

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Abemaciclib (D-754)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 12. April 2022
von 12:00 Uhr bis 13:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Herr Görgen

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Langer

Herr Dr. Stoffregen

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO):**

Herr Prof. Tesch

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Güldner

Herr Seifert

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

Frau Kauffmann

Frau Keller

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

Frau Dr. Luig

Frau Dr. Missbach

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

Frau Gau

Frau Dr. Pfitzer

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

Frau Dr. Herrmann

Frau Dr. Hofstetter

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im §-35-a-Verfahren, Neubewertung nach Fristablauf: Abemaciclib, Mammakarzinom. Wir haben Stellungnahmen zur Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar dieses Jahres, von Lilly Deutschland GmbH, von MSD Sharp & Dohme, von Pfizer Pharma GmbH, von Roche Pharma AG, von Sanofi-Aventis, von Stemline Therapeutics Switzerland GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen. Für Lilly sind zugeschaltet Frau Professor Kretschmer, Herr Dr. Stoffregen, Herr Dr. Langer und Herr Görgen, außerdem Herr Professor Wörmann und Herr Professor Tesch von der DGHO, für Sanofi Herr Güldner und Herr Seifert, Frau Kauffmann und Frau Keller für Pfizer, Frau Dr. Missbach und Frau Dr. Luig für Roche, Frau Gau und Frau Dr. Pfitzer für MSD, Frau Dr. Herrmann und Frau Dr. Hofstetter für Stemline und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Erkennbar nicht.

Dann schlage ich vor, dass Frau Kretschmer zunächst einführt, und anschließend werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Frau Professor Kretschmer, Sie haben das Wort. Ich vermute, Sie machen das für den pharmazeutischen Unternehmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sie haben richtig vermutet, Herr Hecken. – Guten Morgen zusammen, meine Damen und Herren! Herr Vorsitzender! Wir sind heute mit einer Wiederbewertung zu Abemaciclib bei Ihnen, und zwar zum fortgeschrittenen metastasierten Brustkrebs. Die Kollegen – weil es eine Wiedereinreichung ist, kennen sie die meisten der Kollegen auch schon –, die bei mir im Raum sind, stellen sich einfach einmal vor, damit Sie ein Gesicht, Funktion und Namen noch zusammenbringen können.

Herr Görgen (Lilly): Schönen Tag zusammen! Christoph Görgen mein Name; ich bin verantwortlich für das vorliegende Dossier.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Schönen guten Tag, Clemens Stoffregen hier. Ich arbeite als Arzt in der klinischen Forschung und bin zuständig für die Weiterentwicklung von Abemaciclib beim Brustkrebs.

Herr Dr. Langer (Lilly): Guten Tag! Mein Name ist Frank Langer; ich leite für Lilly die Statistik in Europa.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Und bekanntermaßen: Beate Kretschmer ist mein Name; ich leite die Abteilung Market Access.

Wie erwähnt, sind wir mit einer Wiederbewertung hier. Diese beruhte auf einer Befristung bei der letzten Bewertung im Jahre 2020, bei der wir mit der MONARCH-2-Studie bei Ihnen waren, genauso beim fortgeschrittenen metastasierten Brustkrebs, Abemaciclib plus Fulvestrant vs. Fulvestrant. Damals haben wir einen Zusatznutzen bei den postmenopausalen Patientinnen der Zweitlinie erhalten.

Die Befristung, um die es heute geht, war erfolgt, weil wir Daten einer weiteren chinesischen Studie haben, der MONARCH-plus-Studie, die ein sehr vergleichbares Studiendesign aufweist. Die Daten sollten wir vorlegen, eben weil sie ein vergleichbares Studiendesign hat, aber auch, um Unsicherheiten auszuräumen, die in der Bewertung auf Ihrer Seite bei den postmenopausalen Firstline-Patientinnen entstanden waren. Im Falle einer Eignung sollten wir auch eine Metaanalyse aus der MONARCH 2 und der MONARCH plus vorlegen, wenn dies geeignet war; und all diesen Anforderungen sind wir vollumfänglich nachgekommen und, wie gesagt, heute bei Ihnen.

Bevor wir in die Einzelheiten der Bewertung einsteigen, möchte ich Ihnen noch vorstellen, was denn eigentlich diese Erkrankung ausmacht, was es für die Patientinnen bedeutet und was Abemaciclib in diesem Zusammenhang leisten kann. Patientinnen mit fortgeschrittenem metastasiertem Brustkrebs sind im Schnitt 60 Jahre alt; leider werden sie nicht mehr gesund. Das heißt, es muss das Ziel sein, den Patientinnen ein möglichst langes Überleben bei einer vergleichsweise guten Lebensqualität zu ermöglichen, damit sie auch im Leben noch Dinge erreichen können, mit ihren Kindern, mit ihren Enkelkindern umgehen können, mit Freunden Interaktionen haben können, soziale Teilhabe, in den Urlaub fahren können und das auch als sehr positiv wahrnehmen. Ein bisschen Normalität wäre hier für die Patientinnen sicherlich das wichtigste Ziel.

Die Bewertung im Jahre 2020 hat bereits gezeigt, dass die Patientinnen im Gesamtüberleben deutlich profitieren. Sowohl in der Erstlinie als auch in der Zweitlinie konnten wir das Gesamtüberleben deutlich steigern: In der Erstlinie waren es sieben Monate, in der Zweitlinie 14 Monate, unseres Erachtens schon sehr bedeutsame Zahlen. Dies ist in einem guten Gesundheitszustand und bei einer guten, verbesserten Lebensqualität erreichbar.

Die Zeit bis zur Chemotherapie konnten wir ebenfalls verlängern, und zwar um elf Monate. Wenn man weiß, dass Chemotherapie häufig mit sehr deutlicher Toxizität verbunden ist, ist auch dies ein guter Vorteil, den wir für die Patientinnen hier mit Abemaciclib leisten können. Ebenfalls gesteigert ist die Zeit bis zum erneuten Tumorwachstum, was immer Sorgen auslöst, was immer einen Therapiewechsel bedingt; auch da konnten wir die Zeit mit Abemaciclib in Kombination mit Fulvestrant vs. Fulvestrant verlängern. Der Umfang der und der Umgang mit den unerwünschten Ereignissen sind bekannt. Die Behandlung und das Management der Diarrhö erfolgt routiniert, ist mittlerweile in den Leitlinien für jedermann dargelegt und kann damit auch gut behandelt werden.

Die geringen Therapieabbruchraten – wir haben mittlerweile vier Jahren Erfahrung mit Abemaciclib in der alltäglichen Anwendung – zeigen uns, dass die positiven Aspekte, von denen ich gerade berichtet habe, bei Weitem das kompensieren, was die unerwünschten Ereignisse auf der anderen Seite für die Patientinnen bedeuten. Die Patientinnen nehmen diese Abemaciclib-Therapie sehr gut an; die Abbrüche sind sehr selten, auch im Therapiealltag.

Die heute zur Diskussion stehende Bewertung umfasst die Daten der MONARCH-2-Studie, der MONARCH-plus-Studie und der Metaanalyse dazu, jeweils aufgeteilt, wie von Ihnen gefordert, in den Menopausenstatus, eben postmenopausal, und einmal First Line und einmal Second Line. Tatsächlich neu sind allerdings nur die Daten der MONARCH-plus-Studie und die Metaanalyse. Die Daten der MONARCH-2-Studie waren bereits zum Zeitpunkt der letzten Bewertung im Jahre 2020 final, sodass da keine neuen Daten hinzugekommen sind. Die Daten sind identisch zu dem, was wir in 2020 vorgelegt haben.

Die MONARCH-2-Studie und die MONARCH-plus-Studie sind methodisch hochwertige Studien und sorgfältig durchgeführt. Deshalb nehmen wir die Kritik zum Beobachtungszeitpunkt und -zeitraum zwar wahr und zur Kenntnis, weisen aber darauf hin – auch wie beim letzten Mal schon –, dass die Studien eben den Guidelines entsprechen, die die FDA, die EMA und auch die chinesischen Behörden uns auferlegt haben. Die Studien sind und waren State of the Art. Was besonders wichtig ist: Sie eignen sich, um nachzuweisen, was denn eigentlich die Behandlung mit Abemaciclib und Fulvestrant für die Patientinnen in Bezug auf die Lebensqualität und auf die Symptomatik bedeutet.

Wenn man zu Beobachtungszeiten in die Literatur guckt, so findet man auch dort den Hinweis darauf, dass längere Nachbeobachtungszeiten nicht unbedingt als optimal angesehen werden, sondern eher als problematisch. Außerdem sind wir der Meinung, dass wir eine bessere Aussage zur Wirksamkeit unter Abemaciclib dadurch auch nicht erreichen würden; denn die Patientinnen sind ja dann schon in einer anderen Behandlung. Letztlich handelt es sich auch um ein generelles Phänomen in der Onkologie und betrifft nicht nur die Bewertung für Abemaciclib.

Vor dem Hintergrund, dass hier die Wirksamkeit von Abemaciclib zur Diskussion steht und die Studien hochwertig aufgesetzt und durchgeführt wurden, ist die Vielzahl der signifikanten und patientenrelevanten Endpunkte, bezogen auf die Symptomatik und die Lebensqualität, absolut zu berücksichtigen, so wie Sie es auch schon in der vorhergehenden Bewertung getan haben. Insgesamt ist es eine sehr überzeugende Wirksamkeit bei der Lebensqualität und bei der Symptomatik, die wir hier mit Abemaciclib gerade auch unter den Endpunkten zeigen. Auf Einzelheiten komme ich gleich noch zurück.

Die zusätzlichen Daten aus der MONARCH-plus-Studie und der Metaanalyse verstärken die bereits gezeigte sehr gute Wirksamkeit von Abemaciclib im Vergleich zu Fulvestrant. Für postmenopausale Patientinnen in der Erstlinie, die a1-Gruppe, die heute zur Diskussion steht, werden die Ergebnisse durch die Metaanalyse zum Gesamtüberleben, zu Symptomatik und Lebensqualität robuster. Die Patientinnen leben im Median jetzt mindestens sieben Monate länger. Auch ist die Hazard Ratio beim Gesamtüberleben nun sehr vergleichbar zu der Gesamtpopulation, was die Robustheit der Effekte im Gesamtüberleben bei den postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinie untermauert.

Die neuen Auswertungen zu Symptomatik und Lebensqualität zeigen signifikante Vorteile, die wir schon von der MONARCH-2-Studie kennen. Im Einzelnen berichten Patientinnen der postmenopausalen Erstlinie von weniger Schmerzen; sie haben weniger Übelkeit und Erbrechen, weniger Verstopfung und weniger Beschwerden im Arm-Brust-Bereich. Das Wohlbefinden insgesamt und im Besonderen die soziale Teilhabe werden von den Patientinnen unter Abemaciclib als besser empfunden. Bei den unerwünschten Ereignissen haben wir keine neuen Signale gesehen.

In Summe sehen wir für die postmenopausalen Patientinnen in der Erstlinie aufgrund der nun ergänzend vorliegenden Daten der MONARCH plus und der Metaanalyse einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. Die Unsicherheit aus der Bewertung von 2020 in dieser Patientenpopulation sollte mit den neuen Auswertungen nun ausgeräumt sein. Auch wurde in einer ähnlichen Konstellation bei einem anderen CDK4/6-Inhibitor ein Zusatznutzen anerkannt. Auch dort war die Hazard Ratio in der Teilpopulation oder Gesamtpopulation beim Gesamtüberleben ebenso nahezu identisch, ohne dass eine Signifikanz in der Teilpopulation bestand.

Kommen wir nun zu der zweiten Gruppe, zu der Gruppe b1, den postmenopausalen Patientinnen der Zweitlinie. Durch die zusätzlichen Daten aus der MONARCH plus und der Metaanalyse wird auch hier die bereits gezeigte sehr gute Wirksamkeit von Abemaciclib im Vergleich zu Fulvestrant robuster. Die Patientinnen leben im Median auch hier jetzt mindestens 14 Monate länger.

Die Auswertungen zur Symptomatik und zur Lebensqualität bestätigen die signifikanten Vorteile, die wir schon aus der MONARCH-plus-Studie kennen. Hier haben wir weniger Fatigue, weniger Schmerzen, weniger Übelkeit und Erbrechen. Die Patientinnen berichten von einem verbesserten Gesundheitsstatus und haben ein besseres emotionales und körperliches Wohlbefinden. Auch hier zeigen sich keine weiteren Signale bei den unerwünschten Ereignissen.

Aufgrund der robusten und deutlichen Effekte in dieser Zweitlinienpopulation ist eine Aufteilung in viszerale und nicht viszerale Metastasen für uns unverständlich und nicht nachvollziehbar; denn wenn wir genauer hinschauen, fällt auf, dass die Aufteilung aufgrund eines einzelnen signifikanten p-Wertes entstanden ist. Alle anderen 28 Interaktionstests zwischen den Behandlungen und der Art der Erkrankung in diesem Endpunkt ergaben keine Signale. Das spricht eher für einen Zufallsbefund als für ein robustes Signal. Daraus im Vergleich zu der letzten Bewertung nun ein confirmatorisches Ergebnis abzuleiten, ist für uns nicht nachvollziehbar.

In Summe werden die Ergebnisse der postmenopausalen Patientinnen in der Zweitlinie und auch durch die ergänzend vorliegenden Daten der MONARCH plus und der Metaanalyse bestätigt und rechtfertigen weiterhin einen beträchtlichen Zusatznutzen, und zwar in der Gesamtpopulation a2, bei den Zweitlinienpatientinnen.

Fasse ich die Ergebnisse der erneuten Bewertung heute zusammen, die auf Basis der MONARCH 2, der MONARCH plus und der Metaanalyse nun vorliegen, so konnten wir eine überzeugende Überlegenheit von Abemaciclib sowohl für First-Line- als auch für Second-Line-Patientinnen zeigen. Alle Patientinnen profitieren von einem deutlich längeren Überleben und weniger patientenrelevanten Symptomen, von einer erst viel später notwendig werdenden Chemotherapie, erst viel später einsetzendem Tumorwachstum, und das bei einer besseren und stabileren Lebensqualität. Die Effekte wiegen bei Weitem die unerwünschten Ereignisse, die gut behandelbar sind, auf und rechtfertigen einen beträchtlichen Zusatznutzen für die postmenopausalen Patientinnen sowohl in der Erst- als auch in der Zweitlinie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. Ich will mit der Patientengruppe b1 beginnen und auch bezogen auf diese die erste Frage an Herrn Wörmann und Herrn Tesch richten.

Sie haben ja zu Recht darauf hingewiesen, dass das IQWiG hier eine Subgruppenbildung vorgenommen hat und dabei zu diametral unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen gekommen ist: Bei den viszeral metastasierten Patientinnen wird ein beträchtlicher Zusatznutzen gesehen, bei Patientinnen ohne viszerale Metastasen ein geringerer Nutzen. Sie haben sich als DGHO in Ihrer schriftlichen Stellungnahme auch sehr kritisch mit dieser Subgruppenbildung und überhaupt mit der Effektmodifikation auseinandergesetzt.

Vielleicht können Sie uns hier noch einmal vortragen, wie Ihre Sichtweise dazu ist. Frau Kretschmer hat gerade gesagt, das könne im Prinzip nur Zufall sein, aber es gebe keine medizinische Rationale für diese Unterschiedlichkeit. Das ist eine ganz wichtige Frage für diese Patientengruppe, und deshalb würde ich gern damit beginnen. Ich weiß nicht, wer anfangen möchte, Herr Tesch oder Herr Wörmann? – Dann Herr Wörmann; Sie haben die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir wiederholen jetzt ein bisschen Formulierungen, die schon in früheren Anhörungen verwendet worden sind; aber da es eine neue Anhörung ist, müssen Sie sich das noch mal anhören.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Unsere Grundüberlegung ist: Viszerale und nicht viszerale Metastasierung ist zu Beginn einer Metastasierung vielleicht ein Unterschied, hat vielleicht biologische Unterschiede, ist aber vor allem eine Frage des Zeitpunktes des Erfassens und des Einschlusses von Patientinnen in diese Studien. Wir gehen leider davon aus, dass eine Patientin mit einer initialen Metastasierung – zum Beispiel lymphogen, dann ossär – nach ausreichend langer Lebenszeit leider dann auch in ein Stadium von falscher viszeraler Metastasierung hineinkommt, sodass das weniger ein biologischer Unterschied ist als eher eine Frage des Zeitpunktes. Dazu passt, dass wir in den anderen Studien mit denselben Substanzen, mit CDK4/6-Inhibitoren, diese Unterschiede so nicht wahrgenommen haben.

Ich kann vielleicht noch ergänzen: Wir haben bei anderen Mammakarzinomen in den letzten Jahren gesehen, dass zunehmend Patientinnen mit Hirnmetastasen auftauchen. Da denken wir auch nicht, dass sich die Krankheit geändert hat, sondern dass die Frauen länger leben, sodass sie leider dann auch so ein Stadium der Erkrankung mit Hirnmetastasen erleben, was wir früher ganz selten gesehen haben, sodass unsere Zusammenfassung hier war: Wir können das glücklicherweise nicht als grundsätzliches Phänomen feststellen. Wenn es so wäre, dann würden wir es wahrscheinlich für alle CDK4/6-Inhibitoren gesehen haben. Deswegen glauben wir auch eher, dass es sich hier um ein Phänomen der Auswertung handelt; denn wenn man viele Subgruppen macht, dann ist auch mal irgendeine mit einem positiven Ergebnis da. Wir haben früher schon mal ein Paper gemacht – ich glaube, 2016 –, relativ ausführlich, in dem

wir uns zu Subgruppen geäußert haben. Da haben wir neben den Effekten vor allem die biologische Rationale oder die klinische Rationale gesehen, und die fehlt uns hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Tesch, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ja. Ich denke, es ist unbestritten, dass die CDK4/6-Inhibitoren in der Kombination mit antiendokriner Behandlung einen ganz wesentlichen neuen Standard gesetzt haben. Die Studienlage für solche neue Substanzen ist sehr umfassend: Alle haben Phase-III-Daten vorgelegt, alle haben primäre Endpunkte und sekundäre Endpunkte erreicht, das Overall Survival wurde in vielen Fällen auch statistisch signifikant – manchmal Borderline – verbessert.

Wenn es um die Subgruppen geht, spielt es biologisch natürlich eine Rolle, ob Patienten Knochenmetastasen, Lymphknotenmetastasen, Leber- und Lungenmetastasen haben. Aber für jede einzelne Subgruppe macht es meines Erachtens keinen Sinn, Analysen dazu hervorzuziehen und zu sagen: Die eine ist etwas mehr effektiv. – Wenn Sie andere Patienten haben, dann haben oft alle diese Metastasen zusammen. Knochenmetastasen alleine gibt es – sie sind, wenn sie alleine vorkommen, sogar prognostisch ungünstiger –, aber in allen Fällen hat man gesehen, dass Patienten profitieren. In Forest Plots, in denen man die Subgruppen in den Zulassungsstudien analysiert hat, waren übereinstimmend alle Substanzen für alle Subgruppen positiv. Dies kann natürlich, wenn sie relativ klein waren, nicht unbedingt signifikant gewesen sein; aber da gibt es keinen biologischen Unterschied, was die Effektivität angeht.

Der größere Unterschied ist eher die Toxizität der drei vorhandenen Substanzen. Darin unterscheiden sie sich etwas wesentlicher, und da werden sie deswegen in der Praxis auch so eingesetzt, je nachdem, ob Patienten Komorbiditäten haben, die für die eine oder für die andere Substanz sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch. – Ich habe jetzt Herrn Marx vom GKV-SV. – Herr Marx, bitte schön.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an den pU. Es geht auch um die Effektmodifikation anhand der viszeralen Metastasen, da Sie ja alle die Aussagekraft davon in Zweifel gezogen haben und es als Zufallsbefund bezeichnen. Meine Frage dazu an den pU: Wenn Sie die Aussagekraft davon so infrage stellen – ich gehe mal davon aus, dass es eine präspezifizierte Subgruppenanalyse war –, warum haben Sie denn diese Präspezifizierung durchgeführt, wenn Sie das generell als nicht aussagekräftig bezeichnen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann das beantworten für den pU? – Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich gucke gerade hier herum. – So genau gibt es hier gerade keine Antwort im Raum. Wenn ich darauf noch einmal grundsätzlich eingehen kann: Wir haben uns logischerweise auch sehr intensiv angeschaut, was da passiert war. Wir haben die Listen angeschaut – ich habe es Ihnen ja erzählt –, 38 Tests waren negativ, da war nichts Auffälliges in der Zeile. Für uns ist es ein Zufallsbefund.

Herr Langer kann noch einmal etwas dazu sagen, was dazu geführt hat; denn auch in der MONARCH-2-Studie, die wir 2020 hier in der Bewertung hatten, sahen wir keine solchen Signale. Es ist jetzt erst entstanden, als wir die MONARCH plus hinzugenommen und die Metaanalyse gerechnet haben. Also, für uns bestätigt sich, wenn man es in der Statistik betrachtet, wirklich noch einmal der Zufallsbefund, weil aus der MONARCH-plus-Studie auch nur Teile verwendet werden konnten – das musste ja passen auf die MONARCH 2 –, und deswegen sehen wir hier einen statistischen Zufallsbefund. – Wenn es für Sie okay ist, gebe ich an meinen Kollegen Herrn Langer.

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Er kann noch mal Ausführungen zur Methodik geben. Da bin ich ja nicht der Experte, wie Sie wissen.

Herr Dr. Langer (Lilly): Noch mal kurz, um auf Ihre Frage einzugehen: Natürlich charakterisiert man die Patienten von vornherein, um zu sehen, was man für ein Patientenkollektiv vorliegen hat. Natürlich schaut man sich auch die Endpunkte hinsichtlich dieser Charakteristika an. Das muss man natürlich machen. Der Test geht ja auch auf die Forest Plots ein. Natürlich schaut man sich an, wie das aussieht: Ist man konsistent? Und natürlich muss man auch eine solche Diskussion führen, wenn man irgendwo Unterschiede sieht: Woran liegt das? – Und so haben wir das jetzt auch getan, und so diskutieren wir das hier.

Um noch einmal auf die Zahlen einzugehen: Wenn man sich das in der Second Line anschaut, in dieser b1-Population, was M+ noch dazu beigetragen hat, dann sieht man, dass man lediglich 9 Patienten nicht viszeral hatte, und von den 9 Patienten hatte eine Patientin ein Ereignis. Also, wir gehen nicht davon aus, dass sich unsere Aussage, das, was wir letztes Mal in der Anhörung diskutiert haben, durch die M+-Daten hinsichtlich dieses Endpunktes wesentlich verändert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Langer. – Herr Marx, Frage beantwortet oder nicht?

(Herr Dr. Marx: Ja, vielen Dank!)

– Danke. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Eine Rückfrage an Herrn Wörmann: Hatten die Patienten mit den ossären Metastasen eine bessere Prognose oder eine schlechtere Prognose?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Bemerkung kam von Herrn Tesch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tesch für die Knochenmetastasen.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Patienten, die bone only, die Knochenmetastasen alleine haben, haben statistisch, wenn man es weltweit betrachtet, eine bessere Prognose als Patienten, die viszerale Metastasen oder viszerale *und* Knochenmetastasen haben. Das ist eine Subgruppe, die allerdings auch relativ klein ist. Aber man hat die Erfahrung gemacht, dass diese Patienten insgesamt länger leben *cum grano salis* als die Patienten mit viszeralen Metastasen. Aber das ist hier nicht die Frage, sondern es geht um die Wirksamkeit: Auch diese Patienten mit Knochenmetastasen alleine profitieren von einer Kombinationstherapie, die – noch einmal – das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben verbessern kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, ist es jetzt für Sie klar? – Also, ich hatte Sie eben so verstanden, Herr Tesch, dass diejenigen nur mit Knochenmetastasen die schlechtere Prognose hätten.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben Sie gerade gesagt, nein. – Ja, eben. Sie haben es gerade gedreht, aber Sie haben dann im letzten Satz wieder gesagt: Aber auch diejenigen nur mit Knochenmetastasen profitieren. Das heißt also, auch bei denjenigen mit einer besseren Prognose sieht man noch einen positiven Effekt.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, jetzt habe ich es auch verstanden. – Dann war das, was Sie eben gesagt haben, der Freud'sche Versprecher, also bei Ihrer ersten Einlassung. Jetzt ist es okay. – Okay. Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum, Frau Kretschmer, sind Sie nicht auf die Kritik des IQWiG hinsichtlich der Operationalisierung der Patient Reported Outcomes eingegangen? Da hat das IQWiG klargestellt, dass man eigentlich noch Analysen zur Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung bräuchte, um hier das gezeigte Ergebnis zu bestätigen. Bei der Patientengruppe a1 wurde in der IQWiG-Bewertung auch eine gewisse Brücke gebaut, was diesen „Zusatznutzen nicht belegt“ anging. Da ist uns unklar, warum Sie nicht auf die Kritik des IQWiG reagiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ich würde die Frage – das ist sehr methodisch – gerne an meinen Kollegen Herrn Langer geben, der mir gegenüber sitzt und sich gemeldet hat, wenn es okay ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Langer.

Herr Dr. Langer (Lilly): Uns hat die Kritik zu dem Zeitpunkt, ehrlich gesagt, ein bisschen überrascht, denn wir haben das ja schon diskutiert. Im ersten Dossier haben wir auch schon gesehen, dass die Beobachtungs- und Behandlungszeiten unterschiedlich waren. Da lag uns zwar die Analyse noch nicht vor; aber das konnte man bei den Analysen, die wir vorgelegt hatten, klar sehen. Gerade deshalb hatten wir die Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung gewählt. Das wurde auch damals vom IQWiG als ein sinnvoller Endpunkt anerkannt. Damals haben wir noch Kritik bekommen hinsichtlich der Operationalisierung. Die haben wir damals nachgereicht und geändert. Seitdem sind wir immer dieser Operationalisierung gefolgt, und deshalb haben wir das auch jetzt so gemacht.

Wenn ich noch einmal zum Endpunkt und dazu, was wir da gemacht haben, etwas sagen darf: Bei der „Zeit bis zur dauerhafter Verschlechterung“ ist die Übersetzung aus dem Englischen von „time to sustained deterioration“ nicht glücklich gewählt. Man könnte es eher mit „Zeit bis zu nachhaltiger Verschlechterung“ übersetzen. Wir zeigen dort Folgendes: Ab wann verschlechtert sich der Patient und bleibt dann auf diesem schlechten Niveau, solange wir ihn beobachten, also unter Therapie? – Das halten wir nach wie vor für die sinnvolle Operationalisierung, und das war ja auch so, wie wir es vorher mit dem IQWiG diskutiert hatten. Wir hatten jetzt nicht gesehen, was sich an dieser Diskussion seitdem geändert hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, zufrieden oder nicht zufrieden?

Herr Dr. Jantschak: Das IQWiG hat, so wie ich es verstanden habe, nicht per se gesagt, dass Ihre Operationalisierung grundsätzlich nicht adäquat ist. Aber es ging um eine Bestätigung. Dafür wurden Analysen schon angefragt, und Sie haben eben nicht darauf reagiert. Das hat uns doch etwas verwundert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben das auch so ein bisschen als Betteln um zusätzliche Fakten, um möglicherweise zu einer anderen Beurteilung zu kommen, angesehen und gelesen, Herr Jantschak? – Ja, ich auch. – Frau Nink. – Sie wird das Betteln aber jetzt natürlich mit Abscheu und Empörung zurückweisen.

Frau Nink: Ich wollte gerne noch ein paar Punkte dazu sagen, auch weil Frau Kretschmer einleitend sehr auf dieses Konsistenzargument abgestellt hat.

Sie haben völlig recht: Konsistenz ist dann gut, wenn es bei der richtigen Sache ist; aber Konsistenz macht dann keinen Sinn, wenn es nicht richtig ist. Wir haben einfach aus der notwendigen Beschäftigung mit dem Thema gesehen, dass es in der vorliegenden Situation einfach nicht richtig ist, zum einen die Operationalisierung „dauerhafte Verschlechterung“ zu nennen – das haben wir entsprechend in der Bewertung sehr deutlich gemacht –, einfach weil die Beobachtung der patientenberichteten Endpunkte je nach Studie und Fragestellung nur über einen ganz kleinen Teil, ungefähr über ein Viertel der gesamten Beobachtungszeit, bis zum Versterben stattfindet. Wir sind schon der Meinung, dass uns eigentlich interessiert – so habe

ich auch Frau Kretschmer einleitend verstanden –: Wie geht es den Patientinnen in dieser gesamten Zeit, in dieser palliativen Situation bis zum Versterben? – Das wird hier einfach nicht erhoben. Deswegen ist die Bezeichnung „dauerhaft“ in dieser Situation nicht adäquat.

Zum anderen geht es aus methodischen Gründen, also jenseits jeder inhaltlichen Debatte, darum, ob wir gerne eher etwas dauerhaft sehen wollen oder anhaltend oder nachhaltig oder eher so etwas wie einmalige Verschlechterung. Es ist einfach methodisch dann problematisch, wenn ich sehr unterschiedliche Beobachtungszeiten in den beiden Armen habe, und dies ist hier in dieser Abemaciclib-Bewertung bei beiden Studien und bei beiden Fragestellungen der Fall. Dann entsteht die Situation, dass in dem länger beobachteten Arm potenziell eine dauerhafte oder mehrfach bestätigte Veränderung potenziell schwerer erreicht werden kann, so dass es einfach methodisch nicht mehr möglich ist, diese Daten zu interpretieren. Deswegen haben wir schon sehr deutlich auch in der Dossierbewertung gesagt, dass wir in dieser Konsultation andere Auswertungen benötigen, um die Daten interpretieren zu können.

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

Herr Dr. Langer (Lilly): Mit der Benennung „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ ist es vielleicht missverständlich. Deshalb wäre „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ die bessere Übersetzung aus dem Englischen; da gebe ich Ihnen recht in dieser Situation.

Noch mal: Was wir auch analysiert haben, ist die Zeit, ab wann es der Patientin schlechter ging und diese Verschlechterung anhaltend war bis zum Ende der Beobachtung bzw. bis die Therapie abgebrochen ist. Das war der Endpunkt, den wir immer noch als sinnvoll erachten. Wir haben das Problem der unterschiedlichen Beobachtungszeiten; das hatten wir von vornherein, da gebe ich Ihnen recht. Dem sind wir gerade durch die Zeit bis zur dauerhaften oder jetzt nachhaltigen Verschlechterung nachgekommen, denn dem wollten wir damit Rechnung tragen.

Die Operationalisierung, die Sie vorgeschlagen haben, wäre eine andere Fragestellung – insofern sind wir darauf auch nicht weiter eingegangen –; denn Sie würden ja auch Patienten zählen, die sich hinterher unter der Therapie noch einmal verbessern könnten. Das, so hatte ich verstanden, sollten wir ausdrücklich nicht liefern, sondern Daten dazu, ab wann es der Patientin schlechter ging und sie, solange wir sie beobachten können, auf diesem Niveau bleibt. Deshalb haben wir das beibehalten, weil wir denken, es ist keine andere Operationalisierung, sondern eine andere Fragestellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Langer. – Frau Nink, möchten Sie das kommentieren?

Frau Nink: Ja, sehr gerne, Herr Hecken; vielen Dank. – Es gibt zwei Aspekte, die man in dieser Angelegenheit betrachten muss. Das eine ist der inhaltliche Aspekt, das andere sind die methodischen Aspekte.

Sie haben recht, mehrfach bestätigte Verschlechterung bedeutet inhaltlich etwas anderes als einmalige Verschlechterung. Wir berücksichtigen natürlich in solch einer Darstellung auch unterschiedliche Daten. Das heißt, wenn wir die erstmalige Verschlechterung anschauen, dann schauen wir im Prinzip die Folgewerte nach der erstmaligen Verschlechterung nicht mehr weiter an. Wenn wir die mehrfach bestätigte Verschlechterung anschauen, dann berücksichtigen wir auch noch einen größeren Anteil an Folgebewertungen und Informationen.

Das Problem ist hier nur, dass es methodisch in dieser Situation, da die Beobachtungszeiten so unterschiedlich sind, einfach nicht adäquat ist, was schlichtweg bedeutet, dass Sie in dem länger beobachteten Arm mehr Erhebungen haben als im kürzer beobachteten Arm und damit natürlich auch die Patientinnen in dem länger beobachteten Arm mehr Möglichkeiten haben, sich wieder zu verbessern. Es geht hier nicht um die inhaltliche Frage, was sinnvoller ist, sondern es geht um die methodische Frage, was hier überhaupt adäquat ausgewertet werden

kann. Da sind wir der Einschätzung, dass die einmalige Verschlechterung in dieser Konstellation, da wir auch so unterschiedliche Beobachtungszeiten in den Armen haben, dasjenige ist, was besser zu interpretieren ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Stoffregen von Lilly, bitte.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Ich möchte Ihnen gerne noch einmal etwas Feedback zu dem geben, was die Kliniker gesagt haben. Vielleicht möchten die Kliniker heute auch nochmals dazu Stellung nehmen.

Wir haben zum einen eine Dynamik in einer Studie. Das heißt, in den ersten Monaten wird die Therapie eingestellt, sodass die Patienten über lange Zeit behandelt werden können. Dann sind sie stabil und erfreuen sich einer stabilen Lebensqualität oder haben vielleicht auch schon Vorteile in Bezug auf Symptomatik und andere Punkte. Dann kommt der Progress, und sie alle werden individuell mit ganz unterschiedlichen Behandlungen weiterbehandelt.

Wir unterliegen hier zum einen quasi den Regularien, die für die Zulassung einer Studie auferlegt sind. Das heißt, die Studienteilnehmer werden nachbeobachtet bis zum Erreichen des Endpunktes und 30 Tage danach. Aber was bedeuten nun diese Daten? Das haben wir mit den Klinikern diskutiert, und sie sind eigentlich dankbar dafür, wenn wir alles erfassen, was während der Behandlung passiert. Und hier können eben diese Endpunkte quasi gezeigt werden, beispielsweise Verbesserung der Fatigue, eine längere Stabilisierung des Auftretens von Fatigue, Übelkeit, Erbrechen, ganz besonders auch die Verzögerung des Auftretens von Schmerzen, was gerade bei Patientinnen mit einem metastasierten Mammakarzinom ganz prominent ist. Dies konnte hier deutlich länger stabilisiert werden, obwohl sich diese Symptome auch bei diesen Patienten verschlechtern. Aber sie konnten sich auf einem viel besseren Niveau lange halten. Deshalb sind diese Daten zur dauerhaften Verschlechterung bei allen operationalen Problemen, nämlich sozusagen dem Aufhören der Beobachtung, sehr wertvoll für die Kliniker. Das war für uns das, was wir daraus gezogen haben. – Vielen Dank.

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

Frau Dr. Müller: Herr Stoffregen, Sie haben erläutert, dass es im Prinzip bei den meisten Endpunkten – bei ein paar wie dem Schmerz kann man darüber diskutieren, ob man ihn überhaupt dauerhaft zulassen sollte – natürlich aus klinischer Sicht wünschenswert ist, den Verlauf über eine längere Zeit zu sehen. Allerdings glaube ich, dass Frau Nink eben Folgendes erläutern wollte: In dem Arm, in dem länger nachbeobachtet wird, weil der Progress später erfolgt – das ist in der Regel der Verumarm –, sind die Wahrscheinlichkeit und die Schnelligkeit, eine dauerhafte Verschlechterung zu erreichen, geringer, weil es reicht, wenn beispielsweise dort bei neun Beobachtungen einmal zwischendurch die Verschlechterung nicht mehr festgestellt wird; denn dann ist es keine dauerhafte Verschlechterung mehr. Wenn im anderen Arm, jetzt mal überspitzt gesagt, nur zu zwei Zeitpunkten, beobachtet wird, dann ist die Wahrscheinlichkeit, dass es als dauerhafte Verschlechterung gewertet wird, im Komparatorarm viel höher. – Das meinte sie mit den methodischen Problemen.

Sie haben jetzt darauf abgestellt, dass Sie es das letzte Mal auch so eingereicht haben und es mit dieser Operationalisierung akzeptiert wurde. Ich habe es eben in der Anhörung zuvor schon einmal kurz angesprochen; da war es nämlich auch Thema. Im Moment diskutieren wir das im G-BA intensiv. Das IQWiG hat sich damit methodisch beschäftigt; das hat Frau Nink erläutert: Es hilft uns, wenn zusätzlich – so habe ich das verstanden – zu den ohnehin präspezifizierten bestätigten Verschlechterungen wir auch die Daten zur erstmaligen Verschlechterung bekommen können, vor diesem Hintergrund, um sozusagen diese methodische Problematik zu adressieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller, für diese Klarstellung. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Die Frage ist, ob Sie diese Analysen nachreichen können. Ist es Ihnen möglich, so etwas kurzfristig aufzubereiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kretschmer, ich ziehe Sie vor.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Wir hören das, was Frau Müller und was Frau Nink sagen. Ja, das ist auch eine Diskussion, die jetzt eine Dynamik entwickelt hat. Sie haben gesagt, Sie haben es in der vorhergehenden Anhörung auch schon thematisiert, und wir sehen uns jetzt hier eigentlich auch nur als Teil einer Diskussion, die viele andere Studien oder viele Bewertungen ebenfalls betrifft.

Für mich ist das eine Entwicklung, dass man vielleicht zukünftig Studien anders auflegt. Die Studien, über die wir heute reden – ich gucke einmal in Richtung meiner medizinischen Kollegen –, sind ja auch schon ein paar Jahre alt, sodass sich immer auch eine Dynamik im Studiendesign und in der Art und Weise entwickelt, wie diskutiert wird, wie Inhalte aus der hier geführten HTA-Diskussion hier auch aufgenommen werden. Der Ausblick wird sicherlich sein, dass Studiendesigns an solche Diskussionen angepasst werden. Das haben wir schon oft gemacht, haben wir gesehen, wir haben uns schon deutlich verbessert als Gesamtpharmaindustrie, dort Studien so aufzusetzen, dass sie auch the State of the Art immer wieder abbilden.

Ihre Frage, ob wir es nachreichen können, müssten wir überprüfen. Im Augenblick sehe ich hier um mich herum eher ratlose Gesichter. Wir können auch noch mal hineinschauen, und ich kann Ihnen auch eine Rückladung dazu geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Herr Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich habe auch bei der Anhörung zuvor schon direkt an Frau ... (akustisch unverständlich) und Herrn Professor Wörmann geschrieben, dass wir dieses Thema mitnehmen. Das scheint eine aktuelle Diskussion zu sein, die in gewisser Weise etwas unerwartet kommt. „Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung“ war ja in vielen Fällen schon akzeptierter Standard. Diese Vorgehensweise, also der komplette Ausschluss dieser Daten, hat uns schon auch in diesem Falle etwas überrascht; denn wie gesagt, in der ersten Bewertung wurden diese Daten mit dieser Operationalisierung akzeptiert.

Einerseits verstehe ich methodisch, dass es natürlich mit dem fortschreitenden Unterschied in der Beobachtungsdauer schwierig wird. Andererseits wirft es aber schon auch irgendwie ein etwas merkwürdiges Licht auf die Bewertung, wenn das bei der ersten Bewertung akzeptiert wird, bei der zweiten, bei der die Nachbeobachtungsdauer länger wird, aber den Anschein erweckt, als gebe es hier gar keine verwertbaren Daten für die patientenberichteten Endpunkte, was ja nicht der Fall ist. Sie waren verwertbar, auch zu dem Zeitpunkt, als sie erstmalig bewertet waren. Damit aber, jetzt aufgrund der fortschreitenden Dauer – ja, ich verstehe, die Definition ist in diesem Punkt dann natürlich weniger aussagekräftig – die Daten als nicht verwertbar zu bezeichnen, haben wir durchaus unsere Probleme. Aber, wie gesagt, wir nehmen das dennoch mit.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde es gerne noch einmal inhaltlich bewerten. Wir führen ja seit Jahren diese Diskussion, dass wir das, was wir bildgebend erfassen, auch durch Patienten in mehreren Parametern zu erfassen versuchen. Wir haben das früher mal PFS+ genannt. Das heißt, es geht nicht einfach darum, dass sich Bilder verändern und ob sich die Befunde verbessern oder verschlechtern, sondern darum, dass der Patient es auch als solches erlebt. Insofern halten wir den Grundansatz, hier Brücken zu bauen, näher am Patienten dran zu sein – auch durch mehr zwischenzeitliche Befunde, die erhoben werden –, für eine Brücke, die wir uns gut vorstellen können.

Dass das jetzt schon, wenn das nachträglich so diskutiert wird, auch sozusagen regulatorisch relevant wird, finde ich im Moment auch schwierig, nachträglich erst eine Studie danach zu

bewerten, obwohl die Parameter am Anfang nach außen anders vertreten worden sind. Aber das ist der Punkt, der uns wohl nicht so sehr betrifft.

Inhaltlich begrüßen wir sehr die Option, mehr und näher am Patienten erhobene Befunde zu verwenden. Wie bei der vorherigen Anhörung gesagt, halten wir es grundsätzlich für sehr begrüßenswert, sowohl die frühen als auch die späten Werte einzubeziehen, weil es praktisch ist. Der Zustand der Patienten ändert sich schnell. Es ist nicht bildgebend, sondern das Erlebte, was die Patienten daran haben; das ist das Wichtige.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Welche Folgerungen wir sowohl bei der vorherigen Anhörung wie auch bei der jetzigen daraus ziehen, ist eine ganz andere Frage. Also, das ist jetzt noch nicht entschieden, sondern das Anliegen war jetzt nur: Wenn wir im Kopf jetzt schon bereit sind, diese Brücke zu bauen, und das IQWiG es eben auch entsprechend anmerkt, weil wir eben unter dem permanenten Eindruck dessen, was Sie ja an vielen Stellen gesagt haben, jetzt sagen: Okay, wir müssen da versuchen, so ein Kontinuum darzustellen, das ohne künstliche Zäsuren auskommt, und damit auch eben Unwuchten auszugleichen, die dadurch entstehen, dass irgendwo Patienten länger leben und dann eben größere Ausschläge zu verzeichnen sind.

Wenn wir das jetzt nur versuchen nachzutragen, dann ist dies keine nachträgliche Kritik an der Studie und komplette Remedur, sondern wir versuchen jetzt in einem laufenden Verfahren das Beste daraus zu machen, damit nicht in einem halben Jahr jemand kommt und sagt: „Ja, hättet ihr uns das damals gesagt, dann hätten wir euch dazu auch etwas liefern können.“

Also, wir setzen in diesem Verfahren keine neuen Standards, Herr Rasch, um das jetzt auch ganz klar an die Adresse des vfa zu sagen, sondern wir wollen nur andeuten, dass wir da ein bisschen flexibler geworden sind. – Und ich nehme wahr, Herr Wörmann, dass das auch in die Richtung geht, die Sie seit einigen Jahren predigen, unabhängig davon, ob das jetzt mit Plus, Minus oder sonst wie bezeichnet war. Wir haben schon viele verbale Konstruktionen gehabt; die Richtung ändert sich halt ein bisschen. Das ist einfach der Punkt.

Deshalb, Frau Kretschmer, ist das keine Kritik an Ihrer Studie. Ihre Leute haben ja darauf hingewiesen: „Ja, ihr wolltet es doch immer haben.“ – Ja, aber wir können ja auch klüger werden; also, es ist schwer vorstellbar. – Herr Wörmann, Sie haben Ihren Bildschirm an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Man muss da grundsätzlich immer offen sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das war jetzt gut. Okay. – Frau Kretschmer, Sie hatten sich noch mal gemeldet.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nein, das war die Replik darauf. Ich glaube, das Wichtige ist diskutiert. Auch wir hören zu, klar, und auch wir sehen, dass sich natürlich Studien in der Zukunft auch ändern können. Auch wir lernen, alle lernen wir gemeinsam, und die Studien in der Zukunft sehen sicherlich anders aus als heute.

Ich möchte noch einmal sagen: Wir haben vier Jahre Erfahrung mit Abemaciclib. Ich glaube, das, was in der Versorgung angekommen ist, unterstreicht das, was wir in den Studien auf der Auswertungsbasis, die wir hier vorgestellt haben, auch gesehen haben. Also, wenn wir da jetzt große Unterschiede sehen würden – das Produkt würde nicht angenommen, die Patientinnen würden von der Therapie runtergehen, weil es ihnen wegen der Nebenwirkungen doch wieder schlechter geht –, dann wäre es für mich eine andere Geschichte. Aber es ist schon eine Hausnummer, was man mit den Gesamtüberlebenszeiten bringt, worauf wir meines Erachtens doch stolz sein dürfen und womit die Patientinnen eine bessere Therapie haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Kretschmer. – Ich schaue mal in die Runde. Gibt es weitere Fragen? – Herr Tesch, Sie haben die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich möchte noch einmal auf die Lebensqualitätsuntersuchungen eingehen, die sich natürlich auch im Wandel der Zeit befinden und bei denen sich auch die Methodik der Erhebung ändert.

Die Erhebung wurde in früheren Jahren ja durchaus so gemacht: Man hat den Patienten Lebensqualitätsbögen gegeben. Zu einem bestimmten Zeitpunkt, wenn er vielleicht in der Praxis war, wurde der Fragebogen ausgefüllt: Wie geht es mir an diesem Tag? – Ein Kontinuum darzustellen, wobei man jeden Tag Lebensqualität abfragt, ist erst in neueren digitalen Medien möglich. Die Diggers werden hier eingesetzt; aber sie sind erst in den letzten zwei, drei Jahren in Studien getestet worden – ich weiß es nicht – und noch nicht in der Versorgungslandschaft angekommen.

Das wird man in der Zukunft anders machen. Hier möchte man in der Tat wissen: Wie geht es dem Patienten ununterbrochen während der gesamten Zeit? Welche Einflüsse haben die Nebenwirkungen – Übelkeit, Diarrhö und sonstige –, und welche Einflüsse haben die Verbesserungen aufgrund dessen, dass die Metastasen zurückgehen? Diese Datenlage werden wir erst in den nächsten drei, vier, fünf Jahren bekommen, möglicherweise erst nach der Zulassung der einzelnen Substanz. Aber die Daten sind extrem wichtig für uns und vor allem für die Lebensqualität der Patientinnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch, für diese Anmerkung. – Ich schaue: Weitere Wortmeldungen? – Frau Müller, bitte

Frau Dr. Müller: Ich will noch eine ganz kurze Frage stellen, weil ich das Verfahren zu den viszeralen und ossären Metastasen am Anfang nach der Nutzenbewertung betreut habe.

Sie hatten eben noch einmal klargestellt, Professor Tesch, dass die Patientinnen mit ossären Metastasen tatsächlich die bessere Prognose haben, wie ich das auch noch im Kopf hatte. Da gab es schon einmal eine Effektmodifikation, allerdings nicht genau hier in dieser Indikation, aber beim Mammakarzinom.

Damals hatten wir diskutiert, dass der Umstand, dass der Effekt auf das Gesamtüberleben sich in der Subgruppenanalyse nur bei der viszeralen Metastasierung und nicht in der zugegebenermaßen extrem kleinen Subgruppe der Patientinnen mit rein ossärer Metastasierung zeigt – ich habe es eben mitgenommen –, möglicherweise auch damit zusammenhängen könnte – wir haben beim Hormonrezeptor-positiven Mammakarzinom das Problem oder eigentlich den Vorteil, dass die Patientinnen in der Regel recht lange leben –, dass dieser Effekt dort eben wegen der besseren Prognose erst später sichtbar wird, dass man es einfach nicht so früh sieht. Vielleicht könnten Sie dazu noch mal etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Tesch oder Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben uns die Unterlagen von damals auch genau angeschaut. Der kritische Punkt liegt, glaube ich, noch vier Jahre zurück. In den ersten Daten, die wir hier meines Erachtens sogar auch diskutiert haben, haben wir noch über Scores geredet. Es gibt Scores über die Prognose von Mammakarzinompatientinnen bei der Erstmetastasierung. Daran war unter anderem Professor Possinger von der Charité beteiligt. Sie haben also einen Score aufgebaut, und einer der Scorepunkte für ungünstige Prognose war viszerale Metastasierung. Es war aber immer so, dass das nie therapiesteuernd, sondern immer nur prognostisch relevant war. Es gibt nie eine Studie, die zeigte: In dieser bestimmten Situation ist die eine oder andere Therapie besser, mit der einzigen Ausnahme, dass bei der rein ossären Metastasierung wir jetzt zusätzlich durch osteoprotektive Therapie – Biphosphonate oder RANKL-Antikörper – die Komplikationsrate vermindern und vielleicht sogar in Einzelfällen auch die Prognose verbessern können.

Nur noch kurz, um die Geschichte etwas auszuführen: Der Punkt mit der rein ossären oder auch viszeralen Metastasierung ist noch etwas komplexer, weil es auch eine Frage der Bildgebung ist. Wenn wir jetzt nicht mehr wie früher Knochenszintigramme machen, sondern zum

Beispiel MRT grundsätzlich einsetzen, entdecken wir potenziell heute mehr viszerale Metastasen, als wir früher gesehen haben. Früher war die Diagnostik deutlich eingeschränkt, weil es nicht therapiesteuernd war. Damals wurde eben zum Beispiel nicht eine komplette MRT-Untersuchung gemacht, sondern ein Ultraschall – ganz früher noch ein Röntgenbild –, und jetzt wird komplett von oben bis unten durchgescannt. Das heißt, wir sehen heute mehr Metastasen; also wird die Gruppe der Patientinnen mit nicht viszeralen, sprich, mit ossären Metastasen, zunehmend kleiner.

Ich erkläre nur, warum wir so vorsichtig sind und ich eben erklärt habe, warum das auch ein Kontinuum ist, von vielem abhängig, sowohl vom Verlauf der Krankheit, sicher auch von der Aggressivität, aber auch von der Art, wie wir grundsätzlich in der Diagnostik herangehen. Auch das ist etwas unterschiedlich. Das alles sind Gründe, warum wir uns so schrecklich schwertun, hier jetzt auf einmal – zum ersten Mal – zu sagen: Das ist jetzt prädiktiv für den Einsatz zum Beispiel von Abemaciclib. – Die Daten sind einfach nicht da.

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

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich glaube, dem ist wenig hinzuzufügen. Man hat natürlich heute auch die Methodik verbessert; man weiß natürlich auch, dass beispielsweise neue Mutationen auftreten, die dann einen Tumor aggressiver machen. Wenn er primär ossär metastasiert ist, kommen vielleicht nach ein, zwei Jahren dann Leber- und Lungenmetastasen hinzu. Es wird also nicht so stabil bleiben.

Herr Wörmann hat das statistisch völlig klar dargestellt. Das waren halt ältere Daten. Heute sieht man das ganze komplexe Bild: Es ist wesentlich heterogener, Patientengruppen sind heterogen, und man kann sie jetzt nicht in Subgruppen hineintun und sagen, okay, die viszerale versus die Knochenmetastasierung ist eine andere Entität, sondern das ist eigentlich eine Biologie, die sich im Laufe der Krankheitsprogression verändert.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Also, wenn man eine noch genauere Bildgebung machen würde, würde man wahrscheinlich bei noch mehr ossär Metastasierten eine viszerale Metastasierung finden, die sich jetzt erst später zeigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer sucht, der findet; jawohl. Okay. – Dann keine weiteren Fragen mehr? – Frau Kretschmer, dann dürfen Sie zusammenfassen, zum einen wirkstoffbezogen, zum anderen so die allgemeinen Disputationen und deren Zwischenergebnisse.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Das mache ich gerne. – Was heute, glaube ich, sehr deutlich hervorkam, war die Diskussion um viszerale Metastasierung – wir haben es gerade noch einmal gehört –: Ein Ereignis in einem Heterogenitätstest, der einen positiven Effekt brachte, hat diese Diskussion ausgelöst. Wenn ich den Klinikern zuhöre, ist das nicht auf einen physiologischen Unterschied zurückzuführen. Wir sehen es auch nicht bei den anderen CDK4/6-Inhibitoren, wir sehen es auch nicht in der Gruppe der First-Line-Patientinnen – auch ganz wichtig –, sodass wir für uns immer noch meinen – und das sehe ich immer noch auch nach der Diskussion jetzt hier in der Anhörung so –, dass es sich hier um einen Zufallsbefund handelt. Die Diskussion über multiples Testen hatten wir bereits häufig – nicht schön, aber wir haben es, glaube ich, hier ausführlich diskutiert.

Wichtig ist: Die postmenopausalen Patientinnen gerade in der Second Line erreichen mindestens 14 Monate längeres Überleben. Es gibt einiges an Symptomaten, die wir dort verbessern konnten, so die Fatigue. Ich glaube, es waren Erbrechen und auch Schmerz, was wir bei den postmenopausalen Patientinnen verbessern konnten. Deswegen ist das für uns eine sehr heterogene bestätigende Wiederbewertung, die wir hier sehen. Die Metaanalyse unterstützt, macht die Daten robuster, der Effektschätzer wird noch ein bisschen besser als vorher, der Signifikanzwert hat sich nicht geändert. Daraus eine Unterteilung zu machen, sehen wir als überhaupt nicht gerechtfertigt an. Und es ist weit davon entfernt, confirmatorisch zu sein.

Deshalb sehen wir für die Gruppe der postmenopausalen Zweitlinienpatienten den beträchtlichen Zusatznutzen hier als absolut gerechtfertigt an.

Kommen wir noch einmal zu der Gruppe der First-Line-Patientinnen, über die wir hier in Bezug auf die Nachbeobachtungszeiten diskutiert haben. Wir haben auch diskutiert: Die Studie ist die Studie, die Daten sind die Daten und the State of the Art war und ist State of the Art. Es ist immer noch eine sehr prädiktive Studie, die, wenn wir den Klinikern zuhören, sehr viel für die Erkenntnisse zur Behandlung der Patientinnen mit fortgeschrittenem metastasiertem Brustkrebs beigetragen hat.

Studien in der Zukunft werden sicherlich wieder anders aussehen. Wir checken die Nachfrage noch einmal. Herr Jantschak hat ja gefragt, ob wir noch mal schauen können, ob wir es nachliefern können. Wir gucken uns das noch mal an, wir melden uns bei Ihnen kurzfristig hierzu. Die Ergebnisse belegen Vorteile für die First-Line-Patientinnen, die mindestens sieben Monate länger überleben und auch hier positive Effekte haben – weniger Erbrechen, weniger Schmerz im Arm-Brust-Bereich – und die soziale Teilhabe als besser wahrnehmen. Insgesamt fühlen die Patientinnen sich mit einer Abemaciclib-Behandlung deutlich besser aufgehoben als unter einer reinen Fulvestrant-Behandlung.

Alles dies sind Effekte, die hier die Robustheit der Daten, die wir schon aus der MONARCH-2-Studie in 2020 bei Ihnen eingereicht haben, nochmals untermauern. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen: Damals hatten wir in dieser Gruppe keinen Zusatznutzen erhalten. Wir sind heute mit dem Effektschätzer sehr stark, sehr dicht, nahezu identisch zu dem der ITT der Gesamtpopulation – wir haben ja geschnitten – an der Stelle. Es ist nahezu identisch, und es gibt einen ähnlichen Fall – diese Replik kann ich leider nicht beiseitelassen – des CDK4/6-Inhibitors, wo ein ähnlicher Zustand war: Keine Signifikanz in der Teilpopulation; der Effektschätzer war nahezu identisch. Damals haben Sie einen Zusatznutzen gegeben, auch unter den Aspekten „Lebensqualität stabilisierend, verbessernd“, „Symptomatik stabilisierend, verbessernd“, sodass wir eindeutig auch in dieser Gruppe mit den postmenopausalen First-Line-Patientinnen einen erheblichen Zusatznutzen – einen beträchtlichen; wir wollen es nicht übertreiben –, einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt ansehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer. – Frau Müller, Sie haben noch eine Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Frau Kretschmer, spielen Sie mit dem, was Sie eben ausgeführt haben, auf die Ribociclib-Bewertung an, –

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Genau.

Frau Dr. Müller: – damit, bei der Second Line ausnahmsweise das Gesamt-OS für die kleinere Subgruppe heranziehen?

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Ja, identisch.

Frau Dr. Müller: Ich wollte nur wissen, ob Sie das meinen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt wollte Frau Kretschmer doch eigentlich den Namen nicht nennen. – Der Hersteller von Ribociclib ist auch da. Möchte der noch etwas dazu sagen? – Nein, das ist erkennbar nicht der Fall. Das wäre doch schön, wenn wir hier im österreichischen Frieden jetzt noch ein Gemetzel veranstalten könnten.

Dann bedanke ich mich, Frau Kretschmer, bei Ihnen für die Zusammenfassung und bei Ihrem Team für die Beantwortung der Fragen, ich bedanke mich bei Herrn Wörmann und bei Herr Tesch und kann nur sagen: Wir werden das jetzt nochmals im Gesamtzusammenhang betrachten und das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen.

Damit können wir diese Anhörung schließen. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Tag, eine schöne Woche und frohe Ostern.

Schluss der Anhörung: 13:01 Uhr