

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Abemaciclib (D-899)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 2. Mai 2023

von 10:59 Uhr bis 11:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Frau Dr. Lehmann  
Herr Dr. Langer (entschuldigt)  
Frau Dr. Korfel

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

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

Angemeldete Teilnehmende für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ):**

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

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Strahwald  
Frau Dr. Gerstner

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Ebsen (nicht zugeschaltet)  
Frau Dr. Schulz

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

Frau Zehaczek  
Frau Dr. Marx

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

Frau Dr. Chizari  
Frau Dr. Wecht

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu der Anhörung zu Abemaciclib, Neubewertung nach Fristablauf. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. März 2023. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer Lilly Deutschland GmbH, Roche Pharma AG, Novartis Pharma GmbH, AstraZeneca GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir auch heute Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Professor Dr. Kretschmer, Frau Dr. Lehmann und Frau Dr. Korfel – Herr Dr. Langer wurde entschuldigt –, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. Lüftner, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Emons, von MSD Frau Strahwald und Frau Dr. Gerstner, von Astra Frau Dr. Schulz – Herr Dr. Ebsen ist nicht zugeschaltet –, von Novartis Frau Zehaczek und Frau Dr. Marx, von Roche Frau Dr. Chizari und Frau Dr. Wecht sowie vom vfa Herr Dr. Rasch zugeschaltet. Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall.

Frau Kretschmer, dann dürfen Sie beginnen und zur Dossierbewertung, zum Wirkstoff, zum Verhältnis von Überleben und Nebenwirkungen Stellung nehmen, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Guten Morgen! Bevor ich mit der Einführung beginne, stellt sich das Team selber vor, das heute für Sie da ist und Ihre Fragen beantwortet. Zunächst übergebe ich an Frau Lehmann.

**Frau Dr. Lehmann (Lilly):** Mein Name ist Tanja Lehmann. Ich arbeite im Bereich Market Access als HTA-Managerin und bin für das vorliegende Dossier zu Abemaciclib verantwortlich. Ich übergebe an Frau Korfel von der Medizin.

**Frau Dr. Korfel (Lilly):** Guten Morgen an alle auch von meiner Seite! Mein Name ist Agnieszka Korfel. Ich bin in der Medizinischen Abteilung bei der Firma Lilly tätig. Von meiner Ausbildung her bin ich Hämatonkologin.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Mein Name ist Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access bei der Firma Lilly.

Wir sprechen heute erneut über die Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem und/oder metastasiertem Brustkrebs. Wir haben Ihnen entsprechend der Befristung die Daten für die Erstlinie postmenopausaler Patientinnen vorgelegt. Bei diesen Patientinnen handelt es sich um unheilbar kranke Frauen. Sie wurden erneut mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert, obwohl sie längere Zeit glaubten, wieder gesund zu sein. Für die Patientinnen ist das nicht nur ein emotionaler Rückschlag und damit eine sehr belastende Situation. Die Frauen sind ungefähr 60 Jahre alt. Deshalb ist zusätzliche Lebenszeit mehr als wünschenswert. Die Frauen haben Familie mit Kindern und Enkelkindern und oft auch pflegebedürftige Eltern. Sie sind berufstätig und wollen dementsprechend mehr Zeit, in der sie Dinge tun, die für sie ein normales Leben bedeuten.

Publizierte Daten aus Patientenbefragung unterstützen genau diese Annahme. Denn dort wird aufgelistet, dass an erster Stelle die zusätzlich gewonnene Lebenszeit sowie die Zeit ohne ein Fortschreiten der Erkrankung und der Erhalt der Lebensqualität stehen. Nebenwirkungen sind für diese Patientinnen wichtig, aber haben in der Auflistung eine geringere Be-

deutung. Es muss also das Ziel sein, diesen Frauen ein möglichst langes Überleben bei vergleichsweise guter Lebensqualität zu ermöglichen und ein erneutes Tumorwachstum und damit eine Chemotherapie, die als Konsequenz entstehen würde, so lange wie möglich hinauszuzögern.

Die hier für die Bewertung vorliegenden Daten aus dem aktuellen Datenschnitt der MONARCH-3-Studie und der chinesischen M-plus-Studie konnten wir in einer Metaanalyse methodisch korrekt zusammenfassen. Die Ergebnisse der Einzelstudien liegen Ihnen ebenfalls vor. Die Metaanalyse zeigt signifikante Vorteile von Abemaciclib in Kombination mit einem Aromatasehemmer im Vergleich zu einem Aromatasehemmer allein. Die Patientinnen leben länger. Durch den Blick in die Einzelstudien der MONARCH 3, die dem deutschen Versorgungskontext am nächsten steht, können wir das Ausmaß dieses Vorteils genauer beziffern. Es sind rund 13 Monate mehr an medianer Überlebenszeit als bei einer Behandlung mit einem Aromatasehemmer allein. Zu wissen, dass die Patientinnen im Median über ein Jahr mehr an Überlebenszeit haben, ist nicht nur klinisch relevant, sondern für die Patientinnen sehr bedeutsam und erfüllt den Wunsch der Frauen nach einem Mehr an Lebenszeit.

Auch der Blick auf die Symptomskalen und die Lebensqualität und die unerwünschten Ereignisse schmälert diesen bedeutsamen Zusatznutzen in keiner Weise, ganz im Gegenteil. Denn durch die umfassende Betrachtung der Symptome und der Lebensqualität über den Zeitverlauf der Therapie hinweg ergibt sich ein sehr positives Bild. Indem wir die Endpunkte bis zur erstmaligen Verschlechterung und bis zur nachhaltigen Verschlechterung auswerten und bewerten, sehen wir, dass einige nachteilige Effekte nur vorübergehend auftreten, zu Beginn, und im weiteren Verlauf verschwinden. Andere Parameter lassen sich den unerwünschten Ereignissen zuordnen. Das sind zum Beispiel die Appetitlosigkeit, die Diarrhö und Fatigue. Sie treten ebenfalls nur vorübergehend auf. Auch zeigt der Blick auf den globalen Gesundheitszustand, dass keine schlechtere Lebensqualität durch Abemaciclib ausgelöst wird als mit einem Aromatasehemmer allein. Die Lebensqualität bleibt auf gleichem Niveau erhalten.

Nehmen wir für die gesamtheitliche Betrachtung über den Therapieverlauf hinweg die Effekte über den Endpunkt Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung und den für die nachhaltige Verschlechterung, dann sehen wir, dass im weiteren Verlauf der Therapie Abemaciclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer dem Aromatasehemmer allein überlegen ist. Denn wir sehen in den Bereichen Schmerz, Symptome im Brustbereich sowie kognitive und emotionale Funktion einen Vorteil. Gerade die letzten beiden Endpunkte, kognitive und emotionale Funktion, sind nach unserer Ansicht Ausdruck einer verbesserten Lebensperspektive, und der Erhalt dieser ist von den Patientinnen als wichtiger eingestuft worden als das Auftreten von Fatigue und Diarrhö.

Bei einer ausschließlichen Betrachtung der Effekte bis zur erstmaligen Verschlechterung werden wichtige Vorteile für die Patienten ausgeblendet. Nur die Betrachtung beider Endpunkte liefert die patientenrelevante und im Sinne der Patienten die umfassendere Betrachtung, was den Therapieverlauf anbetrifft. Damit ist das auch für die Nutzenbewertung wichtig.

Schauen wir auf die unerwünschten Ereignisse, so sehen wir: Es haben sich keine neuen Signale ergeben. Die, die bekannt und auch hier auffällig sind, gelten nach nunmehr viereinhalb Jahren Erfahrung in der Klinik als handhabbar. Das beherrschbare und bekannte Sicherheitsprofil rechtfertigt in keiner Weise, dass dadurch die Verlängerung des Überlebens in einer Saldierung aufgehoben wird. Wir müssen uns in Erinnerung rufen, dass in den letzten 30 Jahren keine neue medikamentöse Therapie beim metastasierten Brustkrebs auf den Markt gekommen ist, die das Überleben verlängert. Es stand die Vermeidung von unerwünschten Ereignissen im Vordergrund. Erst mit der Einführung der CDK4/6-Inhibitoren konnte das Überleben überzeugend verlängert werden. Dadurch hat ein Umdenken im klini-

schen Alltag stattgefunden. Das verlängerte Überleben ist jetzt tatsächlich ein erreichbares Ziel bei der Behandlung.

In Summe haben wir in der Kombinationstherapie Abemaciclib plus einem Aromatasehemmer zusätzlich zu einer deutlichen Verlängerung des medianen Überlebens von einem Jahr eine vergleichbare Lebensqualität im Vergleich zur Monotherapie mit einem Aromatasehemmer zu Beginn und im weiteren Verlauf der Therapie sogar eine verbesserte Lebensqualität. Abemaciclib ist der zweite CDK4/6-Inhibitor, der in der Gruppe der Erstlinien postmenopausalen Frauen in Kombination mit einem Aromatasehemmer einen Überlebensvorteil zeigt. Ein beträchtlicher Zusatznutzen ist in Anbetracht des Schweregrads der Erkrankung und den vorliegenden positiven Effekten mehr als verdient. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde: Fragen, bitte. – Herr Hastedt, GKV-SV, bitte.

**Herr Dr. Hastedt:** Guten Tag! Wir haben zwei Fragen an die Kliniker. Die erste Frage richtet sich speziell an die DGHO. Sie beschreiben in Ihrer schriftlichen Stellungnahme den OS-Vorteil als eine Verlängerung der Überlebenszeit, wobei das vorgegebene Signifikanzniveau nicht erreicht worden sei. Für wie valide halten Sie das Ergebnis zum Gesamtüberleben, und können Sie uns bitte Ihre Einschätzung dazu aus der schriftlichen Stellungnahme noch etwas näher erläutern?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eine kurze Einführung. Ich muss nicht mit Aromatasehemmern und CDK4/6-Inhibitoren anfangen. Das haben wir die letzten sechs Jahre, seit 2017, durchgearbeitet. Wir hatten schon darauf hingewiesen, dass hier vielleicht anders als in vielen anderen Verfahren, die wir hier haben, unsere Welten etwas unterschiedlich sind. Wir haben immer versucht, die Welt der Kliniker mit den Leitlinien und das, was Sie diskutieren, einigermaßen übereinanderzubringen. Hier hatten wir am Anfang von vornherein das große Thema, dass uns das progressionsfreie Überleben als Endpunkt zur Verfügung steht, für Sie für die Bewertung nicht. Das ist sicher ein großes Thema, weil wir gerade zu der frühen Bewertung, die wir 2017/18/19 durchgeführt haben, konstant die Hazard Ratios von ungefähr 0,5 hatten, also eine Verdoppelung der progressionsfreien Überlebenszeit. Das ist klinisch wichtig. Inzwischen sind wir in der Klinik gar nicht mehr in der Diskussion, ob wir CDK4/6-Inhibitoren einsetzen, sondern welchen wir einsetzen. Da schauen wir uns die Fragen zur Überlebenszeit sehr kritisch an. Das haben wir in unserer Stellungnahme deutlich zu machen versucht. Vielleicht etwas überraschend war, dass in den Studien zu Palbociclib diese Überlebenszeit nicht signifikant war. In der Studie MONARCH 3 gab es ein festgelegtes Signifikanzniveau, das, wenn wir die Daten richtig gelesen haben, nicht erreicht wurde. Aber in der Metaanalyse der beiden Studien, gerade von Frau Kretschmer beschrieben, zeigt sich ein signifikanter Unterschied. Anders gesagt: Unser Eindruck ist, die Studien waren unterpower, um Überlebensvorteile zu zeigen. Nur mit größeren Patientenzahlen kann man das zeigen. Das haben wir auszudrücken versucht.

Der dritte. Ribociclib zeigte in Kombination mit Letrozol diesen Überlebensvorteil. Das sind zurzeit die Daten, die wir in den Leitlinien diskutieren, ob wir davon ausgehen können, dass alle CDK4/6-Inhibitoren gleich sind oder ob es möglicherweise einen oder zwei gibt, die etwas wirksamer sind als der dritte. – Ist das ausführlich genug gewesen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Ich sehe, Frau Lüftner hat den Daumen gehoben. – Herr Hastedt, ist Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Hastedt:** Ja, vielen Dank für die Erläuterung. – Ich möchte gerne eine zweite Frage anschließen. Sie hatten das eben schon angesprochen, Herr Wörmann. Wir wollten sowohl Sie von der DGHO als auch Sie von der AkdÄ bitten, die Rolle von Abemaciclib in der Versorgung im Vergleich zu den anderen CDK4/6-Inhibitoren einzuordnen. Gibt es bei Abemaciclib

weiterhin eine Zurückhaltung wegen des Problems mit den Diarrhöen, oder wird das Abemaciclib genauso häufig eingesetzt wie die anderen CDK4/6-Inhibitoren? Wird sich das durch die aktuellen Daten ändern, bzw. hat sich durch die aktuellen Daten irgendetwas geändert?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte beginnen, Frau Lüftner oder Herr Wörmann? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe keine Versorgungszahlen. Ich weiß nicht, wie die Verkaufszahlen dieser Präparate in dieser Erstsituation sind. Es überlappt sich inzwischen mit dem früheren Einsatz. Mein persönlicher Eindruck ist, dass sich die verschiedenen onkologisch/gynäkologisch-onkologisch Aktiven auf jeweils ein Präparat in den letzten Jahren eingestellt haben. Man hat sein Lieblingspräparat und kennt es perfekt. Dazu gehört zum Beispiel, dass man die Blutbildkontrollen entsprechend arrangiert, oder aber, dass man das inzwischen sehr differenzierte Diarrhö-Management in den ersten Wochen unter Abemaciclib mit dem Patienten bespricht. Nach meinem Empfinden gibt es nur relativ wenige, die mit diesem Management nicht zurechtkommen und auf einen anderen CDK4/6-Inhibitor wechseln. Das ist mein Eindruck aus den Gesprächen. Dafür habe ich keine Zahlen. – Ich weiß nicht, Diana [Lüftner], ob ihr Zahlen habt, um das zu belegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich will mich dem komplett anschließen. Es ist gesund für die Patientinnen und für den Doktor, dass man sich auf ein Präparat einordnet. Wenn ich die Zuweise aus Berlin und Brandenburg betrachte, stelle ich fest, von den gleichen Doktoren sind die Patientinnen auf das gleiche Präparat eingestellt. Ich würde es fast als sehr gut balanciert ansehen. Bei dem einen, nämlich beim Abemaciclib, haben wir den Vorteil, dass wir keine Compliance-Komplikationen haben können, weil es durchgängig genommen wird, im Gegensatz zu Ribociclib und dem Palbociclib, das ich auch nicht mehr präferiere. Das heißt, da muss die Patientin nicht aufpassen, nimmt sie drei Wochen on und eine Woche off, sondern sie nimmt das einfach durchgängig.

Gleich sind die Präparate nicht. Tatsächlich ist das Abemaciclib etwas mehr mit Diarrhöen behaftet, dafür macht es weniger Neutropenien. Kontrollieren muss man es überall gleich. Dass man Patientinnen von Abemaciclib herunternehmen muss, zum Beispiel wegen Transaminasenanstieg, was unter Ribociclib durchaus passieren kann, ist deutlich seltener. Ich glaube, dass die Kollegen das sehr schätzen. Sie müssen die Patientinnen mit dem Durchfall gegebenenfalls kontrollieren. Aber Blutentnahmen wegen Transaminasen sind nicht nötig. Es ist sehr balanciert. Die beiden sind nach klinischem Ermessen überlegen, insbesondere dem Palbociclib. Das hat Herr Wörmann schon angeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Lüftner. – Herr Professor Ludwig oder Herr Professor Emons für die AkdÄ.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Herr Hecken, ich würde gerne an Herrn Professor Emons weiterleiten, der zu dieser Frage über ungleich mehr klinische Erfahrung verfügt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Herr Emons.

**Herr Prof. Dr. Emons (AkdÄ):** Ich sehe das genauso wie die Kollegin und der Kollege von der DGHO. Im Wesentlichen wird sich jede Ärztin und jeder Arzt auf ein Präparat einschließen, womit er oder sie die besten oder meisten Erfahrungen hat. Das ist auch gut so. Ich denke, es wird noch immer zwischen den Herstellern heftig diskutiert, welches Präparat das beste ist. Das hatten wir vor einigen Jahrzehnten mit den Aromatasehemmern. Letztendlich sind die mehr oder weniger gleich geblieben. Ich sehe das hier ähnlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Emons. – Jetzt Frau Professor Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich möchte auf die Frage von Herrn Hastedt bezüglich OS in der Fachinformation eingehen. Ich glaube, darauf referenzieren Sie, Herr Hastedt. Es gibt

keine Signifikanz. Was wir aber sehen, ist erstens die Metaanalyse und zweitens die Auswertung innerhalb des Dossiers, der Einzelstudie MONARCH 3, wo wir signifikante Effekte beim Überleben haben, fast 13 Monate, was für die Frauen wirklich bedeutsam ist. Warum das so in der Fachinformation ist, würde ich gerne an Frau Lehmann weiterleiten, wenn das für Sie okay ist, Herr Hecken. Sie hat nämlich die Details dazu.

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

**Frau Dr. Lehmann (Lilly):** In der Fachinformation ist von einem nicht signifikanten Ergebnis von MONARCH 3 die Rede. Das liegt daran, dass diese Daten mit einem sogenannten Alpha Spending ausgewertet wurden. Das wurde gemäß dem statistischen Analyseplan für die Studie so durchgeführt. Das heißt, das Alpha wird aufgeteilt. Dadurch erniedrigt sich gewissermaßen der p-Wert, der erreicht werden muss, um Signifikanz zu erhalten. Er lag in diesem Fall bei etwa 0,02. Das heißt, es ist ein etwas niedrigeres Signifikanzniveau. Für das Dossier haben wir ein ganz anderes Setting. Wir haben eine Metaanalyse gemacht und dort das anerkannte Signifikanzniveau von 0,05 für den p-Wert angelegt. Sowohl mit der Metaanalyse als auch mit der MONARCH-3-Studie liegen wir mit dem p-Wert darunter. Das heißt, wir haben signifikante Daten und sehen den für die Patientinnen relevanten Vorteil im Gesamtüberleben. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Lehmann. – Herr Hastedt, Nachfrage?

(Herr Dr. Hastedt: Nein, im Moment keine Nachfrage, danke!)

Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Herr Broicher von der KBV.

**Herr Dr. Broicher:** Danke schön. – Ich hätte eine Frage zur Studie MONARCH plus, die in China durchgeführt wurde. Könnten die Kliniker vielleicht zur Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext Stellung nehmen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer möchte, wer kann dazu etwas sagen? – Kliniker? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann nicht wirklich dazu Stellung nehmen. Das ist, was wir eben gesagt haben. Wir finden es grundsätzlich bedauerlich, dass es zu vielen dieser großen kritischen Fragen nur eine einzige Studie gibt. Das heißt, wir begrüßen, dass es eine zweite Studie gibt, die sicherstellt, dass es sich nicht um einen reinen Zufallseffekt handelt. Wir sehen, dass die Studie ähnlich durchgeführt wird, und wir sehen vor allem auch, dass in dieser Metaanalyse ein signifikanter Unterschied da war.

Noch kurz zu der Diskussion von eben. Es gab in der Studie MONARCH 3 ein präspezifiziertes Signifikanzniveau, und das ist nicht erreicht worden. Aber in der Metaanalyse kommt der Überlebensvorteil signifikant heraus. Das haben wir in unserer Stellungnahme deutlich gesagt. Ob es weitere Unterschiede gibt, kann ich so nicht weiter sagen. Das ist wahrscheinlich eine Frage an den pU.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Korfel, bitte.

**Frau Dr. Korfel (Lilly):** Zu der Vergleichbarkeit der beiden Studien. Es ist so, dass die Studien nicht identisch sind, was ihre Population betrifft. Es gibt gewisse Unterschiede. Der größte Unterschied ist darin zu sehen, dass die Patienten in der chinesischen Studie etwas jünger sind. Es gibt auch einen gewissen Anteil an Patienten, die innerhalb des ersten Jahres nach Ende ihrer adjuvanten Therapie rezidiert sind. Ansonsten sind viele Parameter vergleichbar. Wir gehen davon aus, dass die beiden Kollektive insofern vergleichbar sind, als zum Beispiel beim progressionsfreien Überleben, dem Überleben ohne ein Rezidiv, das Hazard Ratio fast genau das gleiche ist. Das heißt, die Ergebnisse, die in beiden Studien erzielt wurden, sind absolut vergleichbar. Auch die Charakteristika sind weitgehend – mit einigen Ausnahmen – vergleichbar. Insgesamt können wir eine gute Vergleichbarkeit dieser beiden Kollektive annehmen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Korfel. – Nachfrage, Herr Broicher?

**Herr Dr. Broicher:** Wir haben für das Gesamtüberleben in der MONARCH 3 eine kürzere Beobachtungszeit. Planen Sie, noch weitere Analysen durchzuführen? Es wurde beschrieben, dass das schon die finale Analyse sei. Aber vielleicht werten Sie trotzdem noch etwas aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lehmann, bitte.

**Frau Dr. Lehmann (Lilly):** Ich nehme an, Sie sprachen von der MONARCH-plus-Studie.

(Herr Dr. Broicher: Ja, Verzeihung!)

Es war der finale Datenschnitt, den wir im Dossier dargestellt haben. Es gibt keinen weiteren Datenschnitt; denn nach diesem Datenschnitt war ein Crossover vom Placeobarm in den Abemaciclib-Arm erlaubt. Das heißt, man kann dann keine vergleichenden Analysen mehr durchführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Erledigt, Herr Broicher? – Sie nicken. Gibt es weitere Fragen? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Dr. Preukschat:** Vielen Dank. – Ich wollte erklären, weil das im Eingangsstatement vom pharmazeutischen Hersteller aufgegriffen wurde, warum wir in dieser Datensituation für die Patient Reported Outcomes nur die erstmalige Verschlechterung heranziehen konnten. Wir haben vor längerer Zeit ausführlich beschrieben – es hat auch Eingang in unser Methodenpapier gefunden –, dass wir ein Problem bei deutlich unterschiedlichen Beobachtungsdauern sehen, wie wir sie hier haben, das heißt im Median im Interventionsarm 18 Monate gegenüber 13 bzw. in der anderen Studie 11 Monaten im Vergleichsarm, dass wir in dieser Datensituation Analysen, die eine dauerhafte Veränderung oder, auch wenn man sie umbenennt, nachhaltige Veränderung nicht heranziehen können, weil sie per se verzerrt sind. Das heißt, für den länger beobachteten Arm, was wie hier in der Regel der Interventionsarm ist, ist es deutlich schwieriger, ein Ereignis einer dauerhaften Verschlechterung zu erreichen. Diese Verzerrung ist ein Problem, auch wenn wir inhaltlich völlig verstehen, Aussagen dazu zu machen, ob eine Verschlechterung wirklich nachhaltig ist und nicht nur erstmalig. Das einfach zur Erklärung. Wir haben das letzte Woche bei der Erörterung zum Methodenpapier mit allen Beteiligten ausführlich diskutiert. Die Lösung für dieses Problem wäre natürlich, dass man die Beobachtung der Patient Reported Outcomes nicht an den Progress koppelt, sondern dass man auch über den Progress hinaus beobachtet, zum Beispiel in dieser Situation drei oder vier Jahre nach Studienbeginn, und damit vergleichbare Beobachtungsdauern in beiden Armen erreicht und dann die Möglichkeit hätte, ganz andere Analysen zu fahren. Das wäre der Lösungsvorschlag von unserer Seite. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Der Lösungsvorschlag war für mich spannend, weil ich mir mit Blick auf Ihre Dossierbewertung die Frage gestellt hatte, welche Operationalisierungen in einer solchen Datensituation sinnvollerweise herangezogen, interpretiert werden sollten, um auch langfristige Veränderungen adäquat abbilden zu können. Das haben Sie gerade gesagt. – Frau Kretschmer, Sie haben sich dazu gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank. – Wir haben die Diskussion zur erstmaligen nachhaltigen Verschlechterung schon im Zuge von Abemaciclib geführt. Das Problem, Frau Preukschat, ist auch: Die Frauen sind nach einem Progress vermutlich auf einer Chemo. Dann haben wir wieder das Problem mit einer unterschiedlichen Therapie. Für mich stellt sich das, als kein methodischer Spezialist, genauso schwierig dar. Insgesamt muss man, finde ich, den gesamten Therapieverlauf betrachten. Die beste Information, die beste Evidenz, die wir dafür haben, ist die Verwertung von erstmaliger nachhaltiger Verschlechterung. Dann sehe ich das gesamte Spektrum: Was bedeutet die Behandlung für die Patientin? Zu Beginn, wie bereits gesagt, haben wir einige transiente Effekte, die den unerwünschten Ereignissen zuzuordnen sind. Die sind bekannt. Das ist nicht wegzudiskutieren, es ist so. Das gehört zu den



unerwünschten Ereignissen, ist handhabbar, behandelbar. Die sind für die Patienten, wie sie selber sagen, nicht die Top-Top, stehen nicht auf der Wunschkategorie ganz oben.

Im weiteren Verlauf sehen wir in den Gesundheitsskalen positive Effekte. Wir haben emotionale, kognitive Vorteile, wir haben weniger Schmerz. Für uns stellt sich das so dar: Zu Beginn sind die Aromatasehemmer alleine und die Kombinationstherapie gleich, im weiteren Verlauf überwiegen die Parameter, die in den Symptomskalen Gesundheitsqualität, Lebensqualität besser da sind. Für uns ist der Unterschied der Nachbeobachtungszeit der Therapie geschuldet. Wenn die Frauen länger leben und die unter Aromatasehemmern früher einen Progress zeigen, haben wir das Problem, das sich meiner Meinung nach nicht auflösen lässt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer. – Bitte schön, Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich verstehe sehr wohl die methodische Idee, nach drei bis vier Jahren, ausgehend von einer Baseline-Randomisierung, einen Patient Reported Outcome machen zu wollen. Die Studie ist einige Jahre alt. Vom damaligen Zeitpunkt wäre das mit Einschränkungen vielleicht zielführend gewesen. Aber in die Zukunft projiziert – Sie sprechen von einem Methodenansatz, den Sie letzte Woche besprochen haben – muss man sagen: Innerhalb des Zeitraums von drei bis vier Jahren haben wir eine unglaubliche Heterogenität der Behandlungen innerhalb der Patienten. Das sind optionale endokrine Therapien, mono wie kombi, verschiedene Chemotherapien, mono wie kombi, und vor allen Dingen jetzt auch ADCs, also Antikörperwirkstoffkonjugate, bei HER2-low innerhalb dieser Population. Mir scheint das aus der klinischen Perspektive als nicht mehr auswertbar.

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

**Frau Dr. Preukschat:** Gerne würde ich dazu kurz Stellung nehmen. Was man jetzt heraus hört, ist die Diskussion, welchen Estimand man für die Nutzenbewertung betrachtet. Wir wollen gerne den sogenannten Treatment Policy Estimand betrachten. Das heißt, uns interessiert genau die Therapiestrategie in Gänze. Wir glauben, dass diese Daten für die Patienten diejenigen sind, die wichtig und interessant sind. Das heißt: Habe ich langfristig mit derjenigen Therapiestrategie tatsächlich einen Vorteil hinsichtlich Lebensqualität und Symptomatik?

Noch einmal zu Ihrer Ausführung, Frau Kretschmer. Die Vorteile, die Sie aufgeführt haben, die sich in Ihrer Auswertung zur nachhaltigen Verschlechterung zeigen, sind ganz eindeutig aus unserer Sicht nicht interpretierbar. Die Verschlechterung um 15 Prozent ohne nachfolgende Verbesserung auf eine Punktzahl unterhalb dieses Niveaus ist im Interventionsarm schlechter zu erreichen. Die Wahrscheinlichkeit ist aufgrund der längeren Beobachtung höher, dass zu irgendeinem Zeitpunkt eine kurzfristige Verbesserung eintritt. Das heißt, diese Vorteile sind aus unserer Sicht nicht interpretierbar, nicht aussagekräftig und für die Nutzenbewertung nicht heranziehbar. – Danke schön.

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich verstehe das, was Sie sagen; das ist jetzt an das IQWiG gerichtet. Es ist mehr als wünschenswert, dass man Therapiesequenzen mit Quality of Life assoziiert. Aber das ist die Aufgabe von Registern. Denn nur im Rahmen von Registern werden Sie eine Fallzahl erreichen, mit der man die einzelnen Arme überhaupt bewerten kann. Das kann man nach meinem Ermessen nicht als Aufgabe an eine randomisierte klinische Studie stellen, die in den einzelnen Therapiesequenzen oder pro Arm, wie man es auch benennen mag, zu klein ist. Da würden Sie nach meinem Ermessen keinen Unterschied an Effekten sehen, selbst wenn es ihn gibt, weil die Fallzahl innerhalb einer randomisierten Studie zu klein wird. Das ist die Aufgabe von Registern von mehreren Tausend Patientinnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Lüftner. – Frau Korfel für den pU.

**Frau Dr. Korfel (Lilly):** Ich möchte zu der Betrachtung „Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung“ vs. „Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung“ etwas sagen. Wir haben tatsächlich bei einigen Nebenwirkungen vor allem Nachteile in der Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung. Aber wir haben keinen einzigen Aspekt, der negativ ist bzw. wo wir eine schnellere Verschlechterung haben bei der Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung, sogar weiter: Wir haben einige Aspekte, wo die Zeit bis zur nachhaltigen Verschlechterung bei Abemaciclib besser ist, und zwar bei wichtigen Aspekten wie zum Beispiel kognitive Funktion, allgemeiner Gesundheitszustand. Man darf nicht vergessen, das alles ist grob betrachtet zumindest Erhaltung der Lebensqualität. Nicht zu vergessen ist auch: Vor all dem steht eine beträchtliche Lebensverlängerung. Das sollte man bei der Betrachtung der Nebenwirkungen nicht vergessen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Korfel. – Herr Broicher, KBV.

**Herr Dr. Broicher:** Ich habe eine Frage zum finalen Datenschnitt der MONARCH-3-Studie an den pU. Können Sie grob abschätzen, wann das passieren wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Kretschmer.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Es kommt noch ein Datenschnitt im Verlauf dieses Jahres, aber es ist nicht zu erwarten, dass noch Unterschiede auftreten. Wir haben schon signifikante Effekte beim OS. Das ist dann der final Finale. Danach ist Schluss.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Hinweise? – Herr Broicher.

**Herr Dr. Broicher:** Ich hätte noch eine Frage zur Diarrhö. Die wurde bei den Analysen sowohl bei der Morbidität als auch bei den Nebenwirkungen erfasst bzw. aufgeführt. Könnten die Kliniker oder auch der pU Stellung dazu nehmen, ob es sich primär um eine Nebenwirkung handelt oder ob es ein Symptom der Erkrankung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das ist eine sehr charmante Frage. Es ist eine klare Nebenwirkung. Außerhalb von sehr seltenen intestinalen Befällen haben die Patientinnen bei Luminale-B oder beim lobulären Mammakarzinom üblicherweise keinen Durchfall. Das ist eine Nebenwirkung der Therapie, ganz klar.

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

**Frau Dr. Korfel (Lilly):** Es ist ganz klar eine Nebenwirkung. Ich würde gerne ein bisschen mehr dazu sagen. Die Nebenwirkung tritt vor allem am Anfang auf. Sie ist mit den Maßnahmen, die in der Klinik inzwischen sehr gut bekannt sind, einwandfrei zu beherrschen. Hinzu kommt, dass es vor allem leichtgradige Diarrhöen sind, Grad 1 und 2. Grad 3 ist selten, und Grad 4 haben wir überhaupt nicht. Ganz wichtig zu betonen ist: Bei dem Ganzen geht die Lebensqualität nicht verloren. Bei dem Ganzen haben wir eine Überlebensverlängerung von über einem Jahr. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Frau Kretschmer, wenn Sie möchten, dürfen Sie jetzt kurz zusammenfassen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Das mache ich gerne, vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Die Diskussion zu den Erstlinien bei postmenopausalen Patientinnen mit einem Aromatasehemmer, die wir hier haben, zeigen, dass über Abemaciclib tatsächlich deutliche Vorteile für die Patientinnen bestehen. Wenn wir die Publikationen zu den Patientenwünschen und Patientenbefragungen hinzunehmen, treffen wir genau das, was den Frauen wichtig ist, nämlich eine verlängerte Überlebenszeit, und das bei einer mindestens vergleichbaren Lebensqualität. Hier muss man einfach betrachten: Schaut man sich das methodisch an, oder schaut man sich das bezogen auf die Qualität für die zu behandelnden Patientinnen bei einer zu

Beginn vergleichbaren Lebensqualität und im weiteren Verlauf in einigen Aspekten mit tatsächlichen Vorteilen für die Patientinnen an?

Die unerwünschten Ereignisse sind bekannt. Die Diarrhö kam in der Diskussion häufiger vor. Wie die Diarrhöen, die transient zu Beginn auftreten, zu behandeln sind, etwa mit Loperamid, ist in den Leitlinien gut dargelegt. Was ich von unseren Kollegen höre oder was hier von der DGHO geäußert wurde, ist: Es ist bekannt. Die Kliniker wählen die Patientinnen vielleicht schon im Gespräch so aus, wie sie damit umgehen können. Die unerwünschten Ereignisse sind da, sie sind handhabbar und spielen in der Wahrnehmung der Patientinnen in der Behandlung eine nachrangige Rolle.

Was wäre die Alternative? Chemotherapie wäre das Nächste, was ansteht, wenn nicht mit CDK4/6, in diesem Fall mit Abemaciclib, behandelt würde. Diese Diskussion brauchen wir hier nicht aufzumachen. Somit steht am Ende für Abemaciclib in Kombination mit dem Aromatasehemmer für uns ganz eindeutig der deutliche Überlebensvorteil von über einem Jahr bei einer vergleichbaren bis besseren Lebensqualität und handhabbaren Nebenwirkungen unter dem Strich. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Kretschmer! Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben, auch an diejenigen, die Fragen gestellt haben! Wir werden das selbstverständlich diskutieren. Ich verabschiede mich von allen, die uns jetzt verlassen.

Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 11:39 Uhr