

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Abemaciclib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 11. März 2019
von 11:26 Uhr bis 12:15 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Claes

Herr Lutz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH (Eisai)**:

Frau Dahlems

Herr Dr. Engelbrecht

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Lilly Deutschland GmbH (Lilly)**:

Frau Prof. Dr. Kretschmer

Herr Dr. Langer

Frau Shekarriz

Herr Dr. Stoffregen

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH**:

Herr Dr. Erdmann

Herr Dr. Johannes

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Novartis Pharma GmbH (Novartis)**:

Frau Dr. Kreuzeder

Frau Lied

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

Herr Kürschner

Herr Dr. Nossek

Angemeldeter Teilnehmer von der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)**:

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer von der **Kommission Mamma der AGO (Kommission Mamma)**:

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:26 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zur erneuten Nutzenbewertung von Abemaciclib von Lilly. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar 2019.

Wir haben es im Prinzip mit zwei Verfahren bzw. zwei Indikationen zu tun. Zum einen geht es um das Verfahren D-400 zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit einem Aromatasehemmer als initiale endokrine Therapie oder bei Frauen mit vorangegangener endokriner Therapie, zum anderen um das Verfahren D-401 zur Behandlung von Frauen mit Hormonrezeptor-positivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs in Kombination mit Fulvestrant als initiale endokrine Therapie. Als Basis der heutigen mündlichen Anhörung dient die bereits genannte Dossierbewertung des IQWiG. Zu ihr und zu beiden Indikationen hat zum einen Lilly als betroffener pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen, außerdem die DGHO, die DGGG, die DGS, die Firmen Eisai, Medac, Novartis und Pfizer sowie der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir führen wie üblich Wortprotokoll. Deshalb nennen Sie bitte den Namen, die Institution und das entscheidende Unternehmen, wenn Sie sich melden.

Ich muss jetzt die Anwesenheit feststellen. Für Lilly sind Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Dr. Langer, Frau Shekarizz und Herr Dr. Stoffregen da – jawohl. Dann sind Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Dr. Wörmann für die DGHO da – jawohl. Weiter sind Frau Dr. Claes und Herr Lutz für Daiichi da – ja –, außerdem Frau Dahlems und Herr Dr. Engelbrecht für Eisai – ja. Ferner ist Herr Professor Dr. Schmidt für die Kommission Mamma der AGO anwesend – jawohl –, dann Herr Dr. Erdmann und Herr Dr. Johannes für Medac – jawohl –, Frau Dr. Kreuzeder und Frau Lied für Novartis – ja –, dann für Pfizer Herr Kürschner und Herr Dr. Nossek – ja – und schließlich für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner – ja. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Niemand.

Dann werde ich Frau Kretschmer bitten, einleitend aus ihrer Sicht zu dem Stellung zu nehmen, was in der Dossierbewertung steht und was ihres Erachtens hier erwähnenswert ist. Wir werden uns danach mit der Frage beschäftigen müssen – vielleicht können Sie dazu auch in Ihrer Einleitung schon etwas sagen –, dass in der Studie MONARCH-2 Patientinnen eingeschlossen wurden, die im fortgeschrittenen metastasierten Stadium ihrer Erkrankung noch keine endokrine Therapie erhalten hatten, die jedoch (neo)adjuvant endokrin vorbehandelt waren mit einem anschließenden kurzen krankheitsfreien Intervall. Das ist eine der wesentlichen Fragen.

Zudem müssten wir uns insbesondere mit den Klinikern über die Frage unterhalten: Wie sind diese Patienten hinsichtlich der Therapielinie für das fortgeschrittene/metastasierte Krankheitsstadium einzuordnen, sind das Erstlinien- oder Zweitlinienpatientinnen? Ferner müssten wir uns über die Fragestellung unterhalten, dass bei den vorliegenden Erkenntnissen zu MONARCH-3 und MONARCH-2 zum Überleben vorläufige Auswertungen eigentlich noch unreifer Daten vorliegen. Die EMA erwartet das nachträgliche Einreichen finaler Daten zum Gesamtüberleben. Vielleicht können Sie etwas dazu sagen, wann damit zu rechnen ist. – Frau Professor Kretschmer, bitte schön.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Sehr geehrter Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Lassen Sie mich vorstellen, mit wem wir heute da sind, damit wir Ihre Fragen gut beantworten können.

Ganz außen zu meiner Linken sitzt Frank Langer, Leiter der Statistik bei uns im Hause. Zu meiner Linken ganz nah sitzt Clemens Stoffregen; er leitet in der Medizin die Arbeitsgruppe Abemaciclib. Zu meiner Rechten sitzt Sarah Shekarriz, die das Dossier verantwortet hat. Mein Name ist Beate Kretschmer. Ich leite die Abteilung Market Access.

Wir sprechen heute über Frauen mit HR+, HER2-negativem fortgeschrittenem metastasiertem Brustkrebs. Diese Patientinnen sind unheilbar krank. Sie wurden mit der Diagnose Brustkrebs konfrontiert und mussten damit umgehen. Deshalb haben wir sie befragt und wollten wissen, was ihnen denn wichtig ist, wenn es um die Behandlung geht, was die Behandlungswünsche sind. Dabei ist wenig überraschend herausgekommen, dass die Überlebenszeit für sie im Vordergrund steht, also ein verlängertes Überleben logischerweise sehr, sehr wichtig ist. Dazu kommen die Lebensqualität und auch eine symptomfreie Zeit. Ebenfalls wenig überraschend ist Folgendes: Selbstverständlich sollten die Nebenwirkungsraten gering oder kontrollierbar sein. Allerdings liegt dies vom Stellenwert her weit hinter den drei genannten Aspekten.

Mit Abemaciclib sind wir in der Lage, diesen Wünschen entgegenzukommen; denn wir zeigen tatsächlich in den Daten der MONARCH-2 eine Verbesserung des Gesamtüberlebens, wir zeigen eine Verbesserung der Lebensqualität und eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens. Daher waren wir sehr überrascht, dass in der bisher vorliegenden Nutzenbewertung diese Daten gar nicht berücksichtigt wurden.

Was ist die Ursache dafür? Da haben wir zum Ersten die MONARCH-2-Studie. Welche Patientinnen wurden in diese MONARCH-2-Studie eingeschlossen? Ich glaube, das ist ein wichtiges Kriterium. Das waren Patientinnen, die unter laufender endokriner Therapie Metastasen gebildet haben. Das heißt, sie gelten als endokrin resistent und sehr schwer therapierbar. Für diese Patientinnen braucht es eine weitere, neue Therapieoption, und deswegen kommt für sie im regelhaften Fall Fulvestrant infrage. Diese Patientinnen sind auch der Grund, warum wir in unserem EMA-Zulassungstext den Bereich „vortherapiert“ erhalten haben. Das ist wichtig.

Bei den Patientinnen in der MONARCH-2 sind besonders die Patientinnen mit viszerale Metastasen extrem schwer behandelbar; das gilt nicht nur für die MONARCH-2, sondern auch im klinischen Alltag. Es sind Patientinnen, die eine noch schlechtere Prognose haben und auch sehr schwer therapierbar sind. Bei diesen Patientinnen konnten wir zeigen, dass wir das Überleben signifikant verbessern. Hierzu liegen uns also bereits OS-Daten vor: Das Risiko, unter Abemaciclib zu versterben, ist um 50 Prozent reduziert. Das äußert sich dahin gehend, dass Patientinnen zu dem vorliegenden Datenschnitt im Kontrollarm bereits zu 30 Prozent verstorben waren, während im Abemaciclib-Arm erst 19 Prozent der Patientinnen verstorben waren.

Aus unserer Sicht ist das ein sehr bemerkenswertes Ergebnis. Es wird von einem progressionsfreien Überleben begleitet. Beides sind Effekte, die sehr robust sind und die auf Basis von präspezifizierten Datenanalysen erfolgt sind. Das progressionsfreie Überleben ist sicherlich ein wichtiger Marker; denn er stellt in den Interaktionen zwischen Arzt und Patientin klar: Wenn eine Progression erfolgt, dann muss eine Behandlungsänderung erfolgen. Das bedeutet natürlich für die Patientin auch, dass die Prognose verschlechtert ist und sie sich mit einer neuen Therapieform auseinandersetzen muss.

In der Gesamtschau allerdings – wir kennen die Diskussion im Hause zu PFS – sehen wir die Notwendigkeit, das progressionsfreie Überleben auch in der Gesamtschau der Ergebnisse zu berücksichtigen; denn in den MONARCH-Studien ist dies ein sehr ausgeprägter Effekt, neben den OS-Daten bei viszerale Metastasen.

Schauen wir noch etwas intensiver auf die postmenopausalen viszeralen Patientinnen, so sehen wir, dass wir in den Symptomatiken und der Lebensqualität ebenfalls positive Effekte ableiten konnten, zum Beispiel bei der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie. Das ist auch ein wichtiger Effekt für die Frauen, weil Chemotherapie doch immer noch mit einem komplett anderen Profil an Nebenwirkungen verbunden ist. Wir sehen daher einen erheblichen Zusatznutzen für die postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen als adäquat an. Das geben die Daten her.

Wenn wir uns die MONARCH-2-Studie in einem anderen Datenschnitt anschauen, nämlich nach Menopausenstatus, das heißt, postmenopausal vs. peri-/prämenopausal, so finden wir – Sie haben es schon erwähnt – zwar noch keine OS-Daten, also keine Überlebensdaten – das ist noch nicht erreicht –, können allerdings für verschiedene Symptomatiken und auch Lebensqualitätsparameter signifikante Vorteile zeigen. Auch hier, bei den postmenopausalen Frauen, sehen wir die Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie, ein sehr relevanter Effekt, wie bereits erwähnt.

Die Daten rechtfertigen eine Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für diese Auswertung, also MONARCH-2 einmal erheblich und einmal beträchtlich.

Wir haben auch Daten für die MONARCH-3-Studie geliefert. Welche Patientinnen sind hier eingeschlossen worden? Das waren Patientinnen, die zur Erstdiagnose bereits Metastasen aufwiesen. Das heißt, sie sind selbstverständlich endokrin naiv: Sie haben noch nie eine Therapie erhalten, weil sie noch nicht diagnostiziert waren. Ebenfalls eingeschlossen wurden Patientinnen, die vor längerer Zeit in der (neo)adjuvanten Therapie zwar erfolgreich behandelt werden konnten, allerdings nach einer längeren Zeit nun leider Metastasen entwickelt haben. Sie gelten als endokrin sensitiv; aber im Therapiegeschehen, nach den Leitlinien definiert, sind es endokrin naive Patientinnen, weil die Therapie schon so lange zurückliegt. Das heißt, diese Patientinnen sind klar von denjenigen Patientinnen abgrenzbar, die in die MONARCH-2-Studie eingeschlossen wurden.

Für diese MONARCH-3-Studie haben wir von der EMA das Wording, den Zulassungstext „initial“ bekommen – an dieser Stelle ist die Trennung passiert und nicht an einer anderen Stelle –, sodass wir für diese Daten – sie müssen auch so berücksichtigt werden, wie sie eingereicht wurden – ebenfalls positive Effekte bei verschiedenen Symptomparametern und verschiedenen Parametern der Lebensqualität nachweisen konnten, auch hier zum Beispiel bei der Zeit bis zur nächsten Chemo, begleitet von einem verlängerten progressionsfreien Überleben von immerhin 2,5 Jahren. Auch hier sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen auf Basis der Daten als möglich an.

Bei den unerwünschten Ereignissen fallen die Diarrhöen auf, sicherlich ein nicht wünschenswertes unerwünschtes Ereignis. Allerdings lassen sich die Diarrhöen bei frühzeitiger und sachgerechter Behandlung zum Beispiel mit Motilitätshemmern wie Loperamid oder auch mit einer Dosisanpassung kontrollieren. Insgesamt ist eine Behandlung des fortgeschrittenen/metastasierten Brustkrebses immer unter der Berücksichtigung der möglichst geringsten unerwünschten Ereignisraten angezeigt und wird sicherlich auch so ausgewählt. Allerdings möchte ich noch einmal darauf verweisen, dass dies im Ranking von den Behandlungswünschen der Patientinnen natürlich dem Überleben hinten ange stellt ist, also im Stellenwert nicht an vorderster Front steht, ergo hinter Überleben, progressionsfreiem Überleben und Lebensqualität.

Zusammengefasst überwiegen unserer Ansicht nach die Vorteile von Abemaciclib, und es lässt sich für die postmenopausalen Patientinnen mit viszeralen Metastasen in der MONARCH-2-Studie auf Basis der Daten ein erheblicher Zusatznutzen ableiten. Dies gilt auch für die Auswertung nach Menopausenstatus sowohl in der MONARCH-2 als auch in der MONARCH-3, sodass wir für Patientinnen auf Basis der vorliegenden Daten nach Symptomatik und Lebensqualität einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kretschmer, für diese Einführung. – Frau Müller, dann Herr Vervölgyi.

Frau Dr. Müller: Ich möchte erneut eine Frage an die Fachgesellschaften stellen, die ich in der letzten CDK4/6-Inhibitor-Anhörung zurückgezogen hatte: Wann wird Fulvestrant in der Praxis eingesetzt, postmenopausal nur nach Antiöstrogen oder auch nach Aromatase-Inhibitoren – ich kenne Ihre Empfehlung, aber ich frage noch einmal danach – oder/und auch bei prämenopausalen Patientinnen unter einer Therapie mit GnRH-Analoga wie hier in der Studie?

Meine zweite Frage bezieht sich auf das Nebenwirkungsspektrum von Abemaciclib im Verhältnis zu anderen CDK4/6-Inhibitoren; das wurde eben schon kurz von Frau Professor Kretschmer angesprochen. Gerade die EMA hebt darauf ab, dass die Diarrhö hier ein besonders prominentes Ereignis sei und die Neutropenien sozusagen eher nicht so prominent seien. Nun ist ja gerade in der MONARCH-3-Studie, wozu wir vom IQWiG auch Auswertungen zu den spezifischen UEs haben, der Nachteil bei den Neutropenien größer Grad 3 mit einem Hazard Ratio von 19,2 doch groß. Vielleicht können Sie dazu etwas aus Ihrer klinischen Erfahrung sagen: Gibt es da einen substanziellen Unterschied, und wie gehen die Patienten damit um?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Zum ersten Teil Ihrer Frage: Fulvestrant ist sicherlich ein hoch geschätztes Medikament, das in der Vergangenheit eine unglückliche Entwicklung in dem Sinne durchgemacht hat, dass es zunächst einmal nach Vorbehandlung mit Tamoxifen in der metastasierten Situation genutzt wurde.

Mittlerweile hat sich hier der klinische Alltag mit Sicherheit geändert. Es ist eine in die vorderste, gerne auch in die Erstlinientherapie gerückte Substanz. Dazu wurde in der letzten Sitzung schon einmal die Arbeit von Hartkopf et al. aus der PRAEGNANT-Studiengruppe zitiert, die mittlerweile fast 4.000 metastasierte Patientinnen umfasst, worin man diesen mit bis zu 40 Prozent häufigen Nutzen in der First Line sehen kann.

Was die prämenopausale Situation angeht, so war Fulvestrant dafür initial ganz klar nicht entwickelt worden. Da gibt es nur kleine Phase-II-Studien. Aber das ist auch nicht der Punkt. Der Punkt ist, dass die Patientinnen durch das GnRH-Analoga sozusagen postmenopausal „gemacht“ werden – dazu gibt es auch Leitlinienempfehlungen – und es dann die gleiche Haltung wie bei der natürlich postmenopausalen Frau einzunehmen gilt.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (Kommission Mamma): Ich möchte das gerne absolut unterstreichen: Fulvestrant ist sowohl in der Erstlinie als auch in der Zweitlinie als endokrine Therapie nicht wegzudenken – die *Hartkopf*-Arbeit ist angesprochen worden – und wird auch in praxi sehr häufig eingesetzt.

Ganz kurz zu dem angeklungenen Toxizitätsprofil: Natürlich wäre uns allen am wohlsten, wenn effektive Therapien keine oder kaum Toxizitäten hätten. Man muss allerdings überlegen: Welche Toxizitäten liegen hier vor? Die wesentlichen sind sicherlich die Neutropenien, die, was Abemaciclib angeht, tatsächlich geringer ausgeprägt ist als unter den beiden anderen CDK4/6-Inhibitoren; zudem haben wir eine etwas höhere Rate an Diarrhö. Beides sind Nebenwirkungen, die natürlich nicht angenehm sind, die sich aber in der klinischen Praxis sehr gut durch proaktive Therapieführung steuern und behandeln lassen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stoffregen noch ergänzend; dann Herr Wörmann und anschließend wieder Frau Müller.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Ich wollte zu Frau Müller ergänzend sagen, dass diese Diarrhöen bei den Patientinnen besonders häufig in den ersten drei Monaten auftreten. Da man das weiß, können die Patientinnen durch die adäquate Therapie und eventuell auch eine Dosisanpassung rasch eingestellt und daraufhin lange behandelt werden. In den ersten drei Monaten wird das eintitriert; und dann ist es eigentlich gut zu dosieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Noch einmal für das Protokoll: Wir hatten beim letzten Mal diskutiert – ich glaube, Herr Kollege Spehn hatte es thematisiert –, ob Fulvestrant hier wirklich ein Standard ist. Das Problem ist, dass die älteren Studienvergleiche Fulvestrant/Tamoxifen allesamt mit der 250-mg-Dosierung gemacht worden waren. Dann ist 2010, später 2013, 250 mg gegen 500 mg verglichen worden, und dabei kam ein signifikanter Unterschied zugunsten von 500 mg heraus. Das heißt, die Standardtherapie heute sind 500 mg Fulvestrant, und das hat sich, wie eben diskutiert, als Standard etabliert. Das kann man aber nicht mehr mit den früheren Daten vergleichen, als nur die halbe Dosierung, offensichtlich unterdosiert, eingesetzt worden war.

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

Frau Dr. Müller: Noch einmal zur Klarstellung, damit es jetzt nicht durcheinandergeht, zu der Frage der prämenopausalen Patientinnen, funktionell postmenopausal unter ovarieller Ablation. Ich möchte es nur richtig verstehen. Betrifft das die Therapieoptionen, die dann möglich sind, oder betrifft es prinzipiell auch die Prognose und den Krankheitsverlauf bei prä- und postmenopausalen Patientinnen, die, wie wir vor vier Wochen hörten, ja doch nicht unbedingt so vergleichbar sind? Ich frage dies einfach deshalb, damit klargestellt ist, worauf Sie das bezogen haben: Sind prämenopausale Patientinnen, wenn sie unter einer ovariellen Ablation sind, den postmenopausalen gleichzustellen, oder bezieht es sich lediglich darauf, dass dann Therapieoptionen, die auch für postmenopausale Patientinnen empfohlen werden, aufgrund der hormonellen Situation ebenfalls infrage kommen, bleiben sie aber an sich ein separates Patientenkollektiv?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe jetzt Herrn Schmidt und dann Frau Lüftner.

Herr Prof. Dr. Schmidt (Kommission Mamma): Das ist eine sehr berechtigte Frage. Ich würde tatsächlich auf die Therapieoptionen bestehen. Es ist keine Frage, dass durch die Gabe von GnRH-Analoga die prämenopausalen Patientinnen funktionell postmenopausal sind. Das heißt, man kann zum Beispiel Aromatasehemmer geben, die man bei menstruierenden prämenopausalen Patientinnen einfach nicht geben könnte. Es ist allerdings trotzdem ein Unterschied, alleine dadurch bedingt, dass prämenopausale Patientinnen, wie wir wissen, tendenziell leider eine etwas schlechtere Prognose haben und dass die Rate an Patientinnen, die endokrin eben nicht empfindlich sind, etwas höher ist. Das würde ich tatsächlich etwas auseinanderhalten, sie also für die Therapieoption definitiv gleichstellen, während es für die Prognose einen gewissen Unterschied gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich schließe mich dem an. Nur weil ich eine prämenopausale Patientin durch ein GnRH-Analogon quasi postmenopausal mache, um ihr dann die anderen endokrinen

Therapieoptionen zukommen zu lassen, ist sie nicht gleich einer postmenopausalen Patientin: Die PFS-Raten sind kürzer, der Weg zur ersten Chemotherapie ist kürzer. Man kann sie deswegen also nicht biologisch nivellieren. Sie sind noch zwei unterschiedliche Gruppen, sind aber in therapeutischer Hinsicht als gleich anzusehen, wobei die Wahrscheinlichkeit, dass ein endokrines Nichtansprechen stattfindet, einfach größer ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Müller? – Ja. – Dann habe ich Herrn Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte gerne auf den Punkt zur Aufteilung der Patientinnen in der Studie MONARCH-2 eingehen. Wir sind in unseren Bewertungen eigentlich konsistent zu denjenigen der vorigen CDK4/6-Inhibitoren vorgegangen, indem wir sagten: Initialtherapie, bezogen auf das metastasierte Stadium. Nun wurden in der Studie MONARCH-2 Patientinnen eingeschlossen, die im metastasierten Stadium noch keine endokrine Therapie bekommen haben und die entweder unter adjuvanter Therapie oder innerhalb eines Jahres progredient geworden sind, in der MONARCH-3 hingegen Patientinnen, bei denen die endokrine Therapie länger als ein Jahr zurücklag.

Ein anderer Punkt noch: In der deutschen S3-Leitlinie wird die MONARCH-2 tatsächlich als reine Zweitlinienstudie bezeichnet, während es in den Stellungnahmen ein bisschen durcheinanderght: manchmal als Erstlinie, manchmal als Zweitlinie, manchmal teilweise Erst- und Zweitlinie. Die Frage ist jetzt: Sind aus Sicht der Kliniker die Patienten tatsächlich eher derjenigen Patientengruppe zuzuordnen, die zuvor schon mal eine bekommen haben, im Sinne von „Wir haben schon einmal eine bekommen und sind jetzt in der Zweitlinie“? Dabei ist dann die Frage, ob Erstlinie und Initialtherapie synonym zu verstehen sind.

Die allgemeinere Frage lautet: Welche Patienten würde man dann dieser Initialtherapie zuordnen? Sind es solche Patientinnen, die vorher tatsächlich gar keine endokrine Therapie gehabt haben, also de novo im metastasierten Stadium diagnostiziert worden sind, oder ist diese 12-Monats-Linie, die zwischen den beiden Studien besteht, eine solche, die man in der Praxis tatsächlich anwenden kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Die Definition der endokrinen Resistenz hat sich in den letzten 15 Jahren unzählige Male gedreht und ist immer arbiträr; das muss man ganz klar sagen: Kein Mensch weiß, was das wirklich bedeutet. Die Gemeinsamkeit der beiden Populationen in der MONARCH-2 ist die endokrine Resistenz, egal woher man sie definieren will, ob sie unter einer Therapie, zum Beispiel einer adjuvanten, entsteht oder ob sie sozusagen durch eine Vorbehandlung im Sinne einer Zweitlinie besteht. Ich würde sie nicht in Erst- und Zweitlinie trennen, obwohl das faktisch der Fall ist; vielmehr ist die Gemeinsamkeit die endokrine Resistenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Stoffregen.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Vielen Dank für die Frage. Ich möchte versuchen, sie zu beantworten. Bei den Patienten, die unter laufender endokriner Therapie resistent geworden sind, ist die nochmalige anschließende Einteilung nach Erst- und Zweitlinie kein zusätzlicher prognostischer Faktor. Aber diese Studie wurde entsprechend den ESMO-Guidelines danach eingeteilt, ob sie die Patientinnen primär oder sekundär resistent geworden sind. Dadurch konnte erzielt werden, dass die unterschiedlichen Prognosen, die bei diesen Patientinnenpopulationen vorhanden sind, sozusagen ausgeglichen überprüft werden konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Kann man dann im Umkehrschluss sagen, dass zumindest diejenigen Patientinnen, die schon in der MONARCH-3 eine endokrine Vortherapie bekommen haben, grundsätzlich als endokrin sensitiv anzusehen sind, weil deren Rekurrenz oder Progress mehr als zwölf Monate nach der adjuvanten Therapie war?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stoffregen, Herr Schmidt, Frau Lüftner.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Aber dann gebe ich natürlich zuerst den Fachgesellschaften das Wort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir es auch nach dem Motto „Ladies first“: Frau Lüftner – letzte Woche war Weltfrauentag –, dann Herr Schmidt und danach Herr Stoffregen. Aber das ist auch das letzte Mal, dass wir den Weltfrauentag bemühen. Ab der nächsten Woche geht es wieder normal. – Bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Es freut uns aber trotzdem sehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir freuen uns immer und über alles.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist die aktuelle Definition der endokrinen Sensitivität. Das ist ganz klar eine hoch selektionierte Population. Sie müssen ja erst einmal die fünf Jahre der adjuvanten Therapie und dann noch ein Jahr „geschafft“ haben. Das sind sehr gute Patientinnen. Das ist etwas ganz anderes, als wenn man unter einer endokrinen Therapie metastasiert oder ein sehr kurzes rezidivfreies Intervall hat. Ob jetzt ein Jahr richtig ist, weiß auch niemand; aber es ist eine gute Definition und praktikabel für den klinischen Alltag und für Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Schmidt (Kommission Mamma): Dem schließe ich mich absolut eins zu eins an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Stoffregen?

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Das wollte ich auch sagen. Vielen Dank.

(Heiterkeit)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. Siehste, es war doch gut, dass wir den Weltfrauentag bemüht haben – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage zur viszeralen Metastasierung, weil das ein Punkt ist, der vom pharmazeutischen Unternehmer in der Gruppe der postmenopausalen Patientinnen unabhängig von der Therapielinie – Sie sehen ja hier einen Benefit. Wir hatten vor vielen Jahren, vor inzwischen sechs Jahren, schon einmal bei Pertuzumab einen solchen Fall, ebenfalls beim fortgeschrittenen Mammakarzinom – damals hat das IQWiG eine Effektmodifikation gesehen –, bei dem wir tatsächlich eine separate Bewertung vorgenommen haben. Ich glaube, das war meine erste Mammakarzinombewertung hier. Damals haben wir es auch lange diskutiert.

Meine Frage bezieht sich auf folgende zwei Möglichkeiten. Erstens: Die Patientinnen sind biologisch anders, und die viszeral metastasierten Patientinnen sprechen aus irgendeinem Grund besser auf den CDK4/6-Inhibitor an – das wäre die eine Möglichkeit –; sie haben nämlich einen Overall-Survival-Vorteil, der nicht ganz gering ist. Die andere Möglichkeit: Weil sie eine schlechtere Prognose als die

rein ossär metastasierten Patientinnen haben, was hier auch schon erwähnt wurde, sieht man einen Benefit früher, weil sie mehr Ereignisse haben. – Diese beiden Möglichkeiten gibt es.

Jetzt ist meine Frage an die Kliniker: Wie sehen Sie das hier? Wenn der Benefit nun wirklich aufgrund der besseren Prognose einfach bloß früher sichtbar wäre, weil sie einfach mehr OS-Ereignisse haben, wie ist das bei den anderen CDK4/6-Inhibitoren, da wir die ja wegen unreifer OS-Ergebnisse erst einmal befristet haben? Diese Frage würde ich mir dann auch stellen Die OS-Ergebnisse hier sind ja mit ungefähr 20 Prozent der Ereignisse insgesamt ähnlich unreif.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe mich auch bei Pertuzumab gegen diese Differenzierung ausgesprochen. Damals diskutierten wir, dass es für uns schwierig zu verstehen ist, dass Trastuzumab den Unterschied nicht macht und Pertuzumab dann den Unterschied machen sollte. Dann haben wir diskutiert, dass sei wenig biologisch nachvollziehbar. Gut, jetzt können wir trotzdem argumentieren: Ein HER2-positives Mammakarzinom ist biologisch etwas anderes als ein HER2-negatives Hormonrezeptor-positives Mammakarzinom.

Wir haben uns in der Stellungnahme in Bezug auf diesen Unterschied sehr zurückhaltend ausgedrückt und haben eher den Eindruck, dass CDK4/6-Inhibitoren grundsätzlich die Chance haben, einen Gesamtüberlebensvorteil zu schaffen, dass man aber eine längere Beobachtungszeit braucht. Wir haben öfter angemerkt, dass uns die Beobachtungszeiten für diese Beurteilung deutlich zu kurz sind und die Studien leider auch nicht dafür gepowert waren, was die Anzahl der Patienten angeht. Deswegen waren wir nicht völlig überrascht, dass beim letzten Mal in der von Ihnen festgelegten Subgruppe der postmenopausalen Patientinnen dann auch schon mal ein Überlebensvorteil in einer Untergruppe auftauchte, wie es beim Palbociclib ist.

Unsere Bewertung war: Wir können eigentlich im Moment nicht sehen, dass Abemaciclib chemisch so unterschiedlich ist zu den anderen CDK4/6-Inhibitoren, dass gerade Abemaciclib bei viszeralen Metastasen besonders wirksam ist. Jetzt kann natürlich jemand anders argumentieren: Das ist vielleicht auch deswegen so, weil sie zu so viel Durchfall führen; es ist chemisch doch etwas anderes. – Ich kann das nicht völlig ausschließen. Aber da die Studie nicht darauf gepowert war, einen Unterschied für diese Gruppe zu sehen, kann es auch ein Subgruppeneffekt sein. So haben wir damals auch bei Pertuzumab argumentiert. Das heißt, zum jetzigen Zeitpunkt würden wir das als Beobachtung so stehen lassen und zurückhaltend sein, das zu generalisieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt und dann Frau Kretschmer.

Herr Prof. Dr. Schmidt (Kommission Mamma): Wir würden das auch als Subgruppeneffekt sehen. Bei den genannten Erklärungsversuchen von Frau Müller wäre ich absolut bei der zweiten Erklärung. Ich denke schon, man sieht das einfach vorher bei den viszeralen Metastasen, weil die eine schlechtere Prognose haben und dadurch mehr Ereignisse in kürzerer Zeit generiert werden. Das Ganze fügt sich dann im Idealfall zu einem statistisch belastbaren Effekt. Einen grundsätzlichen Unterschied zwischen den drei CDK4/6-Inhibitoren können wir vonseiten der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe ebenfalls nicht sehen. Die Krankheitsverläufe, die Ergebnisse gehen eigentlich unisono in eine vergleichbare Richtung.

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

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Nur ganz kurz: Wir sehen chemisch ein paar wenige Unterschiede. Zum Beispiel bindet das Abemaciclib stärker an den CDK4 als an den CDK6 an. Da kann man jetzt überlegen: Die Präklinik zeigt, dass die CDK4-Enzyme an einer Zellproliferation stärker beteiligt sind; das ist eine Annahme. Außerdem gibt das Profil her, dass sie dauerhaft genommen werden können. Es braucht keine „Drug holidays“, es muss nicht unterbrochen werden. Das ist uns von der EMA zugestanden worden. Das sind so kleine Unterschiede, die es vielleicht sein könnten; aber schlussendlich haben wir es noch nicht aufklären können. Es sind Annahmen.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich sehe die drei Substanzen sehr, sehr verwandt. Ich denke trotzdem, wir brauchen alle drei. Wir haben kleine biologische Unterschiede. Derjenige, der für mich am wichtigsten ist, wurde noch nicht benannt: Das ist die mutmaßliche Hirngängigkeit bzw. der Effekt bei zerebralen Metastasen. Das ist jetzt hier noch nicht genannt worden. Es ist nicht alles gleich, aber es ist durchaus sehr verwandt.

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

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben gerade die Wichtigkeit des PFS formuliert. Können Sie sich erklären, warum es sich in den Daten der Lebensqualität nicht widerspiegelt? Sie haben ja auch hier verschiedene Instrumente benutzt. – Außerdem haben wir noch eine andere Frage: Ist die von Ihnen erwähnte Patientenpräferenzstudie veröffentlicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Shekarriz.

Frau Shekarriz (Lilly): Wir haben zahlreiche Analysen zur Lebensqualität vorgelegt, gemessen anhand des EORTC-Fragebogens. Dabei haben wir die Zeit bis zu einer dauerhaften Verschlechterung der Lebensqualität gemessen. Hier sehen wir eben keine Verschlechterung der Lebensqualität, vielmehr in einigen Symptomskalen sogar einen signifikanten Vorteil unter Abemaciclib im Vergleich zur Standardtherapie. – Zu der Patientenbefragung: Es gibt ein publiziertes Poster zu dieser Studie.

Frau Teupen: „Poster“ haben Sie gesagt? Das ist hier hinten schwer zu verstehen.

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

Frau Shekarriz (Lilly): Poster; richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, weiter. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe auch noch eine Frage zu der Effektmodifikation nach viszeralen Metastasen in der MONARCH-2. In der MONARCH-3 zeigt sich ja gar keine Effektmodifikation hinsichtlich dieses Faktors mit einem p-Wert von ungefähr 0,7. Können Sie das vielleicht einmal erläutern? Kann man das übereinbekommen, und wenn ja, wie?

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

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Es ist folgendermaßen und wurde eben schon diskutiert: Die Patienten, die in einer sozusagen schlechteren prognostischen Situation sind, sind diejenigen, die endokrin resistent sind. Bei ihnen zeigen sich die Effekte relativ früher als bei den Patientinnen, die als endokrin

sensibel gelten. Ich denke, es ist zum jetzigen Zeitpunkt absolut zu früh, etwas zum Overall Survival oder über die Patientenpopulation zur viszeralen Metastasierung zu sagen. Abschließend haben wir bisher keinen Hinweis. Der Hinweis kann noch kommen, oder er kommt nicht. Ich denke, es ist zu früh, das jetzt zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Vervölgyi, okay? – Wen haben wir jetzt? – Herr Schmidt, bitte, danach Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Schmidt (Kommission Mamma): Vielleicht noch zu dem wichtigen Punkt, warum wir eher in der Zweitlinie etwas sehen, also bei vorbehandelten endokrin resistenten Patienten. Umgekehrt muss man sagen, dass wir noch nie in mehr als drei Dekaden der Studien zu endokriner Therapie beim metastasierten Mammakarzinom einen Vorteil für das Gesamtüberleben und auch für die Lebensqualität in der ersten Linie gesehen haben. Offensichtlich – das ist ja auch positiv – sind die Patienten am Anfang ihrer „Krankheitsgeschichte“ überwiegend in einem guten Allgemeinzustand. Es dauert wesentlich länger, bis man da Effekte zeigen können. – Danke sehr.

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

Frau Dr. Müller: Nach der Diskussion eben habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar zur MONARCH-2-Studie, bei der meiner Kenntnis nach die finale OS-Analyse nach 441 Todesfällen geplant ist; korrigieren Sie mich, falls ich das mit einer anderen Zahl durcheinandergebracht habe. Wann erwarten Sie hier reife Ergebnisse zum Gesamtüberleben? Wie gesagt, im Moment haben wir nur so um die 20 Prozent Ereignisse, in der MONARCH-3 auch.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Wir erwarten die Daten zu MONARCH-2, wenn es so weitergeht, im nächsten Jahr, 2020.

Frau Dr. Müller: Also 2/2020 oder?

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): 2020, genau.

Frau Dr. Müller: Februar 2020?

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Im Laufe des Jahres.

Frau Dr. Müller: Im Laufe des Jahres. Sie wissen nicht, ob Mitte des Jahres? – Okay.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Nein, wir wissen es noch nicht genau.

Frau Dr. Müller: Und für MONARCH-3?

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): War die Frage auch zu MONARCH-3?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller: Genau.

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Da ist eine Zwischenauswertung für 2022 vorgesehen, nach 252 Events, die finale Überlebenszeitanalyse nach 315 Events in 2026.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Frau Dr. Müller: Ja, danke. Die Interimsanalyse kommt also 2022 – war das richtig? –

Herr Dr. Stoffregen (Lilly): Ja.

Frau Dr. Müller: – und die finale 2026.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 2026, ja. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage zu den nachgereichten Daten zur Zeit der Verschlechterung der Lebensqualität oder der Symptome.

Sie haben in Ihrer Stellungnahme kritisiert, dass wir die Daten in der Bewertung nicht herangezogen und stattdessen auf die MMRM-Analysen zurückgegriffen haben. Sie hatten inhaltlich argumentiert, dass die MMRM-Analysen schwierig zu interpretieren wären, weil man die Relevanz nicht einschätzen könnte etc. Dazu habe ich eine Rückfrage, weil das genau diejenigen Analysen sind, die Sie in der Studie im Gegensatz zu der Zeit bis zur Verschlechterung präspezifiziert haben. Daher meine Frage: Warum haben Sie in der Studie genau diese präspezifiziert und nicht die Zeit bis zur Verschlechterung betrachtet?

Noch eine Frage zu den Daten insgesamt. Sie haben die Ergebnisse zwar nachgeliefert, doch zu Überlebenszeitanalysen gehören in der Regel Kaplan-Meier-Kurven. Diese haben Sie nicht mitgeliefert. Könnten Sie dazu auch noch etwas sagen?

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

Herr Dr. Langer (Lilly): Zu Ihrer ersten Frage: Sie haben recht. Für den Clinical Study Report für die FDA waren MMRM-Analysen auf der Gesamtpopulationsebene vorspezifiziert worden. Uns war klar, dass wir für die Nutzenbewertung natürlich die Patientenrelevanz herausstellen wollen. Daher haben wir geguckt, was wir insbesondere für Patienten im fortgeschrittenen Stadium machen können, wobei wir wirklich eine Relevanzschwelle in die Definition der Quality of Life einbeziehen können. Das haben wir dadurch zu bewerkstelligen versucht, dass wir genau auf die dauerhafte Verschlechterung schauen, weil wir da die MID einfließen lassen können. Wir dachten, es sei auf jeden Fall der patientenrelevantere Parameter. Das war der Grund hierfür.

Zu Ihrer zweiten Frage bezüglich der Kaplan-Meier-Analysen: Sie kritisierten die Operationalisierung der Zeit bis zur dauerhaften Verschlechterung und sagten, Sie möchten nicht, dass wir den Tod als Event mit einbeziehen. Also haben wir ihn hier bei den nachgereichten Analysen zensiert.

Das Problem ist natürlich, wenn wir Tod zensieren, dass dann, wenn man die Kaplan-Meier-Analysen berechnet, natürlich mit berechnet wird, dass der Patient nach der Zensierung das Event - also eine dauerhafte Verschlechterung - ausprägen kann. Das heißt, wenn man die Kaplan-Meier-Plots präsentiert, hat man alle Kurven überschätzt. Es ist auch zum Beispiel von den Kollegen von der Universität Freiburg, Schmoor Beyersmann, nachzulesen, dass die Kaplan-Meier-Kurven nicht interpretierbar sind. Deshalb verzichteten wir an dieser Stelle darauf, da wir Tod zensiert haben. Wir denken, die Annahmen dafür, dass man die Kaplan-Meier-Plots adäquat interpretieren kann, sind einfach nicht gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi, okay?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, danke für den Hinweis. Klar, in diesem Fall ist es natürlich so, dass der Tod hier ein konkurrierendes Ereignis ist und man deswegen Schwierigkeiten bei der Interpretation der

Kaplan-Meier-Kurven hat; da gebe ich Ihnen recht. Trotzdem wäre es natürlich gut gewesen, wenn Sie darauf hingewiesen hätten, dass das in dem Fall so ist, und auch eine Begründung geliefert hätten, warum die nicht dabei sind; sie waren jetzt einfach kommentarlos nicht dabei.

Ich habe noch eine Frage zu der von Ihnen im Dossier und natürlich dann auch post hoc gewählten Operationalisierung, die Sie für das Dossier vorgelegt haben, nämlich nicht den Tod als Event zu klassifizieren, sondern dass Sie alle Patienten, die sich nach 30 Tagen nach Behandlung wieder verbessert hatten, ausgeschlossen haben. Können Sie nochmals ausführen, was die Rationale dahinter war? Eigentlich möchte man ja, wenn sich ein Patient verschlechtert, messen, wer sich verschlechtert und wer verschlechtert bleibt; nur für diejenigen ist das tatsächlich eine dauerhafte Verschlechterung. Wenn man diese Patienten ausschließt, dann sieht man natürlich genau dies nicht.

(Herr Dr. Langer [Lilly]: Ja, absolut!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Langer.

Herr Dr. Langer (Lilly): Wir hatten ähnliche Operationalisierungen schon einmal bei Ramucirumab zum Kolonkarzinom geliefert; dort ist es nicht kritisiert worden. Wir wollten einfach konsistent bleiben. Aber Sie haben natürlich recht. Jetzt haben wir es nachgeliefert. Wir sehen auch, dass es dadurch, dass wir es jetzt einbeziehen, keine größeren Unterschiede gegeben hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Frau Kretschmer, wenn Sie möchten.

Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly): Vielen Dank, meine Damen und Herren. – Es sollte klar geworden sein, dass wir uns mit der MONARCH-2-Studie in dem Therapiealgorithmus vortherapierte Patientinnen befinden. Die Studie ist so nicht aufzuteilen, wie es bisher in der vorliegenden Nutzenbewertung passiert ist. Das heißt, die Gesamtheit muss wie vorgelegt analysiert werden, weil Patientinnen vortherapiert sind und als endokrin resistent gelten und sie eben in der Behandlung dann gemeinschaftlich mit Fulvestrant im regelhaften Fall behandelt werden.

Bei diesen Patientinnen zeigen wir Vorteile in der sehr vulnerablen Patientenpopulation der postmenopausalen viszeralen Patienten. Wir zeigen ein Overall Survival, wir zeigen eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Wir zeigen auch, dass es den Patientinnen länger besser geht als unter der Standardtherapie im Kontrollarm. Das sind meines Erachtens ganz wichtige Effekte. Progressionsfreies Überleben in der Gesamtschau sollte einbezogen werden, sodass wir für diese Gruppe einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen.

In der Debatte, wie es sich mit der MONARCH-2 nach Menopausenstatus verhält, gab es Diskussionen, dass sie eigentlich im Therapiealltag als einheitliche Gruppe gesehen werden. Wir haben die Aufteilung vorgenommen, wir sind den G-BA-Vorgaben hier gefolgt. Es sollte aber auch klar geworden sein: Sie unterscheiden sich in ihrer Biologie; aber im therapeutisch-klinischen Alltag werden sie entsprechend den Leitlinien sehr ähnlich behandelt. Für diese Patientinnen zeigen wir Vorteile in der Lebensqualität und in verschiedenen Symptomatiken. Unseres Erachtens rechtfertigt dies nach den Daten einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Die MONARCH-3-Studie gilt für die initialen Patientinnen. Das waren diejenigen, die in der Erstdiagnose bereits eine Metastase oder mehrere hatten oder nach längerer adjuvanter Zeit Metastasen entwickelt haben. Sie gelten als sensitiv, gelten nach EMA-Label als initial. Hier zeigen wir keine OS-Daten, aber eben symptomatische Vorteile und Vorteile in der Lebensqualität, die auch hier einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Kretschmer. – Ganz herzlichen Dank an Sie alle, die Sie unsere Fragen beantwortet und uns hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden dies selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen.

Dann können wir diese Anhörung beenden. – Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 12:15 Uhr