



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Imlunestrant (D-1313)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Juli 2026  
von 13:59 Uhr bis 14:40 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Rechsteiner  
Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Sanden  
Frau PD Dr. Korfel

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

Herr Prof. Hartkopf

Angemeldeter Teilnehmender der **Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. (AGO)/ Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V (DGGG)**:

Herr Prof. Schmidt

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

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

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Frau Pfeiffer  
Herr Mehlig

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

Frau Dr. Sobel  
Herr Fecker

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

Frau Dr. Kleimann  
Herr Dr. Schneider

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Sendelbeck  
Frau von Salisch

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

Frau Frenoy  
Frau Seiler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Menarini Stemline Deutschland GmbH**:

Frau Deichmann  
Frau Hofstetter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Gilead Sciences GmbH**:

Herr Dr. Welte  
Frau Dr. Prasad

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

Beginn der Anhörung: 13:59 Uhr

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu der mündlichen Anhörung im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir beschäftigen uns jetzt mit Imlunestrant in der Indikation ER-positives, HER2-negatives, lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom mit aktivierender ESR1-Mutation. Es handelt sich um eine Nutzenbewertung zur Markteinführung.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Juni 2026. Wir haben schriftliche Stellungnahmen erhalten von Lilly Deutschland, dem pharmazeutischen Unternehmer, von den weiteren pharmazeutischen Unternehmern: Eisai, Roche Pharma, Daiichi Sankyo Deutschland, AstraZeneca, MSD Sharp & Dohme, Gilead Sciences und Menarini Stemline Deutschland, von den Fachgesellschaften: der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Senologie, Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Lilly Deutschland müssten anwesend sein: Frau Dr. Rechsteiner, Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Sanden und Frau PD Dr. Korfel, für die Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Professor Dr. Hartkopf, für die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Schmidt, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann, für Eisai Frau Pfeiffer und Herr Mehlig, für Roche Pharma Frau Dr. Sobel und Herr Fecker, für Daiichi Sankyo Deutschland Frau Dr. Kleimann und Herr Dr. Schneider, für AstraZeneca Frau Sendelbeck und Frau von Salisch, für MSD Sharp & Dohme Frau Frenoy und Frau Seiler, für Menarini Stemline Deutschland Frau Deichmann und Frau Hofstetter, für Gilead Sciences Herr Dr. Welte und Frau Dr. Prasad sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Frau Professor Kretschmer, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Meine Damen und Herren, einen schönen guten Nachmittag! Wir sprechen heute über Imlunestrant bei Frauen mit Östrogenrezeptor-positivem, HER2-negativem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs mit einer aktivierenden ESR1-Mutation bei Patientinnen, die zuvor eine endokrine Therapie erhalten hatten und darauf progredient geworden sind. Bevor ich meine Einführung beginne, stellt sich wie üblich das Team vor, das für Ihre Fragen mit mir hier vor Ort ist. Dafür übergebe ich zuerst an Frau Rechsteiner.

**Frau Dr. Rechsteiner (Lilly):** Mein Name ist Juliane Rechsteiner, ich bin bei Lilly als Market Access Managerin für das Produkt Imlunestrant verantwortlich. Damit übergebe ich an meine Kollegin, Frau Dr. Korfel.

**Frau PD Dr. Korfel (Lilly):** Mein Name ist Agnieszka Korfel, ich bin bei Lilly Deutschland seitens Medical Affairs für das Produkt verantwortlich und übergebe an meinen Kollegen, Herrn Sanden.

**Herr Sanden (Lilly):** Guten Morgen, mein Name ist Louis Sanden, Lilly Deutschland. Es stehe für jegliche Fragen bezüglich der Statistik für dieses Produkt zur Verfügung und darf das Wort wieder an Frau Kretschmer zurückgeben.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank. Mein Name ist Beate Kretschmer, ich leite die Abteilung Market Access. – Bei den Patientinnen, die von unserer Zulassung umfasst sind, handelt es sich um Frauen, die unheilbar krank sind. Sie wurden erneut mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert, obwohl sie längere Zeit glaubten, wieder gesund zu sein. Das ist für die Patientinnen ein emotionaler Rückschlag und damit eine sehr belastende Situation für sie und ihre Angehörigen.

Die Frauen sind circa 60 Jahre alt, und deshalb ist zusätzliche Lebenszeit ein hohes Gut. Sie haben Familie mit Kindern und Enkelkindern, zum Teil auch pflegebedürftige Eltern, sind beruflich eingebunden und wollen mehr Zeit, um die Dinge zu tun, die für sie ein normales Leben bedeuten. Es muss das Ziel sein, diesen Frauen ein möglichst langes Überleben bei vergleichsweise guter Lebensqualität zu ermöglichen und ein erneutes Tumorwachstum und eine Chemotherapie so lange wie möglich hinauszuzögern.

Für die Bewertung liegen Ihnen die Daten aus der EMBER-3-Studie, einer international durchgeführten Phase-III-Studie, mit drei Datenschnitten vor. Die Studie wurde 2021 gestartet. In die Studie waren adjuvante und Erstlinienpatientinnen eingeschlossen, die unter einer endokrinen Therapie in der Erkrankung vorangeschritten sind. Die Patientinnen wurden in der Adjuvanz und in der Erstlinie mit einem Aromataseinhibitor behandelt. Sie mussten folglich Fulvestrant erhalten; denn ein Wirkstoff- und Klassenwechsel ist nach den Leitlinien empfohlen und wurde vom G-BA im Beratungsgespräch als notwendig erachtet. Dieses Vorgehen ist nach G-BA und IQWiG ausreichend, um den individualisierten Therapieansatz hinreichend zu erfüllen.

Die Ergebnisse zeigen, dass Imlunestrant Vorteile für die Erst- und Zweitlinienpatientinnen besitzt. In der Erstlinie sehen wir durchweg numerische Vorteile, in der Zweitlinie sind folgende Effekte signifikant: Imlunestrant verlängert das Gesamtüberleben um fast ein Jahr. Die Patientinnen überleben damit fast doppelt so lange wie unter Fulvestrant. Das ist ein außerordentlicher Effekt und bedeutet für die Frauen, dass sie nach der Diagnose, der Krebs ist zurück, einen wichtigen Wunsch erfüllt bekommen. Sie können mit einer Imlunestrant-Behandlung länger überleben und mehr Zeit mit sich und der Familie haben.

Zusätzlich wird durch die Behandlung mit Imlunestrant die Zeit bis zur ersten Chemotherapie verlängert. Damit müssen Patientinnen erst viel später der erheblichen Toxizität der Chemotherapie ausgesetzt werden, können eine längere Zeit ohne belastende Nebenwirkungen verbringen, die das tägliche Leben deutlich beeinträchtigen. Darüber hinaus berichten die Patientinnen von weniger Schmerzen und davon, dass sie ihre täglichen Aufgaben trotz der Therapie viel besser bewältigen können. Dadurch gewinnen sie wertvolle Zeit mit Familie und Freunden sowie für ihre Hobbys, die ihnen unbeschwerte Momente und Abstand von den Gedanken an die Erkrankung ermöglichen und ihnen mehr Selbstbestimmung im Alltag geben.

Die bisherige Bewertung erkennt die Überlebensvorteile als beträchtlich an. Allerdings werden die signifikanten Effekte auf die Lebensqualität nicht berücksichtigt und das offene Studiendesign kritisiert. Diesem Vorgehen widersprechen wir nachdrücklich. Die EMBER-3-Studie wurde im offenen Design durchgeführt. Dies ist jedoch in diesem Behandlungssetting klinische Studienpraxis. Warum ist das so? Fulvestrant wird mittels einer intramuskulären Injektion verabreicht. Imlunestrant ist jedoch oral verfügbar.

Eine Verblindung wäre nur dann möglich gewesen, wenn die Verumgruppe eine intramuskuläre Placeboinjektion erhalten hätte. Diese belastende Scheintherapie ist ethisch nicht vertretbar und wurde hier nicht angewendet, um eine Verblindung zu erreichen. Darüber hinaus ist nicht ersichtlich, weshalb das offene Studiendesign den Endpunkt Gesamtüberleben negativ beeinflusst haben sollte. Der Tod ist ein objektiver, eindeutig feststellbarer und binärer Endpunkt. Ein relevantes Interpretations- oder Beurteilungsrisiko besteht hier nicht. Eine Herabstufung aufgrund des Studiendesigns ist also nicht gerechtfertigt. Auch sind die Daten zur Lebensqualität in der Bewertung zu berücksichtigen;

denn die Rücklaufquoten sind für eine Studie zum fortgeschrittenen Brustkrebs mit 70 bis 80 Prozent sehr hoch. Im späteren Verlauf verlieren wir einige Patientinnen, was aber nicht überraschend ist, weil viele Patientinnen am Ende bereits einen Progress erlitten hatten und deshalb nicht mehr auf Studientherapie waren. Für die Patientinnen so wichtige Vorteile wie Schmerz und die Fähigkeit, den Alltag besser meistern zu können und Zeit mit Familie, Freunden und für Hobbys zu haben, dürfen hier nicht ausgeschlossen werden.

In der Gesamtschau zeigt sich für Imlunestrant bei Patientinnen in der Zweitlinie klinisch überzeugende und für die Patientinnen hochrelevante Vorteile. In der Erstlinie sehen wir durchweg numerische Vorteile. Zu wissen, dass die Patientinnen fast 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. Diese Lebenszeit verbringen sie schmerzfreier, mit mehr Selbstbestimmung und mehr unbeschwerter Zeit; denn Imlunestrant ist hervorragend verträglich und wird oral verabreicht. Imlunestrant ist das erste Produkt überhaupt, das bei dieser Patientenpopulation einen Überlebensvorteil gezeigt hat, der so bedeutsam ausfällt.

Ein beträchtlicher Zusatznutzen ist auf der Basis dieser durchweg positiven Effekte beim Gesamtüberleben, der Lebensqualität und der damit verbundenen Bedeutung für die Patientinnen mehr als gerechtfertigt. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank, Frau Kretschmer, für diese Einführung. Ich starte mit einer Frage an die Kliniker. In der Nutzenbewertung wurden verschiedene Limitationen der Studie EMBER-3 beschrieben. Diese betreffen unter anderem den Aspekt, dass die Studienpopulation keine Patientinnen umfasst, die während oder innerhalb von 12 Monaten nach Abschluss einer (neo)adjuvanten Tamoxifen-Therapie ein Rezidiv aufweisen. Ferner sind von der Studienpopulation keine Patientinnen umfasst, die eine andere Vorthherapie als einen Aromataseinhibitor, als Monotherapie oder in Kombination mit einem CDK4/6-Inhibitor, in erster Linie erhalten haben. Davon ausgehend bitte ich Sie zu erläutern, inwieweit die Studienpopulation der EMBER-3-Studie aus Ihrer Sicht dem aktuellen Versorgungskontext entspricht. – Herr Professor Schmidt, bitte.

**Herr Prof. Schmidt (AGO DGGG):** Liebe Kolleginnen und Kollegen, das ist eine wichtige Frage, die wir uns angeschaut und in unserer Stellungnahme der AGO dementsprechend kommentiert haben. Unter dem Strich muss man sagen, dass das einzelne Patientengruppen sind, die nicht abgebildet sind, zum Beispiel die Patienten, die Tamoxifen erhalten hatten. Nichtsdestotrotz muss man sagen, dass die Studie das Wesentliche der Population abbildet, um die es geht, weil Tamoxifen zunehmend weniger eingesetzt wird. Das Zentrale war bereits gesagt. Wir haben einen sehr eindeutigen Vorteil für das Gesamtüberleben. Wenn man sich die Nebenwirkungsdaten anschaut und in Relation setzt, scheint das offensichtlich mit einem vergleichsweise günstigen Nebenwirkungsprofil einherzugehen. Deshalb waren wir, auch unter Berücksichtigung des oberen 95 Prozent-Konfidenzintervalls, ich glaube, das war 0,86, knapp in unserer Bewertung, summa summarum, bei einem beträchtlichen Zusatznutzen gewesen.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Inhaltlich haben wir keine Diskrepanzen. Ich ergänze zwei Punkte: Der eine Punkt ist der, den ich wegen des Protokolls noch einmal erwähne, dass die Studie ursprünglich breiter angelegt gewesen ist und nicht auf die Gruppe gepowert war, die jetzt hier ausgewertet wurde. Aber es passt zu dem, was wir beim Prostatakarzinom diskutiert haben. Wenn Resistenzen auftreten, sind diese genetischen Aberrationen, über die wir hier reden, ESR1-Mutationen, häufig. Damit selektionieren wir eine Gruppe von Frauen heraus, die ein besonders hohes Risiko haben, was wir identifizieren können. Die anderen profitieren nicht davon. Das ist wiederum nicht das, was sich ursprünglich von der Firma in der Studie erhofft worden war.

Aber wir sind biologisch wieder bei einer Subgruppe, die wir gut identifizieren können. Das führt bei uns wiederum dazu, bevor die Frage gleich vom GKV-Spitzenverband kommt, dass die ESMO MCBS-Bewertung nicht dem entspricht, was sich die Firma wünscht, aber auch nicht die gesamte Population abbildet, weil die ESMO-Wertung alles nimmt und nicht nur diese ESR1-positive Gruppe.

Wenn Sie zu Subgruppen fragen, ob alles abgebildet wird – ich glaube, fast. Was uns trotzdem ärgert, und das sage ich deutlich, ist: Ich finde es schwierig, dass die Männer als eigene Subgruppe extra herausgenommen wurden, obwohl fast kein einziger Mann in der Studie randomisiert wurde. Die Gruppe von Männern mit Mammakarzinom ist eine schwierige Gruppe, die, wenn ich es etwas vereinfache, aus drei Subgruppen besteht. Das sind einmal Patienten mit einem erhöhten weiblichen Hormongehalt, das sind XXY-Patienten/ Klinefelter-Syndrom-Patienten, die wir kennen, oder es sind BRCA1-/ BRCA2-Patienten, das sind die, die häufig rezeptornegativ sind, dann bleibt noch eine dritte Gruppe. Die hier auch noch als Subgruppe zu bewerten – ich glaube, man kann es gleich lassen. Wir haben das schon öfter kritisiert. Ich sehe, dass sie biologisch einfach identifizierbar sind, aber zielführend finde ich diese Subgruppenbildung nicht.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde, ob es Fragen gibt, die noch nicht von Herrn Professor Wörmann antizipiert worden sind. Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich greife den Punkt hinsichtlich des Übertragens der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext auf. Das IQWiG schlägt den Zusatznutzen in der Teilpopulation 3 nur für die Patientinnen vor, für die Fulvestrant die patientenindividuell geeignete Vergleichstherapie gewesen wäre. Wenn man sich die aktuelle Version der S3-Leitlinie anschaut, dann wird für die Vortherapie in dieser Gruppe die Behandlung mit den CDK4/6-Inhibitoren als Sollempfehlung geführt und würde in der Rethherapie faktisch wegfallen. Eine Rethherapie mit CDK4/6-Inhibitoren wird nicht empfohlen, sodass die patientenindividuellen Optionen, die wir hier bestimmt haben, in der Praxis zusammenschrumpfen würden.

Dann stellt sich für mich die Frage, ob die Ergebnisse gegenüber Fulvestrant in Bezug auf die anderen antihormonellen Therapieoptionen generalisierbar sind, die im Rahmen der patientenindividuellen Therapie hier bestimmt worden sind – Anastrozol, Exemestan und Letrozol, Tamoxifen.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herr Professor Hartkopf, bitte.

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Das ist eine wichtige und gute Beobachtung. Es ist allerdings in der breiten klinischen Praxis so, dass wir in der Regel in der Erstlinie die endokrine Therapieoption Aromataseinhibitor mit den CDK4/6-Inhibitoren kombinieren und dann in den weiteren Therapielinien das Fulvestrant anwenden. Ich glaube, was man im klinischen Kontext beachten muss, ist die generelle Fragestellung: Möchte ich bei der Patientin weiterhin endokrin behandeln? Ich denke, diese Entscheidung sollte von den Studienärzten, bevor man so eine Patientin in der Studie einschließt, berücksichtigt werden. Wenn man diese Frage mit Ja beantwortet, gibt es bis auf die ganz neuen therapeutischen Optionen, über die wir jetzt sprechen, neben dem Fulvestrant nicht sehr viele Optionen, was man da machen kann. Aromataseinhibitor wechseln würde ich definitiv nicht. Wenn eine Patientin bereits Fulvestrant hatte, bin ich mir auch nicht so sicher, ob ich noch einmal einen Aromataseinhibitor in der nächsten Therapielinie geben würde. Das würde ich, glaube ich, eher auch nicht machen. Die einzige valide Möglichkeit ist, vom Aromataseinhibitor auf das Fulvestrant zu wechseln.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Herr Professor Schmidt, bitte.

**Herr Prof. Schmidt (AGO DGGG):** Das sehe ich eins zu eins genauso wie der Kollege Hartkopf. Das ist in der Linie, um die es geht, die adäquate Standardtherapie. Ich meine, das sind, wie

es angeklungen ist, zu Recht Patientinnen, die erst den Aromatasehemmer und nahezu immer den CDK4/6-Inhibitor gesehen haben. Dennoch werden früher oder später leider nicht wenige Patientinnen progredient. Wenn man aus Nebenwirkungsgründen die Patientin möglichst lange endokrin behandeln lassen möchte, ist Fulvestrant nach wie vor ein absolut adäquater Standard, sodass das Studiendesign sicherlich die Realität widerspiegelt und zusätzlich, auch wenn das sehr offensichtlich ist:

Aber ich sage es noch einmal aus der täglichen klinischen Praxis: Fulvestrant ist ein tolles Medikament, das uns über Jahrzehnte, kann man sagen, begleitet hat. Aber ganz ehrlich, wenn Sie die Patientinnen sehen, die alle vier Wochen eine rechts, eine links bekommen, um es so salopp zu sagen, die tun sich zusehends schwer, wenn das eine längere Therapie ist. Das ist sicherlich ganz banal und praktikabel über den tumorbiologischen Überbau hinaus ein sehr großer Vorteil für diese oralen SERDs, wie das Imlunestrant. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Herr Jantschak, ist Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Jantschak:** Ja, ich nehme mit, dass trotz der sehr breiten patientenindividuellen Therapie auf der Basis der – sagen wir – üblichen Therapiekaskade in der Praxis eigentlich das Gros dieser hier betrachteten Patientinnen mit Fulvestrant abgedeckt werden würde. Ich sehe Nicken. Vielen Dank.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Danke schön. – Herr Hastedt vom GKV-Spitzenverband, bitte.

**Herr Dr. Hastedt:** Wir haben eine Frage zu den Nebenwirkungen. Das IQWiG und die EMA haben die Erhebung und Auswertung der Nebenwirkungen kritisiert. Es bleibt am Ende unklar, ob die als Progressionsereignisse herausgerechneten Nebenwirkungen wirklich einen Progress der Grunderkrankung widerspiegeln haben. Wir haben mitgenommen, dass es ein eher ungewöhnliches Vorgehen war, das Sie in der Studie gewählt haben. Mir ist immer noch nicht klar, mit welcher Begründung Sie das gewählt haben. Ich möchte den pharmazeutischen Unternehmer bitten, dazu auszuführen.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Frau Professor Kretschmer, wer soll antworten?

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Frau Korfel.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Frau Korfel, bitte.

**Frau PD Dr. Korfel (Lilly):** In der Tat wurden in der Studie unerwünschte Ereignisse, die durch den Progress der Erkrankung bedingt waren, nicht erfasst, es sei denn, sie waren schwerwiegender, stärker ausgeprägt, als man das durch den Progress vermutet hätte. Dann sollten sie erfasst werden. Das ist kein ungewöhnliches Vorgehen, sondern das sehen wir in den klinischen Studien relativ häufig. Im Studienprotokoll gab es eine Vorgabe, wie die einzelnen Ärzte die unerwünschten Ereignisse zu klassifizieren haben; das heißt, welche eher als unerwünschte Ereignisse therapiebedingt einzustufen waren und welche nicht. Insofern gehen wir davon aus, dass die unerwünschten Ereignisse gut adäquat abgedeckt wurden. Wir sehen das auch an der sehr niedrigen Abbruchrate in dieser Studie. Bezogen auf die 330 Patientinnen, die Imlunestrant bekommen haben, haben nur 14 Patienten abgebrochen. Das spiegelt wider, wie gut verträglich diese Therapie ist.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Herr Hastedt, ist Ihre Frage beantwortet?

**Herr Dr. Hastedt:** Leider nicht, aber ich habe gesehen, dass sich Frau Nink dazu gemeldet hat.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Frau Nink dazu, bitte. – Herr Jantschak, ich habe Sie nicht vergessen.

**Frau Nink:** Ich wollte das ein wenig einordnen, weil ich glaube, dass das nicht korrekt beschrieben war. Es ging nicht nur darum, dass der Progress in den UE nicht zu erheben ist,



sondern das war deutlich weiter gefasst, nämlich, dass Signs und Symptoms, also unspezifische Zeichen und Symptome der Erkrankung, nicht erfasst werden sollten, ohne dass das objektiviert wurde. Das lag im Wesentlichen im Ermessen der einzelnen Ärztinnen und Ärzte, welche Ereignisse als UE dokumentiert wurden. Das ist ein Problem, wenn es gar nicht erst erfasst wird. Was nicht erfasst ist, kann man in Auswertungen so oder so nicht berücksichtigen. Das fanden wir hier sehr überraschend, weil wir hier, wie schon diskutiert wurde, in der unverblindeten Studie sind. Das führt dazu, dass wir nicht einschätzen können, ob die UE-Erhebung vollständig ist. Das ist das, was die EMA kritisiert hat. Es geht nicht nur um Progress, sondern es geht generell um Symptome und Anzeichen. Das ist nicht das, was wir üblicherweise sehen.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Frau Korfel, bitte.

**Frau PD Dr. Korfel (Lilly):** Ich wollte dazu ergänzend sagen, im Protokoll wurden die Ärzte dazu angehalten, alles, bei dem sie unsicher sind, ob das therapiebedingt oder krankheitsbedingt ist, was auch immer, als unerwünschtes Ereignis zu dokumentieren. Insofern glauben wir, dass die Dokumentation der unerwünschten Ereignisse adäquat stattgefunden hat.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Diesbezüglich hat es eine Kritik der EMA gegeben. Selbst die schienen das als ungewöhnlich angesehen zu haben. Ich habe zu diesem Punkt noch eine weitergehende Frage: Betraf das konkret auch die Dokumentation von SUE?

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Frau Korfel, bitte.

**Frau PD Dr. Korfel (Lilly):** Ja, das betraf insgesamt die Dokumentation. Die EMA hat das zwar angemerkt, aber insgesamt wurde kein Verzerrungspotenzial zugunsten oder zuungunsten des anderen Armes gesehen. Insofern halten wir diese Auswertung für eine valide Auswertung. Auch die EMA hat darauf hingewiesen, dass die unerwünschten Ereignisse in der Tat so niedrig waren, dass hier von einer hervorragenden Verträglichkeit auszugehen ist.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Da gerade wieder von Auswertung gesprochen wurde, noch einmal die Frage: Die SUE wurden nicht vollständig dokumentiert? Das war meine konkrete Frage.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Frau Korfel, bitte.

**Frau PD Dr. Korfel (Lilly):** Doch, sie wurden vollständig dokumentiert.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Das war eine klare Antwort. Gibt es weitere Fragen? Herr Jantschak, noch einmal.

**Herr Dr. Jantschak:** Wenn die SUE vollständig dokumentiert wurden, wurden sie auch adäquat ausgewertet? Ich habe das IQWiG so verstanden, dass die SUE nicht vollständig dokumentiert wurden. Man kann, was nicht vollständig dokumentiert wurde, nicht sachgerecht auswerten. Das wäre dann eine Beschränkung. Aber wenn es vollständig dokumentiert ist, könnte es vollständig nach den IQWiG-Vorgaben ausgewertet werden. Vielleicht kann Frau Nink das aufklären.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Zuerst Frau Nink und danach noch einmal Frau Korfel. Bitte.

**Frau Nink:** Nach den uns vorliegenden Informationen betrifft es alle Arten von unerwünschten Ereignissen, auch SUE.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Frau Korfel, bitte.

**Frau PD Dr. Korfel (Lilly):** Nach unserer Kenntnis wurden die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse dokumentiert und ausgewertet. Insofern wundert es uns, dass das so gesehen wird.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Entweder haben wir unterschiedliche Interpretationen oder man muss dem noch einmal nachgehen. – Gibt es weitere Fragestellungen? Herr Jantschak, bitte.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine weitere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie ist die Diskrepanz zwischen den Angaben zur Anzahl der in die Analyse eingegangenen Patientinnen bei den MMRM-Analysen und den Responderanalysen zu erklären? Das war auch ein Kritikpunkt des IQWiG, der die Auswertung oder die Akzeptanz der PRO-Analysen beeinflusst hat.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herr Sanden, bitte.

**Herr Sanden (Lilly):** Man muss darauf achten, dass die MMRM- und die Zeit-bis-zum-Ereignis-Analyse unterschiedliche Ausgangspunkte haben, dass wir bei der MMRM zwei Punkte gebraucht haben, zunächst den Beginn und dann das Ende, und bei der Zeit-bis-zum-Ereignis-Analyse nur einen Zeitpunkt. Die MMRM setzt einen Ausgangswert voraus und damit sind beide Verfahren – Es ist vielleicht unglücklich im Dossier platziert, aber es sind zwei unterschiedliche Herangehensweisen, um die Frage zu beantworten. Ich hoffe, ich habe etwas mehr Klarheit hineingebracht.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Dazu möchte ich gerne etwas ergänzen. Nach meinem Verständnis ist es etwas anders. Sowohl für die MMRM-Analysen als auch für die Responderanalysen war geplant, dass die Patientinnen einen Baselinewert und einen Folgewert benötigen. Sie haben gerade „bis zum Ende“ gesagt. Ich glaube, es geht eher um einen Baselinewert und einen Folgewert. Dann sollten Sie in beide Analysen eingehen. Da haben wir genau die Diskrepanz gesehen, weil das nach unserer Vorstellung die gleichen Patientenzahlen sein müssen.

Sie haben in Ihrer Stellungnahme beschrieben, dass ein Teil dieser Patienten zensiert wurde, wann auch immer. Das konnten wir nicht so richtig erkennen. Letztlich macht es für uns keinen Unterschied, ob die Patienten nicht in die Analyse eingehen oder an Tag 1 beispielsweise zensiert werden, weil sie keinen Wert zu Studienbeginn und/oder keinen Folgewert haben. In dem einen oder anderen Fall können Sie die Analyse nicht informieren. Deshalb haben wir nach wie vor die Situation, dass wir schon zu Beginn sehr schlechte Rückläufe bei den meisten Instrumenten haben.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Frau Korfel, bitte.

**Frau PD Dr. Korfel (Lilly):** Zu dem Punkt schlechte Rücklaufquote: Das IQWiG bezog sich bei dieser Angabe immer auf die Anzahl der Patientinnen, die von Anfang an in die Analyse eingegangen sind. Wir haben die Rücklaufquote immer auf die Anzahl der Patientinnen bezogen, die zu dem Zeitpunkt zur Auswertung zur Verfügung standen, das heißt, die keinen Progress hatten. Deshalb sind die Rücklaufquoten aus unserer Sicht sehr hoch. Die liegen bei 75, 80 Prozent mindestens über ein Jahr, manchmal deutlich länger als über ein Jahr. Wir halten diesen Bezug auf die Anzahl der Patientinnen ohne Progress für sinnvoll. Denn Patientinnen, die einen Progress erlitten bzw. bereits eine andere Therapie bekommen haben, können verschiedene Lebensqualitätseinbußen haben, die nichts mit der Studientherapie zu tun haben. Insofern sehen wir eine gute Rücklaufquote.

Zusammenfassend bleibt zu sagen, dass die Lebensqualität in der Studie erhalten bleibt, und wir haben mit Imunebrant viele Verbesserungen bei einigen Aspekten, sogar die Rollenfunktion, wie die Schmerzen, die schweren unerwünschten Ereignisse, und das alles bei Lebensverlängerung.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Frau Nink, bitte.

**Frau Nink:** Ich weiß nicht genau, ob wir gerade von den gleichen Zahlen sprechen. Wir haben hier die Situation, dass uns bereits zu Studienbeginn beispielsweise beim EORTC in beiden Fragestellungen mehr als 30 Prozent der Patientinnen in der Analyse fehlen. Um das klarzumachen: Wir schauen erst einmal, wie viele wir überhaupt in der Analyse haben. Dann schauen wir, wie sich die Rücklaufquoten im weiteren Verlauf entwickeln. Das ist hier sehr schnell abnehmend. Dass wir für eine relevante Anzahl an Patientinnen Daten über ein Jahr hätten, davon sind wir sehr weit entfernt.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde, ob es weitere Fragen oder Hinweise gibt. Das ist nicht der Fall. Ich bedanke mich bei allen für die konstruktive Diskussion. Frau Kretschmer, Sie haben das letzte Wort, und ich bitte Sie, in die Zusammenfassung für Sie zu gehen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Vielen Dank, Frau Optendrenk. Wir haben über Imlunestrant diskutiert, ein Produkt, das für diese besondere Zulassungspopulation, für die es bisher noch kein Produkt gab, was Overall Survival, also Verlängerung des Gesamtüberlebens gezeigt hat, sehr bedeutsame Effekte gezeigt hat. Es ist fast ein Jahr und fast doppelt so viel, wie das, was Fulvestrant leisten kann. Da sind Dimensionen dazwischen. Die Diskussion hat gezeigt, die Patientinnen können davon sehr deutlich profitieren. Es entspricht, wie wir es durchgeführt haben, dem allgemeinen klinischen Studienpraxissetting, sodass wir hier Verzerrungen nur bedingt sehen. Das offene Design ist für das Gesamtüberleben von keinem Nachteil, führt zu keiner Verzerrung. Es ist ein binärer Endpunkt, und damit ist diese Vollwertigkeit des Gesamtüberlebens für einen beträchtlichen Zusatznutzen absolut gerechtfertigt.

Hinzu kommt, dass die Lebensqualität mit weniger Schmerzen und die bessere Alltagskompetenz, das Teilnehmen am Alltag für die Patientinnen einen deutlichen Vorteil haben. Das bedingt, dass die Patientinnen wieder unbeschwert mit dem Tag umgehen können. Sie können mit der Familie, mit Freunden oder ihren Hobbys nachgehen. Wie wichtig ist das gerade bei diesen Patientinnen, die wissen, dass sie nicht mehr geheilt werden können, um hier zu profitieren. Deshalb sehen wir für Imlunestrant im Gesamtpaket einen beträchtlichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

**Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende):** Herzlichen Dank, Frau Professor Kretschmer, auch herzlichen Dank an alle anderen. Wir haben nach diesem langen Anhörungstag viel zu diskutieren. Ich danke Ihnen für den Input, den Sie uns gegeben haben, für Ihre Nachfragen. Ich wünsche Ihnen einen schönen Nachmittag. Herzlichen Dank und bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 14:40 Uhr