Ribociclib eingehe. Aber da ist das IQWiG so vorgegangen, dass es in der Erstbewertung für das Overall Survival allerdings nur die Gesamtpopulation herangezogen hat, in der zweiten Bewertung für die kleinere Subgruppe die Gesamtpopulation ergänzend herangezogen hat. Das war datenbasiert. Da wurden die Hazard Ratios angeschaut, die in den verschiedenen Subgruppen und in der Gesamtpopulation fast identisch waren. Die Effektrichtung war natürlich Abgleich. Hier liegen die weiter auseinander. Das IQWiG hat die Gesamtpopulation nicht für das Overall Survival herangezogen. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Sind die Daten weniger reif? Hier zeigt sich der OS-Vorteil in den Subgruppen, die in der Secondline postmenopausal kleiner sind. Das sind auch die, so habe ich das mitgenommen, die die schlechteste Prognose haben. Bei den prämenopausalen ist die Gruppe sehr klein, aber die Hazard Ratio ist noch deutlich günstiger. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen? Gibt es bei den CDK-4/6-Inhibitoren Unterschiede? Eigentlich ist ein datenbasiertes Vorgehen, wie das IQWiG das macht, wünschenswert. Oder sehen Sie diese Differenzierung bei dem Hazard Ratio als Zufallseffekt, dass die alle positiv sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Ich habe gesehen, dass sich Herr Professor Schmidt gemeldet hat. – Herr Professor Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Das ist natürlich die alte Subgruppenfrage. Wie ich eingangs schon bemerkte, halte ich es ehrlicherweise für problematisch, eine Studie, die fallzahlkalkuliert war für einen Gesamteffekt, den man hoffentlich sehen will oder eben nicht sehen kann, also, hier sieht man

ihn ja – – Das ist für die Gesamtstudie alles berechnet worden. Je tiefer wir in die Teilpopulationen hineingehen, desto eher geht logischerweise die Fallzahl herunter, damit die statistische Power, und das öffnet aus meiner Sicht mehr oder minder zufälligen Effekten Tür und Tor, die man da durchaus sehen kann, und im Zweifelsfall auf jeden Fall einem Verlust der Signifikanz, wenn die Subgruppen zu klein werden. Ich muss ganz ehrlich sagen: Ich würde mir im Zweifelsfall immer die ausreichend gepowerte Gesamtstudie anschauen, auch wissend, dass wir zwar gewisse prognostische Unterschiede zwischen prä und post und zwischen Erstlinie und Zweitlinie sehen, aber im Grundsatz dann doch der Effekt der jeweiligen Therapie vergleichbar ist. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Man muss bei dieser Teilung in die Teilpopulationen A1 und B1 auch eine Sache bedenken: Das ist nicht die klassische Firstline-Patientin, die hier als A1 definiert worden ist, sondern das waren alles Patienten, die den Einschlusskriterien der MONARCH-Studie entsprechend relativ rasch nach der adjuvanten Therapie oder noch während der adjuvanten endokrinen Therapie einen Progress hatten. Also, das ist nicht die klassische Patientin, die zehn Jahre nach der Erstdiagnose Metastasen im Blutbild hat oder de-novo metastasiert ist. Das sind alles Patienten, die eine endokrine Resistenz haben, das heißt, entweder unter endokriner Therapie im metastasierten Setting einen Progress hatten – die wurden dann als B1 bezeichnet – oder unter der adjuvanten endokrinen Therapie einen Progress hatten. Die wurden als A1 bezeichnet. Aber aus klinischer Sicht ist das erst einmal ein sehr ähnliches Patientenkollektiv. Das sind die Patienten, die wir, zumindest der klinischen Praxis jetzt entsprechend, eher mit Fulvestrant und nicht mit einem Aromatase-Inhibitor behandeln würden, wie das auch in der Studie gemacht wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Frau Müller, beantwortet das Ihre Frage? – Dann Frau Wieseler, Herr Hastedt und Frau Teupen. Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich würde auch noch mal auf diesen Punkt eingehen wollen, weil Frau Müller ganz richtig ausgeführt hat, ob wir einen Unterschied zwischen Abemaciclib und Ribociclib sehen. Da ist die Frage: Woran kann das liegen? Wir haben uns, das hat Frau Müller richtig dargestellt, bei Ribociclib dafür entschieden, diese Gesamtpopulationsdaten für die Interpretation ergänzend heranzuziehen, weil wir da eine vollkommene Parallelität dieser Effektschätzer hatten. Das ist bei Abemaciclib in der Tat vollkommen anders. Wir gehen da von 0,54 bis 0,81, das sind schon relevante Unterschiede in der Effektschätzung. Natürlich hätten wir gerne für jede dieser Subgruppen eine vollkommen gepowerte Studie, das ist richtig. Da würden wir uns wohler fühlen; die haben wir aber nun einmal nicht. Wir sehen zum Beispiel in der B1, die ganz klar die kleinere Subpopulation ist, statistisch signifikante Effekte, die wir in der A1, der größten Subpopulation, nicht sehen. Das alles weist für mich darauf hin, dass wir doch Unterschiede im Effekt haben und von meiner Seite noch einmal die Frage: Wie können wir das interpretieren? Was können die Gründe für das Ergebnis sein, das wir hier sehen? Wir können auf der einen Seite Dinge vermuten. Nun haben wir aber hier ein konkretes Ergebnis. Ich glaube, damit müssen wir uns auseinandersetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Jetzt habe ich Herrn Schymura, Herrn Wörmann, Herrn Schmidt, Herrn Hartkopf. – Herr Schymura, bitte.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Ich würde gern noch mal kurz über diese OS-Resultate diskutieren. Wenn wir uns die Ergebnisse in der Subpopulation anschauen, liegen die Hazard Ratios schon sehr ähnlich beieinander. Wir dürfen nicht vergessen: Wenn wir uns die Konfidenzintervalle anschauen, sehen wir

eine sehr starke Überlappung. Das heißt, würde man einen Interaktionstest durchführen – das haben wir jetzt nicht –, bin ich mir sehr sicher, dass der negativ wäre. Wir haben zusätzlich die ganzen Subgruppenanalysen auf OS in den Teilpopulationen durchgeführt und sehen da keine relevanten Interaktionen. Bei der Gesamtstudie, der ITT-Population, wurden, glaube ich, über 20 Subgruppenanalysen durchgeführt, und da waren auch keine auffällig. Das heißt, man sieht hier, und das ist wirklich so: Das Hazard Ratio schwingt immer links/rechts zu dem Ergebnis, das man in der Gesamtpopulation sieht, aber wirkliche Abweichungen sieht man nicht. Man sieht insbesondere bei der B2, die eine sehr niedrige Fallzahl hat, dass es einmal stärker ausreißen kann – man muss auch sagen: zum Vorteil von Abemaciclib mit einem Hazard Ratio von fast 0,5 –, aber ich glaube, die Daten sind nicht dazu geeignet, darüber zu diskutieren, ob die Effekte stärker oder schwächer sind. Wie hier schon angedeutet wurde, ist das hypothesengenerierend, und es könnte auch dafür dienen, dass man zukünftige Studien anders aufzieht und dann noch einmal untersucht, wie der Effekt in den konkreten Subpopulationen ist. So, wie die Daten aktuell aussehen, ist für mich der Effekt beim OS und auch bei den meisten anderen Endpunkten über alle Teilpopulationen gegeben und genauso wie eine ITT-Population.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schymura. – Jetzt Herr Wörmann, Herr Hartkopf, Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich möchte daran erinnern, dass wir in der ersten Bewertung zu Abemaciclib in diesem Verfahren darüber diskutiert haben, ob Patienten mit viszerale Metastasen eine bessere Prognose haben als Patienten ohne viszerale Metastasen. Damals kam in dem Vorschlag von Lilly heraus, dass es für Patienten mit viszerale Metastasen einen erheblichen Zusatznutzen geben sollte. Worauf ich hinaus möchte, ist, dass ich bezüglich der Interpretation von kleinen Gruppen zurückhaltend sein möchte. Ja, ich glaube, wir sind uns in der Community alle einig: Wir hätten gerne eine große vergleichende Studie der Ciclibe, um zu schauen, welche Patienten, welche Patientengruppe, auch präspezifiziert, von welcher der drei Ciclibe am meisten profitiert. Das haben wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht. Deshalb bleibe ich dabei, das ist hypothesengenerierend, aber ich finde es schwierig, hier kleine Subgruppen zu analysieren. – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Dem kann ich mich nur anschließen. Wir haben in der Studie mit Ribociclib, weil das als Vergleich gefallen ist – tatsächlich waren die Kollektive A1 und B1 vom Patientenkollektiv deutlich unterschiedlicher, als es hier ist, weil auch Patienten, die zum Beispiel de-novo-metastasiert waren oder die eine de-novo-metastasierte Erkrankung hatten, in die A1-Gruppen eingeschlossen werden durften. Wir hatten trotzdem einen ähnlicheren Effektschätzer gehabt. Hier haben wir ein homogeneres Kollektiv und einen unterschiedlicheren Effektschätzer. Jetzt ist die Frage an die Kliniker gestellt worden, wie wir das interpretieren. Ganz ehrlich – und da schließe ich mich, wie gesagt, wieder dem, was eben schon gesagt worden ist, an –, das ist Kaffeesatzleserei. Wir zerlegen hier eine Studie, die für eine bestimmte Studienteilnehmerzahl gepowert war, in Subpopulationen und wundern uns, wenn wir da kleine Abweichungen finden, und versuchen, die im medizinischen Kontext zu interpretieren, stoßen auf Dinge, die auch per se vielleicht nicht ganz schlüssig oder unlogisch erscheinen. Ich denke, wenn wir diese Fragen beantworten wollen, braucht man große Studien, die jedes Kollektiv für sich ausreichend gepowert untersuchen. Diese Daten haben wir nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hartkopf. – Jetzt habe ich Herrn Professor Schmidt und Frau Professorin Lüftner.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Es ist bereits alles gesagt. Von daher ziehe ich zurück. Je mehr man in kleine Subgruppen geht, das wissen die Statistiker viel besser als ich, entdeckt man früher oder später eine statistische Signifikanz, auch wenn sie gar nicht real vorhanden ist. Ich denke, wenn man eine große Studie in der Gesamtpopulation hat, ist man gut beraten, sich diese Daten anzuschauen, und es ist aus meiner Sicht wenig sinnvoll, jetzt zu sehr in Subgruppen zu gehen. Man sollte in der nächsten Studiengeneration – im Idealfall natürlich mit diesen Hypothesen, die man jetzt generieren oder nicht generieren kann – Studien prospektiv planen. Das wäre das Ideale. – Vielen Dank.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich musste jetzt beim Hören sehr schmunzeln, weil wir genau das gemacht haben, was wir eigentlich immer tun sollen, ohne eine indirekte cross trial comparison gemacht zu haben. Es ist immer schön, nachzudenken. Aber ich erzähle meinem Assistenten immer, dass es eigentlich verboten ist, daraus Schlüsse zu ziehen, gerade in einem Bereich, der sich so auf Methodik bezieht, umso mehr. Selbst wenn man mir persönlich so einen Head-to-Head-Vergleich anbieten würde, würde ich mir sehr wohl überleben, ob ich meine Patientinnen in so einer Studie randomisieren wollte. Ich glaube ernsthaft für mich persönlich: Es gibt wichtigere Fragestellungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt habe ich Herrn Hastedt, Frau Teupen, Herrn Mayer vom GKV-Spitzenverband. – Herr Hastedt als Nächster.

Herr Dr. Hastedt: Ich habe mehrere Fragen, aber ich bleibe erst einmal bei diesem Thema. Ich habe mich über manche Aussagen schon ein wenig gewundert. Ich sehe es so wie Frau Wieseler. Also, eine Hazard Ratio in der Spannbreite von 0,5 bis 0,8 beim Gesamtüberleben ist nicht sonderlich ähnlich. Das ist schon rein vom Hazard Ratio her betrachtet ein relativ heterogenes Ergebnis, denke ich. Was vielleicht auch noch diskutiert werden sollte, ist: Bei den Cicliben generell haben wir häufig in den Studien, wenn es um das mediane Überleben ging, eine relativ große Differenz gesehen; so auch hier. Wenn man sich aber anschaut, wie knapp signifikant die Gesamtüberlebenergebnisse geworden sind, dann spricht das meiner Ansicht nach dafür, dass wir eine relativ große Streubreite innerhalb dieser Patientengruppen und innerhalb dieser Studienkollektive haben. Das würde meiner Ansicht nach eher auf heterogene Patientengruppen, die wir ohnehin schon dort haben, hindeuten und nicht unbedingt dafür sprechen, dass man diese Patientengruppen weiter zusammenfassen müsste.

Außerdem ist es so, dass sowohl die Zulassung als auch die S3-Leitlinie nach Therapielinien differenzieren, was die Empfehlungen und die Zulassungen angeht. Der G-BA hat diese Patientengruppenaufteilung nicht erst seit Kurzem so gemacht, sondern bisher ist der G-BA durchgehend so verfahren. Man muss, glaube ich, im Blick behalten, dass das bezogen auf die Zielpopulationsgröße in den einzelnen Patientengruppen verglichen mit anderen onkologischen Anwendungsgebieten sehr große Patientengruppen sind, die wir beim Mamma-Ca haben. Bei anderen onkologischen Anwendungsgebieten stellen sich alle Fragen, so berechtigt sie auch sind, die hier hinsichtlich der Auftrennung oder Zusammenfassung von Patientengruppen diskutiert wurden, auch. Trotzdem ist es Gang und Gäbe, dass man die Patientengruppen nach Therapielinie unterscheidet, wie der G-BA das in diesem Anwendungsgebiet jetzt mehrfach gemacht hat. Ich möchte Sie bitten, noch einmal dazu Stellung zu nehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Ich habe Herrn Schymura von Lilly und Frau Lüftner dazu. – Bitte schön, Herr Schymura.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Wir dürfen nicht vergessen, warum wir hier sind: Wir reichen bei unserer Befristung früher ein, weil wir jetzt schon finale Daten haben, weil das OS signifikant war. Das sehen wir in der ITT-Population; das sehen wir, wenn wir die Population herunterbrechen bei den postmenopausalen Patienten, und das sehen wir auch, wenn wir es weiter runterbrechen, in der Zeitlinie. Wenn wir uns die Punktschätzer anschauen – Sie sagen, die schwingen sehr stark –, das kann ich überhaupt nicht nachvollziehen. Was deutlich wichtiger ist, ist, dass man sich die Konfidenzintervalllage anschaut. Es ist jetzt schwierig, ich versuche es übers Video. Wenn Sie Konfidenzintervalle haben, die so auseinander liegen, dann haben Sie eine Interaktion. Diese Konfidenzintervalle sind fast identisch. Von daher kann man in keinsten Weise davon sprechen, dass hier unterschiedliche Effekte vorliegen. Wir dürfen auch nicht vergessen, dass das mediane Überleben in beiden Populationen mindestens ein halbes Jahr beträgt; also immer zum Vorteil von Abemaciclib; es geht ihnen nie schlechter. Das ist nicht das Einzige, was wir hier haben: Wir sehen für die Zeiten bis zur nächsten Chemotherapie durch diese Population bessere Ergebnisse. Wir sehen die Zeiten bis zur dauerhaften Verschlechterung in der Lebensqualität, in der Symptomatik. Das sind sehr überzeugende Ergebnisse bei Abemaciclib. Das alles ist für mich ein sehr stimmiges Bild, dass die Patienten unter Abemaciclib, unabhängig von der Subpopulation nicht nur länger leben, sondern es ihnen auch länger besser geht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schymura. – Jetzt Frau Lüftner dazu. Ich frage Frau Müller: Sie hatten sich gemeldet, auch zu diesem Komplex? Nachfrage? Ansonsten ist Herr Hastedt noch dran. Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Nein, ein anderer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, dann nehme ich Sie unten drunter. – Okay, Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wir haben jetzt sehr viel aufgespaltet und zerteilt, um uns dann wieder zu fragen: Warum ist das unterschiedlich? Ich muss sagen: Wir müssen sehen, dass dies bei alledem Patientinnen sind, die noch eine gewisse Lebenserwartung haben und was danach kommt, macht das Ganze unabsehbar heterogen; denn wenn man mich fragt, wie vielen Patientinnen ich nach der endokrinen Therapie noch fünf Linien Chemotherapien anbieten kann, muss ich sagen: der Vielzahl. Das heißt, an sich macht diese Frage wenig Sinn. Sie ist zwar akademisch berechtigt und wichtig, draufzuschauen, aber sie ist nicht zu beantworten, weil wir die Daten danach nicht haben. Das bringt uns nach meinem Verständnis in eine nicht beantwortbare und geradezu hilflose Situation, weil das dann nicht mehr geht. Man kann auch davon ausgehen, dass, wenn die Therapeuten nicht völlig absurd reagiert haben, die meisten dieser Patientinnen, wenn sie im reinen Fulvestrant-Arm waren, irgendwann in ihrer Lebensgeschichte noch einmal einen CDK-4/6-Inhibitor bekommen haben. Das würde ich auch noch nach der dritten Linie Chemotherapie machen, wenn mir nichts anderes einfällt. Das ist zwar wichtig zu betrachten, aber nicht lösbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt zurück zu Herrn Hastedt. Sie hatten mehrere Fragen, haben Sie eben gesagt. Dann kommt Frau Teupen, dann Herr Mayer und danach Frau Müller. – Herr Hastedt, Sie haben noch mal das Wort.

Herr Dr. Hastedt: Mir ist immer noch nicht so ganz klar geworden, was hier der Unterschied zu anderen Anwendungsgebieten ist. Wir bestimmen in der Onkologie regelhaft Patientengruppen nach Therapielinie. Aber gut, das lasse ich jetzt mal beiseite. – Ich hatte noch eine Rückfrage zu den Nebenwirkungen. Vorhin wurde gesagt: Den Patienten wird dann einfach eine Packung Loperamid mit nach

Hause gegeben und dann geht das alles seinen Gang, dann können die sich selber behandeln, wenn sie Durchfälle bekommen. Aus den Daten, die wir vorgelegt bekommen haben, geht hervor, dass um die 15 Prozent, wenn ich das richtig gesehen habe, der Patienten unter Abemaciclib nicht nur einfach leichte Durchfälle bekommen, sondern tatsächlich Durchfälle vom CTCAE-Grad ≥ 3 . Meines Wissens ist das keine Bagatelle. Können Sie dazu bitte noch etwas sagen? Ist es dann auch mit der Packung Loperamid, die man im Nachttischschrank liegen hat, getan, oder ist es bei diesen 15 Prozent doch ein bisschen problematischer?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner, Sie waren das eben mit der Packung. Dann dürfen Sie auch anfangen. Dann kommt Herr Wörmann und dann Herr Stoffregen.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Man kann alles bagatellisieren, wenn man es nur will. Also, Fakt ist, dass eine Prophylaxe grundsätzlich hilft, sowohl die Inzidenz der schweren Diarrhöen wie auch die Dauer absolut zu kopieren. Das ist etwas, was wir nicht erst machen, seitdem wir CDK-4/6-Inhibitoren benutzen, sondern diese Lernkurve haben wir, wenn man ehrlich ist, schon vor 15 Jahren gemacht, als wir die ersten Tyrosinkinase-Inhibitoren eingeführt haben. Das ist ein Fakt. Genau das ist nicht die Bagatellisierung, dass wir das laufen lassen, wie ich, glaube ich, eindeutig gesagt habe. Hier bekommen die Patienten auch prophylaktische Termine. Aber Patienten müssen wir nicht, nur weil es Spaß machen könnte, den guten Effekt zu sehen, in die Klinik holen. Wie gesagt: Sie kommen dann nicht, weil sie nicht müssen. Das halte ich für eine exquisite Therapieführung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Hastedt: Ich habe noch eine Rückfrage. – Wenn der Durchfall aber relativ gut kontrollierbar ist, warum sind dann in der Studie bei 15 Prozent tatsächlich so hohe Schweregrade aufgetreten? Hätte man da nicht vorher schon etwas tun müssen und können? Hätte sich in der Studie nicht abbilden müssen, dass man die Diarrhöen so gut in den Griff bekommt?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich beantworte die zweite Frage nicht, warum die Studie so gelaufen ist. Diese Frage müssen die Firmen selbst beantworten. Herr Hastedt, es ist, glaube ich, ganz wichtig und das ist vielleicht der wichtigste Punkt: Es darf überhaupt nicht der Eindruck entstehen, dass hier eine Nebenwirkung von uns bagatellisiert wird. Wenn wir das in der Realität sehen, sind das zehn- bis 30-minütige Aufklärungen der Patientin mit schriftlichem Informationsmaterial, mit einem Umgehensplan, wie sie mit einer möglichen Diarrhöe umgeht, mit einer sehr differenzierten Staffelung der Dosierung, zum Beispiel von Loperamid. Das ist alles andere als eine Bagatellisierung. Ich hoffe, dass Sie das nicht wirklich so aufgefasst haben. Das ist überhaupt nicht der Punkt. Das ist ein aufwendiges Vorgehen. Es ist allerdings in der Praxis und in vielen Praxen – und darauf bestehe ich – eine Lernkurve gewesen. Deshalb kann ich mir vorstellen, dass sich das in der Studie anders abgebildet hat als später, als wir alle wussten, wie kritisch das ist, und die Patienten berichtet haben, wie belastend das ist.

Ich möchte noch ganz kurz die erste Frage von Ihnen beantworten. Das Mammakarzinom hat dahingehend eine gewisse Besonderheit in der Erst- und Zweitlinientherapie, als dieselben Medikamente, die da eingesetzt werden, in der adjuvanten Situation auch schon eingesetzt wurden. Das ist völlig anders als bei einem aggressiven Lymphom. Da gibt es einen Schock als Erstlinientherapie, und die Zweitlinientherapie hat nie einen Schock. Insofern ist das schon eine Besonderheit, dass es eine Ähn-

lichkeit der Therapie gibt. Deshalb haben wir uns in unserer Stellungnahme vorsichtig ausgedrückt, dass es eine Ähnlichkeit zwischen Erst- und Zweitlinientherapie gibt, weil die Patientinnen exakt dieselbe Therapie vorher schon bekommen haben, nur in unterschiedlichen Situationen. Das kann adjuvant, zum Beispiel über fünf Jahre Tamoxifen oder länger, oder die Erstlinientherapie gewesen sein. Das ist schon eine Besonderheit des Mammakarzinoms.

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

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Ich möchte zur MONARCH-2 noch etwas nachtragen, was die Diarrhö angeht. Die tritt besonders häufig in den ersten vier Wochen auf, und das ist ein Zeichen dafür, dass diese Patientinnen möglichst rasch auf eine Dosierung eingestellt werden können, mit der sie langfristig behandelt werden können. Ganz kurz noch, was die Gesamtabbruchrate angeht: Von den 440 Patienten haben alleine in der MONARCH-2-Studie nur sechs Patientinnen die Therapie wegen einer Diarrhö abbrechen müssen. Erste Berichte, obwohl große Real-World-Daten noch fehlen, sagen wir mal bei 1.000 Patienten, kamen von einem Poster, wo die Patientinnen wegen einer anderen Fragestellung auch elektronische Apps verwendet haben. Bezüglich der Grad-3-Toxizität ist von den Patientinnen selber nur noch 1,3 Prozent an Grad 3 angegeben worden, was immer noch zu viel ist, aber vielleicht zeigt, dass hier eine Learning Curve ist, dass die Anwender wirklich über die Zeit lernen, das Ganze rasch aufzufangen und mit einer Dosierung adäquat anzupassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Stoffregen. – Jetzt habe ich eine Frage an Herrn Hastedt. Haben Sie eine Nachfrage zur Diarrhö, oder haben Sie eine neue Frage? Dann würde ich nämlich Frau Teupen und Herrn Mayer vornehmen.

Herr Dr. Hastedt: Ich habe keine Rückfragen mehr, ich hätte vielleicht nur noch einen Kommentar zu Herrn Wörmann. Diese Besonderheit, dass man in der adjuvanten Situation Arzneistoffe einsetzt, die dann auch in der palliativen Situation wieder infrage kommen, das sehen wir in der Onkologie häufiger, dass Chemotherapien oder zunehmend auch Checkpoint-Inhibitoren adjuvant gegeben werden können und dann auch die Empfehlung für die palliative Therapiesituation sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt, für diesen Kommentar. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen und dann Herrn Mayer vom GKV-SV.

Frau Teupen: Wir hätten folgende Frage: Einige Stellungnehmer kritisierten, dass der Endpunkt Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie nicht dargestellt wurde. Vielleicht können die Experten aus Ihrer Perspektive sagen, wie wichtig dieser Endpunkt ist oder auch die Frage: Müssten er sich in der Überlebensqualität widerspiegeln, oder wie hängen die Sachen miteinander zusammen? Das ist kein einfaches Thema im G-BA. Da würde uns die Experteneinschätzung sehr helfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Wer möchte dazu? – Herr Professor Schmidt, bitte. – Sie müssen sich wieder entmuten, Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Meine Lernkurve ist diesbezüglich sehr flach, tut mir leid. – Das ist eine ganz wesentliche Frage, die man jetzt nicht ridiculisieren sollte. Letztendlich gehen wir schon davon aus, dass es für die Patienten ein Vorteil ist, möglichst lange keine Chemotherapie zu bekommen. Es gibt zwar orale Chemotherapien, es gibt auch Therapien, die eigentlich von der Handhabbarkeit und vom Nebenwirkungsprofil für die Patienten ganz günstig sind, aber man darf nicht vergessen, dass es auch viele andere Chemotherapien gibt, die dann einen obligaten Haarausfall, eine Al-

opezie, machen. Das ist für viele Patienten nachvollziehbarerweise ein gewisses Problem. Von daher wäre ich eigentlich auch dafür, die Zeit bis zur nachfolgenden Chemotherapie aufzuführen. Wenn Sie sich an unsere erste Stellungnahme und dieses Thema CDK-4/6-Inhibitoren erinnern – – Die begleitet uns schon seit einigen Jahren in der Diskussion. Das war in den ersten Jahren, als man noch keine Gesamtüberlebensdaten hatte, durchaus immer wieder ein Argument, das vorgebracht wurde, das allerdings, wenn ich mich recht erinnere, durchaus aus methodischen Gründen vonseiten des IQWiG bzw. des G-BA eher nicht überbewertet wurde.

Jetzt haben wir die Daten fürs Gesamtüberleben, und natürlich ist das Gesamtüberleben deutlich hochwertiger zu betrachten als die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie, die auch immer eine gewisse Individualität hat, bei welcher Art von Therapeut man ist. Da gibt es sicherlich Kolleginnen und Kollegen, die eher zu einer Chemotherapie tendieren oder wie in meinem konkreten Fall versuchen, die Patientinnen in solchen Situationen möglichst lange endokrin zu behandeln. Aber jetzt haben wir knallharte Daten für das verlängerte Gesamtüberleben, sodass sich diese Frage eigentlich nicht mehr übermäßig stellen sollte.

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

Herr Dr. Schymura (Lilly): Ich wollte nur kurz rückfragen, Frau Teupen, ob ich das richtig verstanden habe, dass wir die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie nicht dargestellt haben? Hatten Sie das eben gesagt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, Frau Teupen hat die Kliniker nach der Bedeutung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie aus ihrer Sicht gefragt; alte Diskussionsrunde, die der G-BA mehrfach in vorherigen Beschlüssen, wie es eben von Herrn Schmidt dargestellt worden ist, behandelt hat. Meiner Erinnerung nach haben wir die Frage, ob das relevant ist oder nicht, im Kern insoweit offengelassen, als wir in diesen Altbeschlüssen gesagt haben: Wir sehen hier auch unerwünschte Ereignisse. Wir sehen hier Nebenwirkungen, die in ihrem Grad, in ihrer Ausprägung vielleicht dem nahekommen, was auch eine Chemotherapie an Nebenwirkungen zeigen würde, und deshalb ist das immer so ein bisschen „eierig“ – in Anführungszeichen – in den Vorbeschlüssen behandelt worden, und das wollte Frau Teupen jetzt noch mal abfragen: Ist das ein eigenständiger Parameter? Herr Schmidt hat gesagt: für ihn ja, andere sehen das anders, weil es auch orale Darreichungsformen von Chemotherapeutika mit weniger gravierenden Nebenwirkungspotenzialen, also kein Haarausfall etc. pp. gibt. Er sagt aber, es gibt andere, die sehen das anders. Aber, um Herrn Schmidt wörtlich zu zitieren – ich sehe Sie, Frau Lüftner –: Es gibt jetzt knallharte Überlebensdaten, sagt Herr Schmidt, und deshalb ist die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie vielleicht hübsch und auch ganz nett, wenn man darüber diskutiert, aber sie ist jedenfalls im Wege der überholenden Kausalität aus seiner Sicht durch diese Überlebensdaten ein Stück weit in den Hintergrund gerückt. – Herr Schmidt, ich hoffe, ich habe Sie richtig wiedergegeben.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Absolut. Ich fühlte mich verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, siehste, es ist ja hübsch, wenn mich wenigstens einer versteht. Das ist nicht immer der Standard, weder hier noch zu Hause, aber gut. Wir arbeiten dran. Das war das, was er sagte. – Jetzt habe ich Frau Lüftner und dann gehen wir weiter.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde mich gerne noch ein wenig für die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie starkmachen, sowohl in diesem speziellen Fall wie auch für die Zukunft; denn wir

werden perspektivisch drei Linien von kombinierter endokriner Therapie für unsere Patientinnen haben, sodass die Zeit bis zur Chemotherapie notgedrungenerweise Gott sei Dank etwas länger werden wird. Selbstverständlich sind auch Chemotherapien managbar, aber die Art der Toxizität und vor allen Dingen die Bidiversibilität der Toxizität ist natürlich bei den Chemotherapien viel ausgeprägter. Ich kann nur immer wieder sagen: Polyneuropathie, Knochenmarksinsuffizienz – das sind Nebenwirkungen, die wir hier nicht haben. Diese genannten sind gegebenenfalls therapiekompromittierend für Nachfolgetherapien. Insofern bin ich ein heftiger Verfechter: Je später man eine Chemotherapie bekommt, desto besser.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Frau Teupen, ist damit Ihre Frage beantwortet?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich Herrn Mayer vom GKV-SV.

Herr Dr. Mayer: Ich wollte eigentlich etwas anderes sagen, aber noch einmal zum letzten Themenpunkt: Frau Lüftner, das haben Sie schon bei der ersten Anhörung gesagt. Leider hat Sie der G-BA ignoriert. Ich denke, es ist zu Recht intensiv diskutiert. Herr Wörmann hat an dieser Stelle das Stichwort PFS plus angebracht. Damals, vor Jahren, war es tatsächlich so, wie Herr Schmidt gesagt hat, dass nämlich die individuellen Gründe sowohl des Patienten als auch des Arztes, wann er mit der nächsten Chemotherapie beginnt, sehr individuell sind und im Rahmen einer Studie kaum abprüfbar ist, ob es möglicherweise an Nebenwirkungen der Vortherapie oder an sonstigen Gründen liegt, warum sich eine Patientin oder ein Arzt erst einmal für ein therapiefreies Intervall ausspricht oder möglicherweise doch direkt beginnt. Ich dachte, die Diskussion wäre schon erledigt, aber gut, dann werden wir das in den nächsten Anhörungen wieder intensiv diskutieren können.

Ich wollte mich eigentlich kurz noch einmal zu der Initialfrage vor Stunden melden, hätte ich fast gesagt, von Frau Müller und Frau Wieseler, die auf die unterschiedlichen Patientengruppen des G-BA angesprochen haben. Ich hätte mir eigentlich von den klinischen Stellungnehmern mehr gewünscht, inhaltlich diese unterschiedlichen Patienten zu differenzieren und Argumente pro oder kontra dieser Gruppen zu finden, als ein Powerproblem methodischer Natur anzusprechen, weil das, glaube ich, nicht ihre ureigene Disziplin ist. Ich würde mir sehr wünschen, wenn Sie diese Patienten inhaltlich ein wenig charakterisieren, die der G-BA auch vorgenommen hat, zu kritisieren, zu unterstützen oder zu widerlegen, dass die Gruppen nicht unterschiedliche Patienten adressieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das war jetzt die maximale Provokation. – Herr Hartkopf fängt an und dann machen wir die drei anderen danach.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): In der Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie haben wir dieses Problem adressiert. Wir haben nicht statistisch adressiert, sondern sind tatsächlich darauf eingegangen, ob diese Patientenkollektive auch klinisch und biologisch, möchte ich mal sagen, sehr unterschiedlich sind. Das habe ich eben schon einmal gesagt. Ich halte die Gruppen A1 und B1 aus klinischer Sicht für nicht sehr unterschiedlich, weil die Gruppe A1 kein klassisches Firstline-Kollektiv ist, sondern es handelt sich hierbei um Patientinnen – das haben Herr Schmidt bzw. Herr Wörmann gesagt –, die der Besonderheit des Mammakarzinoms Rechnung getragen haben. Die Gruppe A1, die hier als Firstline definiert ist, sind alles Patientinnen, die im Rahmen der endokrinen adjuvanten Therapie bzw. kurz nach Abschluss der adjuvanten endokrinen Therapie einen Progress hatten und deshalb biologisch und klinisch sehr ähnlich sind wie die B1-Gruppe und deshalb aus kli-

nischer Sicht das gleiche Therapieregime bekommen. Wir behandeln die gleichartig, wir betrachten die gleichartig. Deshalb sind beide korrekterweise gemeinsam in die Normalstudie eingeschlossen worden und sollten auch nicht getrennt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hartkopf. – Herr Schmidt, Sie hatten sich auch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Danke, Herr Mayer. Ich verspreche, dass ich während dieser Anhörung das Wort „Power“ nicht mehr in den Mund nehmen werde. Inhaltlich ist es natürlich ein Unterschied, Patienten in der Erstlinie versus in der Zweitlinie. Die meisten Studien sind so aufgebaut. Prämenopausale Patienten sind natürlich anders als postmenopausale Patienten. Das heißt wenn man die prämenopausalen Patienten endokrin behandelt, würden diese auf jeden Fall gewissermaßen künstlich durch ein GnRH-Analogum in die Postmenopause versetzt werden. Aber die spannende Frage ist: Warum hat man die Anmutung, dass es möglicherweise bei diesen Subgruppen überhaupt Unterschiede geben sollte? Da muss man sich eigentlich immer in der Wissenschaft fragen: Habe ich denn eine Hypothese, bevor ich die ganzen statistischen Tests darüberrollen lasse, eine Hypothese, warum eine prämenopausale Patientin auf Abemaciclib besser oder schlechter ansprechen sollte, wenn sie in der Erstlinie ist, als eine postmenopausale Patientin in der Zweitlinie. Ich persönlich lasse mich gerne von anderer Stimme verbessern, aber ich sehe derzeit zumindest noch keine Hypothese, die tragfähig wäre, in diese Subgruppen zu gehen, warum es nachvollziehbar ist, dass es einen Unterschied geben sollte. Deshalb denke ich: Ich bleibe dabei, ohne das Wort „Power“ zu wiederholen. Es ist, glaube ich, in diesen kleinen Subgruppen eher Kaffeesatzleserei. – Vielen Dank.

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

Herr Dr. Hastedt: Ich finde, die Diskussion zu den Patientengruppen läuft im Moment ein wenig studienzentriert. Es ist so, dass generell in der Patientengruppe A1 anders, als Sie das jetzt sagten, Herr Hartkopf – – Ich glaube, Sie hatten sich auf die Studie bezogen. Generell sind da auch Patientinnen drin, die im metastasierten Stadium diagnostiziert wurden. Generell glaube ich, kann man auch nicht abstreiten – das hat Herr Schmidt schon gesagt, dass man grundsätzlich davon ausgehen muss, dass eine Patientin, die sich in der zweiten Therapielinie befindet, kürzer zu leben hat als eine Patientin, die sich in der ersten Linie befindet. Mir ist die Frage noch nicht ausreichend beantwortet, warum die Zulassungsbehörde bei sehr vielen Arzneimitteln zum Mammakarzinom ganz klar in eine Erst- und Zweitlinie differenziert. Das ist eigentlich das übliche Vorgehen. Die S3-Leitlinie differenziert im Prinzip auch danach.

Ich finde es ungünstig, immer zu argumentieren, dass diese Patientengruppen so klein wären. Die Patientengruppen sind relativ klein, wenn man diese Studie in die Patientengruppen aufteilt, die der G-BA basierend auf Zulassung und Leitlinie hier definiert hat. Aber wenn man sich die Zielpopulation in diesen Patientengruppen anschaut, haben wir kaum irgendwann in der Onkologie einmal so große Patientengruppen, wie hier beim Mamma-Ca. Unserer Ansicht nach wäre es der Erkrankung und der Relevanz dieser Erkrankung schon angemessen, wenn man in diesen Patientengruppen entsprechend differenzierte Daten vorlegen würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Jetzt habe ich als Erstes Herrn Hartkopf, dann Herrn Wörmann.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS): Die Zulassungsbehörde sagt nicht erste oder zweite Linie, sondern sie sagt nach endokriner Vortherapie. Genau das wurde hier gemacht. Ich weiß jetzt auch nicht, wo-

her der – – Wir reden doch gerade über Abemaciclib, und deshalb halte ich es für wichtig, sich darüber zu unterhalten, was tatsächlich die A1-Gruppe ist, die in dieser Studie betrachtet wurde. Die A1-Gruppe – und da muss ich widersprechen – waren keine Patientinnen mit de-novo metastasiertem Mammakarzinom, sondern Patientinnen, die nach endokriner Vortherapie oder unter endokriner Vortherapie progredient waren, und diese endokrine Vortherapie konnte im adjuvanten Setting oder im metastasierten Setting beginnen. Das macht für mich klinisch und biologisch Sinn. So sieht das auch die Zulassungsbehörde. Die sagt nicht, das müssen Patienten in der ersten oder zweiten Therapielinie sein, sondern sie bezieht sich auch auf die endokrine Vortherapie.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kein weiterer Kommentar, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, danke. – Sonstige Ergänzungen dazu? – Herr Hastedt.

Herr Dr. Hastedt: Herr Hartkopf, Sie haben jetzt für die A1 wieder von der Studie aus gesprochen. Aber die Patientengruppe A1 sind postmenopausale Frauen mit initialer endokriner Therapie. Das sind auch diejenigen, die im metastasierten Stadium erst diagnostiziert wurden, die fallen als Zielpopulation auch in diese Patientengruppe hinein. Darauf hatte ich abgezielt. Es ist generell ein Problem, dass selbst diese Patientengruppen, die der G-BA hier aufgemacht hat, immer noch relativ heterogen sind. Wie gesagt, diese Patientengruppen sind verglichen mit anderen onkologischen Anwendungsgebieten insgesamt eigentlich relativ groß.

Vielleicht noch zum Anwendungsgebiet und zur Zulassung von Abemaciclib: Sie haben Recht, das ist von der Zulassungsbehörde etwas nebulös formuliert, was die Therapielinie angeht. Dennoch bezieht sich die Zulassungsbehörde auch auf das metastasierte Stadium bei der initialen endokrinen Therapie. Nach einer endokrinen Therapie – und wir haben auch noch die ganzen Zulassungen der endokrinen Therapien drumherum – ist es der Regelfall, dass die Zulassungsbehörde in den Zulassungen sehr explizit auf Erstlinie, Zweitlinie etc. abstellt. Also, es ist nicht so, dass es im Anwendungsgebiet Mamma-Ca, was die endokrinen Therapien angeht, völlig abwegig wäre, hier nach Therapielinien zu unterscheiden. Das macht die Zulassungsbehörde schon regelhaft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Jetzt habe ich Herrn Schmidt. Herr Schmidt, bitte dran denken, „Power“ nicht mehr erwähnen.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Wird gemacht. – Zur letzten Frage. Es ist absolut richtig, Erst- und Zweitlinie spielt auch in anderen Studien eine Rolle. Aber da ist es eher die Frage: Wie ist die Studie gelaufen? Die allermeisten Studien, die ich mit nicht endokrinologischen oder endokrinen Medikamenten überblicke, sind schon an die Linie gekoppelt, was klar definiert ist: In die Studie dürfen nur Erstlinienpatienten hinein. Dann ist es natürlich klar, dass die Zulassungsbehörde sagt: Okay, hier sind nur Erstlinienpatienten behandelt worden, wir können die Zulassung also nur für die Erstlinie oder umgekehrt für die Zweitlinie, wenn andere Patienten in der Studie behandelt worden sind, erteilen.

Ich wollte allerdings zu dem initialen Ansatz von Ihnen noch mal den Punkt machen. Haben Sie denn eine Erklärung, eine Hypothese, warum die prämenopausale Patientin der ersten Linie jetzt auf Abemaciclib in diesem konkreten Fall anders ansprechen sollte als die postmenopausale Patientin in der zweiten Linie? Ich muss ganz ehrlich sagen: Ich sehe nirgendwo eine Hypothese, auch wenn zuge-

geben die Hazard Ratios durchaus etwas unterschiedlich sein könnten. Die Hypothese sollte immer das Erste sein, das man sich überlegt, bevor man in Subgruppen geht. – Vielen Dank.

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

Herr Dr. Hastedt: Es geht nicht nur um prä- und postmenopausal, sondern auch um die Therapielinie. Aber jetzt haben Sie die Prä- und Postmenopausalen angesprochen. Auch da gibt es klar differenzierte Zulassungen. Wir haben unterschiedliche Arzneimittel zur Auswahl, die als Standardtherapien in der zVT eingesetzt werden können, und die Leitlinie differenziert auch bei den therapeutischen Empfehlungen, was prä- und postmenopausal angeht. Diese Patientengruppen, die wir schon in zig -Ciclib-Beschlüssen hatten, hat sich der G-BA nicht ausgedacht, sondern das ist letztendlich fußend auf den Leitlinien und auf den Zulassungen der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich lausche ganz interessiert diesem akademischen Gespräch. Das ist hoch inspirierend. Ich darf nur vonseiten der Kliniker sagen: Wenngleich wir hier sozusagen bevorzugt die Zweitlinie andiskutieren, wird das im Alltag und im Leben in der Firstlinie entschieden werden. Das heißt, was wir hier besprechen, ist hochinteressant, aber die überwiegende Mehrzahl – ich sage jetzt mal: über 90 Prozent aller Patientinnen – wird das sowieso in der Firstline bekommen. Das heißt, unser Gespräch ist hochakademisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das nehmen wir so einfach zur Kenntnis. – Herr Schymura, und dann würde ich Schluss machen wollen.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Ich versuche, es kurz zu machen. Ich wollte das von Herrn Hastedt nicht unwidersprochen stehen lassen. Sie haben gesagt, wir sollen uns nicht auf die Studie kaprizieren, sondern in den größeren Kontext schauen, sagen aber gleichzeitig, dass wir hier sehr heterogene Effekte vorliegen haben. Dazu möchte ich ganz entschieden sagen: Das sind keine heterogenen Effekte. Wir haben in der Gesamtpopulation über 20 Subgruppenanalysen durchgeführt. Wir haben das auf Subpopulationsebene gemacht. Wir sehen keine relevanten Interaktionen. Das heißt, der Effekt von Abemaciclib ist wirksam, unabhängig von der Population, in die wir hineinschauen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schymura. – Herr Hastedt noch mal und dann: Feierabend.

Herr Dr. Hastedt: Ich will nicht lange auf das eingehen, was vom pU gesagt wurde. Nur vielleicht: Subgruppenanalysen und die Untersuchung auf Effektmodifikation sind natürlich auch von der Power abhängig, über die Sie jetzt mehrfach gesprochen haben.

Ich hatte noch eine andere Frage, eine Bitte an den pU; und zwar möchte ich Sie bitten, uns zu erläutern, warum Sie uns letztlich einen unvollständigen Studienpool eingereicht haben und was aus Ihrer Sicht das Problem mit der MONARCH-plus-Studie ist, die Sie uns nicht aufbereitet haben. Ich werde aus Ihrer schriftlichen Stellungnahme nicht ganz schlau. Ich habe einmal nachgeschaut. Das IQWiG hatte schon in der Nutzenbewertung zur Erstbewertung auf die Relevanz dieser Studie hingewiesen. Damals lag nur noch kein Datenschnitt vor. Also eine große Überraschung dürfte es nicht sein, dass das IQWiG diese Studie als relevant eingestuft hat. Können Sie bitte sagen, warum Sie uns die nicht vorgelegt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Shekarriz.

Frau Dr. Shekarriz (Lilly): Wir haben die MONARCH-2-Studie vorgelegt, weil wir hier einen finalen Datenschnitt haben. Die Befristung vom G-BA bezog sich explizit auf die MONARCH-2-Studie. Da zu diesem Zeitpunkt noch keine reifen OS-Daten existierten, haben wir die jetzt mit dem Dossier eingereicht. Sie bietet aus unserer Sicht derzeit die stärkste, die aussagekräftigste Evidenz, weil es finale Daten sind, aber auch, weil die Patientenpopulationen am meisten auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Die MONARCH-plus-Studie wurde speziell für die chinesische Zulassung konzipiert. Es handelt sich dabei um Interimsdaten, die derzeit vorliegen, und aus dem Grund haben wir dann die MONARCH 2 eingereicht.

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

Frau Dr. Müller: Ich mache es ganz kurz. Ich habe eine Frage an den pU. Das IQWiG hat kritisiert, dass für die lang diskutierten Neutropenien und Diarrhöen keine Time-to-Event-Analysen vorgelegt wurden. Die Raten wurden ergänzend dargestellt, eigentlich für beide deutliche Nachteile. Ich habe in Ihrer Stellungnahme auf Seite 7/8 nicht nachvollziehen können, welche Folgerung Sie daraus ziehen. Sie haben das zwar adressiert. Können Sie etwas dazu sagen, wie Sie den Stellenwert von Time-to-Event-Analysen im Unterschied zu Rates hier sehen. Weil wir diese Endpunkte ausführlich diskutiert haben, wäre es wichtig, dass wir Time-to-Event-Analysen hätten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Schymura und dann Frau Wieseler noch mal.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Wir haben uns bei dem Safety-Vorgehen konsistent an unsere Ersteinreichung gehalten. Das heißt, wir haben für alle aggregierten Daten Time-to-Event-Analysen vorgelegt; das sind die UE, die SUE, die CTCAE Grad > 3 sowie Therapieabbruch komplett oder einer Medikation. Wir denken, die Safety-sachen sind so vollständig dargestellt. Zusätzlich haben wir die Inzidenzraten der häufigsten UE und der anderen UE dargestellt. Da haben wir bereits die neuen Schwellen des IQWiG vorweggenommen, sind bei den SUE mit einer Grenze von 2 Prozent sogar unter der vom IQWiG geforderten von 5 Prozent. Das heißt, diese Daten sind alle transparent vorhanden. Wir wissen, dass die Diarrhöen frühzeitig auftreten und transient sind. Aus unserer Sicht ergibt sich hier kein weiterer Erkenntnisgewinn. Der Zusatznutzen aus den Safetyendpunkten ist bereits in den aggregierten Daten saldiert.

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

Frau Dr. Wieseler: Ich würde das gern zur Vollständigkeit zusammenfassen. Es ist richtig, dass Sie, obwohl wir die Notwendigkeit, die MONARCH plus zu zeigen, beschrieben haben, dazu keine Daten nachgereicht haben. Es ist auch so, dass Sie generell keine Time-to-Event-Analysen für die spezifischen UE nachgereicht haben, obwohl wir das als notwendig beschrieben haben. Wir haben vermutlich eine unterschiedliche Behandlungsdauer. Wir entnehmen das der unterschiedlichen Zahl der Zyklen, über die wir eine Information haben. Auch die Information zur Behandlungsdauer, haben Sie in Ihren Stellungnahmen nicht nachgereicht. Ich halte auch insbesondere das Fehlen der Time-to-Event-Daten für die spezifischen UE in dieser Situation, in der wir uns in dieser Form mit den UE beschäftigen müssen, doch für einen Mangel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schymura, bitte schön.

Herr Dr. Schymura (Lilly): Ich bleibe dabei, was wir gesagt haben: Wir haben die Time-to-Event-Analysen für die aggregierten UE dargestellt. Wir haben uns an die Vorlagen der damals noch gel-

tenden Verfahrensordnung gehalten. Wir dürfen nicht vergessen, dass bei einer Vielzahl der SUE und auch der CTCAE Grad > 3 sehr geringe Ereignisraten vorliegen. Das heißt, die Time-to-Event-Analysen und die Kaplan-Meier-Kurven wären sehr schwierig zu interpretieren, oder es würde kein weiterer Erkenntnisgewinn vorliegen. Wir haben die Daten zu den Diarrhöen und Neutropenien klar dargestellt, auf UE, schwere UE und SUE-Ebene, und aus unserer Sicht ist das Nebenwirkungsprofil somit klar dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Stellungnahme. – Ich habe jetzt keine weitere Wortmeldung mehr. Dann nehme ich an, Frau Kretschmer, Sie machen den Kehraus und die Zusammenfassung aus Ihrer Sicht.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich fasse kurz zusammen, wie wir heute diskutiert haben. Ich glaube, es ist deutlich geworden, dass die jetzt finalen Daten, und das haben die Kliniker in breiter Unterstützung bestätigt, die OS-Daten sehr überzeugend sind. Die Erwartung war schon auf Basis der Ersteinreichung so. Jetzt haben wir es wirklich schriftlich: Sieben bis 14 Monate ist das, was wir hier sehen. Die 14 Monate sind bei den CDK-4/6-Inhibitoren bisher unerreicht. Ganz wichtig: Wenn wir das in diesen Teilpopulationen sehen, sprich: die Effekte dreigeteilt sehen, wir sehen es auch ungeteilt, wenn wir die Gesamtpopulation hinzuziehen. Da sind es 9,4 Monate für die Gesamtgruppe. Da kann man jetzt noch mal kleiner gehen, wenn man die Postmenopausalen anschaut. Auch da ein deutlicher Zugewinn, nahe an die zehn Monate – die genauen Zahlen suchen meine Kollegen gerade –, also sehr konsistente Überlebensdaten.

Wir haben sehr lange darüber diskutiert, was das Slicing mit der Studie macht. Ich nehme das Wort „Power“ nur einmal in den Mund. Die Power wird dadurch ein wenig kompromittiert, nichtsdestotrotz immer wieder zu sagen, die Effektschätzer liegen alle auf der gleichen Seite. Die Heterogenität, die wir viel diskutiert haben, existiert nach unserer Ansicht nicht. Die Konfidenzintervalle sind überlappend. Für uns ist das nicht weiter überraschend, aber für uns stellt sich das sehr, sehr konsistent dar. Was wichtig ist: Es geht hier um Patientinnen, die aufgrund der guten Behandlung, die wir bereits in Deutschland haben, glücklicherweise noch eine lange Zeit zum Überleben haben. Aber die Patientinnen werden nicht mehr gesund. Wir sind im palliativen Setting. Das heißt, wir sollten alles dafür tun, dass die Patientinnen diese Zeit sehr gut und sehr lange verbringen können.

Dann komme ich zu dem zweiten Punkt, den wir diskutiert haben oder vielleicht nicht in dem Ausmaß diskutiert haben, was gerechtfertigt ist, die Symptomaten, über die wir hier reden: Wir haben zahlreiche Aspekte. Schlaflosigkeit ist durch Abemaciclib reduziert. Die Beschwerden im Arm-Brust-Bereich sind reduziert. Wir haben Erbrechen und Verstopfung, was bei den Patientinnen in der Studie nicht mehr so deutlich aufgetreten ist wie unter Fulvestrant. In Summe kommen weitere Aspekte hinzu. Auch die leider nur kurz angedeutete Lebensqualität bei diesen Patientinnen ist im Vergleich zu Fulvestrant besser. Ich glaube, das ist das Wichtige, worauf man abzielen muss. Das Sahnehäubchen darauf ist, dass die wirklich sehr überzeugenden Daten zur Lebensqualität den Unterschied zu dem machen, was bisher in der Therapie vor den CDK-4/6 und im speziellen logischerweise Abemaciclib vorhanden war. Deshalb sehen wir den beträchtlichen Zusatznutzen, auch wenn wir die unerwünschten Ereignisse daneben halten; auch darüber wurde diskutiert. Wenn wir die daneben halten, überwiegen deutlich die positiven Effekte, die wir zahlreich diskutiert haben. Deshalb unsere Einschätzung und der gerechtfertigte Anspruch auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für alle Patientinnen, über die wir heute diskutiert haben, geteilt oder ungeteilt, das Ergebnis ist eindeutig. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, für diese Einschätzung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers. Danke an alle, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was heute diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einfließen lassen und eine entsprechende Entscheidung treffen. Danke schön. Damit beende ich diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 11:24 Uhr