

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Ribociclib**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. Mai 2019  
von 11:00 Uhr bis 11:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Claes  
Frau Dr. Dettmar

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Dahlems  
Frau Dr. Volmering

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

Herr Otto  
Herr Dr. Wagner

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

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

Herr Dr. Guderian  
Frau Dr. Kreuzeder  
Frau Lied  
Herr Dr. Stemmer

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

Herr Dr. Nossek  
Frau Dr. Wohlleben

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

Frau Dr. Azghandi  
Frau Dr. Redhaber

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

Frau Dr. Scheumann  
Frau Mahmoudian-Dehkordi

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr PD Dr. Spehn

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

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

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldeter Teilnehmer der **Kommission Mamma der AGO:**

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Herr Dr. Rasch

Herr Dr. Werner



Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Schönen guten Tag, meine Damen und Herren! Wir setzen unsere Tagesordnung mit Punkt 4.1.2 fort, der mündlichen Anhörung zu Ribociclib zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms. Es sind 13 Stellungnahmen eingegangen, und zwar von der Novartis, der AkdÄ, der DGHO, der Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO) in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der DGS, Daiichi Sankyo Deutschland, Eisai GmbH, Lilly, Medac, Pfizer, Roche, Sanofi-Aventis und eine Stellungnahme des vfa.

Meine Damen und Herren, ich muss als Erstes die Anwesenheit feststellen. Vom pharmazeutischen Unternehmer Novartis sind Herr Dr. Guderian, Frau Dr. Kreuzeder, Frau Lied und Herr Dr. Stemmer da – vielen Dank. Von der AkdÄ sind Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn angemeldet – vielen Dank. Für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie sind Frau Professor Dr. Lüftner und Herr Professor Wörmann anwesend und schließlich für die Deutsche Gesellschaft für Senologie Herr Professor Hartkopf – ja, vielen Dank. Weiter sind anwesend Frau Dr. Claes und Frau Dr. Dettmar von Daiichi Sankyo, dann Frau Dr. Dahlems und Frau Dr. Volmering von Eisai – ich danke Ihnen –, Herr Otto und Herr Dr. Wagner von Lilly – vielen Dank –, Herr Dr. Erdmann von Medac, Frau Dr. Wohlleben von Pfizer – Sie hatte ich eben leider einem anderen Unternehmen zugeordnet – und Herr Dr. Nossek ebenfalls von Pfizer, Frau Dr. Azghandi und Frau Dr. Redhaber von Roche und schließlich für Sanofi-Aventis Frau Dr. Scheumann und Frau Mahmoudian-Dehkordi – vielen Dank – sowie vom vfa wiederum Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner.

Meine Damen und Herren, Sie wissen, dass wir wie immer eine Tonaufnahme machen, also ein Wortprotokoll führen. Deshalb habe ich die herzliche Bitte, dass Sie, bevor Sie das Wort ergreifen, immer Ihren Namen sagen und die von Ihnen vertretene Organisation benennen.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit gebe, hier die Eingangsstellungnahme vorzutragen, möchte ich doch auf zwei, drei für die Anhörung wichtige Punkte eingehen.

Erstens richte ich eine Frage an die Kliniker. Für die Fragestellung A2, prä-/perimenopausale Frauen, initiale endokrine Therapie im fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium, wurde vom G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie Tamoxifen festgelegt. Nun die Frage: Welchen Stellenwert nimmt Tamoxifen in dieser Therapiesituation derzeit in der Versorgung ein, insbesondere im Vergleich mit anderen Wirkstoffen wie Aromatasehemmern? Welches therapeutische Vorgehen ist bei prä-/perimenopausalen Frauen mit adjuvanter Tamoxifen-Vortherapie und einem Rezidiv während oder innerhalb von zwölf Monaten nach dieser Therapie angezeigt?

Zweitens. In den Subgruppenanalysen der Studien MONALEESA-3 und MONALEESA-7 wurde nach Patientinnen mit einem Rezidiv innerhalb von zwölf Monaten und Patientinnen mit einem Rezidiv nach zwölf Monaten nach (neo-)adjuvanter Therapie differenziert. Nun die Frage: Wie ist der Zwölf-Monats-Schwellenwert vor dem Hintergrund zu bewerten, dass es sich bei dem Merkmal des frühen oder späten Rezidivs um einen prognostischen Faktor handelt?

Drittens habe ich auch noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Bei den vorliegenden Ergebnissen zu MONALEESA-3 und MONALEESA-7 zum Überleben handelt es sich ja um vorläufige Auswertungen noch unreifer Daten. Die EMA erwartet das nachträgliche Einreichen finaler Daten zum Gesamtüberleben. Wann können diese Daten vorgelegt werden?

Jetzt kommen wir zum Eingangsstatement. Wer macht das von Novartis? – Herr Stemmer, dann haben Sie das Wort. Vielleicht können Sie diese Frage gleich in Ihr Statement einbeziehen. – Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit für eine Einleitung. Ribociclib ist in Kombination mit Fulvestrant oder einem Aromatasehemmer für die Behandlung von Frauen mit hormonrezeptorpositivem, HER2-negativem lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Brustkrebs zugelassen. Für die Nutzenbewertung hat Novartis die Studien MONELEESA-3 und -7 vorgelegt. In beiden Studien wird mit Ribociclib eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens erreicht. Das Sterberisiko wird jeweils um rund ein Drittel reduziert. In der Studie MONALEESA-7 werden zusätzlich bedeutende Symptome wie Schmerzen und die Lebensqualität signifikant verbessert.

Zur Fragestellung eins, Zusatznutzen für postmenopausale Patientinnen: Die Studie MONALEESA-3 untersucht Ribociclib plus Fulvestrant gegenüber der alleinigen Therapie mit Fulvestrant. In die Studie eingeschlossen wurden postmenopausale Patientinnen, die vorher keine oder nur eine endokrine Therapie erhalten hatten.

Das IQWiG attestiert Ribociclib einen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität. Allerdings nimmt das IQWiG die Bewertung nach Therapielinien getrennt vor und überträgt das Ergebnis der Gesamtpopulation auf die beiden Teilpopulationen. Aufgrund der Übertragung wird die Ergebnissicherheit auf einen Anhaltspunkt herabgestuft. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird vom IQWiG nur als gering bewertet. Demgegenüber sieht das IQWiG negative Effekte bei der Verträglichkeit mit höherer Ergebnissicherheit und sieht insgesamt den Zusatznutzen als nicht belegt an. Diese Bewertung ist aus unserer Sicht nicht sachgerecht.

Erstens. Das IQWiG begründet die nach Teilpopulationen getrennte Bewertung allein mit unterschiedlichen Vergleichstherapien. Der G-BA habe Fulvestrant bei vorbehandelten Patientinnen nur nach Antiöstrogenvortherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Das ist unzutreffend. Der G-BA hat ausdrücklich vorgegeben, dass Fulvestrant auch nach vorheriger Aromatasehemmerbehandlung als Vergleich zu berücksichtigen ist. Fulvestrant ist somit für alle Teilpopulationen ein zweckmäßiger Vergleich. Eine Analyse zeigt zudem keine Effektmodifikation für das Subgruppenmerkmal „endokrine Vortherapie“. Der Zusatznutzen kann anhand der Gesamtpopulation bewertet werden.

Zweitens. Das IQWiG stuft den Zusatznutzen für die Mortalität nur als gering ein. Die Reduktion des Sterberisikos um ein Drittel erfüllt jedoch zweifelsohne die Vorgabe der AM-NutzenV nach einer deutlichen Verbesserung des therapierelevanten Nutzens für die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens. Dementsprechend ist der Zusatznutzen für den Endpunkt Gesamtüberleben als beträchtlich einzustufen.

Drittens. Trotz des signifikanten Überlebensvorteils sieht das IQWiG den Zusatznutzen als nicht belegt an. Begründet wird dies mit Nebenwirkungen, bei denen es sich überwiegend um Erkrankungen des Blut- und Lymphsystems, das heißt Neutropenien, handelt. Das IQWiG misst damit der Reduktion der Mortalität um ein Drittel die gleiche Wertigkeit wie einer Veränderung von Laborparametern bei. Das ist nicht sachgerecht. Die Häufigkeit von Infektionen als spürbare Folge einer Neutropenie war nur geringfügig erhöht. Meistens handelt es sich um Entzündungen der Nase und des Rachens, Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfekte. Schwere Infektionen waren insgesamt selten, und es bestand kein Unterschied zwischen den Gruppen. Die Nebenwirkungen führen im Vergleich zu Fulvestrant auch zu keiner Beeinträchtigung der Lebensqualität. Insbesondere ist die Reduktion der Mortalität um ein Drittel in seiner Wertigkeit für die Patientinnen deutlich höher anzusetzen als die

Veränderung von Laborwerten. Eine Herabstufung des Zusatznutzens ist daher nicht gerechtfertigt. In der Gesamtschau ergibt sich für postmenopausale Patientinnen ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ribociclib gegenüber Fulvestrant.

Zur Fragestellung zwei, Zusatznutzen für prä- und perimenopausale Patientinnen: Zum Nachweis des Zusatznutzens von Ribociclib plus einem Aromatasehemmer zur Behandlung dieser Frauen hat Novartis die Studie MONALEESA-7 vorgelegt. Zusätzlich wurden mit der Stellungnahme die Ergebnisse eines neuen Datenschnitts zu dieser Studie übermittelt. Diese belegen einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil von Ribociclib. Die Hazard Ratio beträgt 0,7, der p-Wert 0,01; das Sterberisiko wird um rund 30 Prozent reduziert. Statistisch signifikante Vorteile bei Ribociclib ergeben sich zusätzlich für die Endpunkte Schmerzen und allgemeiner Gesundheitszustand sowie für fünf der zehn Lebensqualitätsskalen, so allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität, körperliche Funktion, Rollenfunktion und emotionale Funktion, sowie für die Zukunftsperspektive.

Das IQWiG nimmt die Bewertung nach Therapielinie getrennt vor. Die MONALEESA-7-Studie wird dabei ausschließlich für die Teilpopulation der endokrin vorbehandelten Patientinnen herangezogen. Für Patientinnen mit initialer endokriner Therapie sei die Studie nicht relevant. Das IQWiG begründet das damit, dass Ribociclib im Behandlungsarm nicht zulassungskonform auch mit Tamoxifen kombiniert wurde und die Patientinnen im Vergleichsarm auch Letrozol und Anastrozol erhielten, obwohl der G-BA allein Tamoxifen als Vergleichstherapie festgelegt hat.

Beide Feststellungen sind grundsätzlich richtig. Dennoch kann der Zusatznutzen auf Basis der Gesamtpopulation abgeleitet werden; denn die Mehrheit der Patientinnen, 74 Prozent, erhielten Ribociclib in der zulassungskonformen Kombination mit einem Aromatasehemmer. Mit der Stellungnahme vorgelegte Subgruppenanalysen nach dem Merkmal endokriner Kombinationspartner bestätigen zudem, dass die Ergebnisse durch diesen Kombinationspartner nicht wesentlich beeinflusst wurden. Der Einsatz von Letrozol und Anastrozol im Vergleichsarm entspricht den Leitlinienempfehlungen und damit der in der Versorgung etablierten Anwendung. Vor diesem Hintergrund sind auch Letrozol und Anastrozol zu berücksichtigen. Tatsächlich hat der G-BA mit ebendieser Begründung die PALOMA-3-Studie in die Nutzenbewertung von Palbociclib eingeschlossen, in der prämenopausale Patientinnen als Vergleichstherapie das nicht für diese Patientinnen zugelassene Fulvestrant erhielten.

Das IQWiG bestätigt, dass die Teilpopulation B2 der endokrin vorbehandelten Patientinnen im Kontrollarm zulassungsgemäß und mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA behandelt wurde. Auch der Anteil der Patientinnen, die Ribociclib plus Tamoxifen erhielten, stuft das IQWiG in dieser Teilpopulation als vernachlässigbar ein. Bei alleiniger Bewertung dieser Teilpopulation ergibt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Ribociclib für die besonders bedeutsamen Symptome Schmerzen und Fatigue sowie für einige Lebensqualitätsparameter. Eine Herabstufung des Zusatznutzens aufgrund von Nebenwirkungen ist in keinem Fall gerechtfertigt. Die Betrachtung von Systemorganklassen, die für Patienten spürbare Folgen von Laborveränderungen erfassen, ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Gegenüber Placebo, also im Vergleichsarm, war Ribociclib sogar mit einer Verbesserung der Lebensqualität verbunden.

In der Gesamtschau ergibt sich somit für die Gesamtpopulation ein Zusatznutzen aufgrund einer signifikanten Verlängerung des Überlebens sowie einer signifikanten Verbesserung der Krankheitssymptomatik, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität. Nach den Vorgaben der AM-NutzenV ergibt sich damit ein beträchtlicher Zusatznutzen von Ribociclib. Bei alleiniger Betrachtung der Teilpopulation B2 ergibt sich ebenfalls ein beträchtlicher Zusatznutzen.

Bezüglich Ihrer Frage zur Datenreife möchte ich gern an Frau Lied übergeben, wenn Sie damit einverstanden sind.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – So machen wir das. – Frau Lied, Sie haben das Wort.

**Frau Lied (Novartis):** Sie hatten zum einen eine Frage zu MONALEESA-3 gestellt. Es ist richtig, das ist eine Interimsanalyse; aber das IQWiG hat, wie Sie auch gemerkt haben, aufgrund dieser Interimsanalyse einen Zusatznutzen abgeleitet und den Endpunkt als „niedrig verzerrt“ eingestuft. Die weiteren Analysen, also die nächste Interimsanalyse, erhalten wir in Q3 dieses Jahres, und die finalen Daten werden in 2022 erwartet. Bei der MONALEESA-7 handelt es sich bereits um die finale Analyse. Da wird es keine weiteren Analysen geben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Ich gebe frei zu Fragen. – Wer macht den Aufschlag? – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank für Ihre Einführung. Ich möchte zunächst noch einmal auf die Interpretation der Ergebnisse zum Gesamtüberleben eingehen. Sie sagen immer, dass es sich um eine Verbesserung um ein Drittel handelt. Das stimmt natürlich, bezogen auf die Effektschätzung selber; aber trotzdem ist da natürlich auch Unsicherheit enthalten. Es gibt ein Konfidenzintervall, das von einem Wert zu einem anderen Wert geht, und es ist tatsächlich bei der Interpretation der Ergebnisse mit zu berücksichtigen, wie groß der Effekt tatsächlich ist. So liegt das Konfidenzintervall bei der MONALEESA-3 zum Beispiel bei 0,96, also relativ nah am Nulleffekt. Somit ist nicht unbedingt zu sagen, das sei eine Verbesserung um ein Drittel. – Dies erst einmal nur als Anmerkung dazu.

Ich habe eine Frage, und zwar zu den nachgereichten Daten der MONALEESA-7. Sie haben einerseits die Daten der Gesamtpopulation nachgereicht. Das andere waren dann auch immer die Daten zu Population B2, allerdings nicht bezogen auf die Subgruppenanalysen. Können Sie noch einmal erläutern, warum Sie das nicht gemacht haben? Man sieht zum Beispiel beim Gesamtüberleben eine Effektmodifikation nach der Ethnie in der Gesamtpopulation, wobei sich der Effekt, der Vorteil, tatsächlich nur bei Asiaten zeigt. Da wäre es natürlich relevant, auch zu sehen, wie die Daten für die Teilpopulation wären.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Stemmer.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Zum einen zu den OS-Ergebnissen: Wir hatten auch in unserer Stellungnahme einen Vergleich zu OS-Erhebungen bei Pembrolizumab beim Melanom gezogen, wo sowohl die Konfidenzintervalle als auch der Effektschätzer selbst bei den OS-Ergebnissen fast identisch waren. Der G-BA hat darauf basierend einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Insofern stützt es unsere Sicht, dass man durchaus einen beträchtlichen Zusatznutzen ableiten kann. Natürlich ist uns Ihre Methodik auch bekannt.

Zu Ihrer Frage: Ja, wir haben eine Effektmodifikation beim OS in MONALEESA-7 für die Asiaten gesehen, wir haben dann im Nachgang einfach aus Zeitgründen noch eine Analyse für die anderen patientenberichteten Endpunkte gemacht und sehen da keine Effektmodifikation für Asiaten; es bestätigt sich also nicht. Wir können diese Analysen selbstverständlich im Nachgang zur Anhörung noch nachreichen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Vervölgyi noch einmal ergänzend.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich stelle nochmals eine Nachfrage. Sie haben also jetzt noch einmal nachträglich Daten berechnet, also nicht in der Stellungnahme, sondern jetzt im Nachgang, aber Daten für die Teilpopulation liegen trotzdem nicht vor, oder?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Lied.

**Frau Lied (Novartis):** Ja, das ist richtig. Wir sind ja weiterhin von der Gesamtpopulation ausgegangen und haben für die Teilpopulation jetzt nicht noch einmal die Subgruppenanalysen vorgelegt, sondern alle erforderlichen Subgruppenanalysen für die Gesamtpopulation.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Dann würde ich vielleicht noch einmal darauf kommen, an die Kliniker die Frage zu stellen, die ich schon eingangs gestellt hatte, welchen Stellenwert bei der Fragestellung A2 Tamoxifen in dieser Therapiesituation derzeit in der Versorgung einnimmt. – Herr Wörmann, vielleicht können Sie dazu ein bisschen was sagen, ebenso Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich gebe nur höchstens ein Drittel der Antwort, aber ich fange an. Der kritische Punkt ist der biologische, den wir hier schon öfter diskutiert haben, dass eine große Gruppe dieser Frauen zu dem Zeitpunkt postmenopausal ist. Das heißt, diese Einteilung in prä- und perimenopausal ist etwas schwierig, weil Frauen durch vorhergehende Therapien dann postmenopausal sind. Ich glaube, dies ist der wichtigste Punkt.

Im letzten Sommer publiziert wurde die sogenannte SOFT-Studie. Darin ist Tamoxifen gegen Aromatasehemmer und ovarielle Suppression randomisiert worden, und dabei kam heraus, dass nach acht Jahren die Rate der Patientinnen, die rezidiv-/krankheitsfrei waren, unter Aromatasehemmer plus ovarieller Suppression um absolut 7 Prozent höher lag, hochsignifikant, 0,09 Signifikanz. Das heißt, es ist mindestens so wirksam wie Tamoxifen, und es hat dazu geführt, dass Letrozol und Exemestan auch eine Zulassung dafür haben. Deswegen haben wir uns in unserer Stellungnahme relativ pointiert geäußert. Wir denken, dass Aromatasehemmer hier auf jeden Fall eine zweckmäßige Vergleichstherapie sind und dass das eine Option ist.

Vielleicht zur praktischen Einsetzung, wo sie gegeneinander abgewogen werden, Herr Schmidt, Frau Lüftner?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Lüftner und dann Herr Professor Schmidt.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich muss sagen, erstens ist es vom klinischen Alltag her Standard, den Aromatasehemmer zu geben, schlichtweg, weil eine Superiorität in der Gesamtdatenlage anzunehmen ist. Zweitens haben einzelne Patientinnen bereits in der Adjuvanz Tamoxifen erhalten. Das kann man nicht reexponieren, um dann zu glauben, dass es in der Kombination wirklich auch noch einen guten synergistischen Effekt hat.

Außerdem muss man sagen, es brauchte noch nicht einmal Daten wie die genannte SOFT-Studie. Wir haben das schon immer gemacht. Viele dieser Patientinnen haben auch Kontraindikationen gegenüber Tamoxifen. Also, ich würde das als wirkliche klinische Routine im Alltag, als gegebenen Standard ansehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO):** Es ist alles gesagt, nur nicht von allen. – Ich kann das absolut bestätigen: Es ist ein Standard, speziell bei Patientinnen, die in der Prämenopause mit Tamoxifen adjuvant bereits vorbehandelt worden waren, dass man in der Erstlinienmetastasierung dann eine ovarielle Suppression und einen Aromatasehemmer einsetzt. – Danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Hartkopf.

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Ich möchte das auch noch einmal bestätigen. Wir verwenden es allerdings nicht nur bei Patienten, die das vorher bekommen haben, sondern würden es auch direkt einsetzen, eben mit den Argumenten, die Herr Wörmann eben genannt hat. Auch in der Studie war es so, dass das „Treatment of physician's choice“ war. Letzten Endes konnte der Arzt ja auswählen, ob er GnRH + AI einsetzt oder ob er Tamoxifen einsetzt, und tatsächlich haben sich sehr viele Ärzte für die zweitgenannte Kombination entschieden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich greife eine Frage auf, die auch Herr Zahn am Anfang an die Fachgesellschaftler gestellt hatte, zu dem „Schwellenwert“ zwölf Monate, zu Patienten, deren adjuvante/neo-adjuvante Therapie nach weniger als zwölf Monaten oder aber nach mehr als zwölf Monaten versagt hat. Wie schätzen Sie diesen Schwellenwert ein? Sollte man diese Patienten zusammenfassen, zusammen auswerten, oder ist die Einteilung, wie sie das IQWiG hier auch in der Bewertung vorgenommen hat, adäquater?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO):** Grundsätzlich ist es natürlich so, dass diese zwölf Monate Resultat einer arbiträren Einteilung sind. Wir wissen selbstverständlich aus der klinischen Erfahrung, dass Patienten – das besagt ja der gesunde Menschenverstand –, die sehr früh, also innerhalb der ersten zwölf Monate, rezidivieren bzw. metastasieren, im Großen und Ganzen eine schlechtere Prognose haben als Patienten, die erst später, nach fünf, sechs Jahren metastasieren. Von daher halte ich es schon für sinnvoll, dies aus Gründen der Praktikabilität zu unterteilen, auch wenn das in der klinischen Routine jetzt nicht so explizit bei allen Patienten verfolgt wird.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Geier.

**Frau Dr. Geier:** Dann habe ich eine Frage direkt an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir hatten ja schon zwei Verfahren bei Abemaciclib und bei Palbociclib, bei denen ein gewisser Zuschnitt der Patientengruppen gewählt wurde und eben diese Patienten, die schnell den Progress hatten, in eine andere Patientengruppe eingeordnet wurden, als Sie es jetzt getan haben. Wäre es möglich, die Daten auch so zuzuschneiden, die Sie uns eingereicht haben?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer beantwortet das? – Frau Kreuzeder.

**Frau Dr. Kreuzeder (Novartis):** Grundsätzlich wäre es natürlich möglich, die Daten so zuzuschneiden; aber wie auch das IQWiG bestätigt hat, macht es durchaus Sinn, auch diese Zwölf-Monats-Regelung zu nehmen. Wie Herr Stemmer einleitend sagte, haben wir hierzu Sensitivitätsanalysen bzw. Subgruppenanalysen gerechnet, ob die endokrine Vortherapie einen Einfluss hat. Dort sehen wir in der MONALEESA-3 keine Interaktion. Insofern gibt es auch keinen Grund, die beiden Populationen getrennt zu betrachten.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Dr. Kreuzeder. – Herr Marx, bitte.

**Herr Marx:** Hat sich erledigt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Hat sich erledigt; okay. – Dann Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eigentlich eine Frage zur Safety und zu Therapieabbrüchen, aber zunächst eine kurze Rückfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Also, Sie werden jetzt keine zugeschnittenen Daten nachreichen? Sie haben eben gesagt, man könnte, aber – –

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Stemmer.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Grundsätzlich müssten wir natürlich zum einen klären, wie man es dann zuschneidet. Zum anderen wäre es vom Aufwand her schon ein neues Dossier. Wie Frau Kreuzeder ausgeführt hat, hat es ja eine Plausibilität, die sich auch auf die Leitlinie stützt, worin diese zwölf Monate ebenfalls berücksichtigt werden. Deswegen sind wir hinsichtlich dieses neuen Zuschneidens eher zurückhaltend.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Dann habe ich das jetzt verstanden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller, ich glaube, dass Frau Lüftner zu dem Vorherigen noch etwas sagen wollte. – Oder stimmt das nicht? – Es stimmt nicht, okay. – Frau Müller, dann haben Sie das Wort, bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Es hatte sich erledigt, Entschuldigung.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eigentlich zwei Fragen zur Safety. Sie beziehen sich natürlich für die MONALEESA-7 auf den uns vorliegenden Datenschnitt, nicht auf das, was nachgereicht wurde. Es zeigen sich Nachteile, bei MONALEESA-3 schwerpunktmäßig, bei MONALEESA-7 nur bei den schweren UEs, die insbesondere durch die SOC-Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems CTCAE 3 bis 4 getriggert sind. Dazu wüsste ich einfach gerne von den Fachgesellschaften und bitte auch von der AkdÄ, wie Sie diesen Nachteil aus klinischer Erfahrung einschätzen.

Im Anwendungsgebiet A1 und auch in B1 waren bei der Kombination Ribociclib und Fulvestrant die Therapieabbrüche erhöht; da gab es auch einen Nachteil. Könnten Sie dazu im Zusammenhang mit dem Nebenwirkungsprofil bitte auch etwas sagen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO):** Grundsätzlich ist die Frage nach dem Nebenwirkungsprofil in der letztendlich palliativen Erkrankungssituation natürlich wichtig. Es ist allerdings so, dass wir gerade in diesem Rahmen auch bei den anderen Cdk4/6-Inhibitoren immer wieder darüber gesprochen haben: In klinischer Realität ist das tatsächlich ein sehr kleines Problem, wenn überhaupt. Wenn Sie sich die Rate an febriler Neutropenie anschauen – das ist schon das, was für die Patienten relevant ist –, so liegt sie in der MONALEESA-3-Studie bei 1 Prozent; bei der MONALEESA-7 sind es wohl 2 Prozent gewesen. Das ist sehr, sehr unwahrscheinlich. Von daher ist zwar numerisch der Anteil an schwergradigen Neutropenien vorhanden; das ist aber ein Laboreffekt, der für die Patienten in den allermeisten Fällen keine wirkliche Relevanz hat.

Natürlich muss man zugeben, dass die Rate an Therapieabbrüchen etwas erhöht ist. Nichtsdestotrotz ist es allerdings so, dass es eine gering erhöhte Rate an Therapieabbrüchen war, und dem Ganzen steht, so muss man immer wieder sagen, ein klarer Vorteil für das Gesamtüberleben gegenüber.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Spehn, Sie hatten sich ergänzend dazu gemeldet.

**Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ):** Wir haben in Bezug auf die Morbidität auch im Vergleich zur Toxizität zwei Gesichtspunkte. Das Erste ist, dass die Morbidität und somit auch die Symptome, die erfragt werden, dadurch verzerrt sind, dass eine effektive Verblindung nicht besteht. Wenn eine Patientin behandelt wird, wird der Behandler vor Ort nach dem zweiten, spätestens nach dem dritten Blutbild wissen, in welche Gruppe die Patientin gehört. Also, die Verblindung funktioniert nicht, was die Morbiditätsdaten verzerrt.

Das Zweite ist, dass die Morbiditätsdaten einerseits nahezu keinen Unterschied in der Lebensqualität und auch keine entscheidenden Unterschiede in den Symptomen zeigen. Andererseits besteht bei der Toxizität ein deutlicher Unterschied. Wir haben das in den jetzigen Modulen und beim IQWiG nicht so auf die Symptome heruntergebrochen, außer Leber, außer Blutbild, was bei vielen Patienten nur über die Laborwerte manifest wird. Da gibt es noch mehr, zum einen Abbruch wegen gastrointestinaler Erkrankungen. Diese Rate betrug jetzt in der A1-Population doch 6,3 vs. 1,6 Prozent. Da ist also noch etwas anderes außer den Problemen mit den Laborwerten. Insgesamt belief sich die Abbruchrate auf 16 vs. 6 Prozent.

Zudem kommt es zu spezifischen Beschwerden, Erbrechen und Fatigue, mit die belastendsten Nebenwirkungen für die Frauen unter der Therapie. Da haben wir in dem jetzigen Modul nichts. Aber im G-BA-Beschluss von vor einem Jahr aus dem März ist das ziemlich genau aufgeführt, und da findet man, dass immerhin 2,4 Prozent der Therapieabbrüche wegen des Erbrechens erfolgten. Dann war das Erbrechen Grad 3 bis 4 bei 3,6 Prozent der Patienten da. Erbrechen Grad 3 bis 4 heißt Erbrechen mindestens sechsmal am Tag; das ist schon eine Menge. Grad 4 ist natürlich deutlich mehr, das ist aber nicht unterteilt. Weiter trat Fatigue Grad 3 bis 4 bei 3 Prozent vs. 0,9 Prozent auf. Also, da gibt es auch eine Toxizität, die von den Laborwerten unabhängig ist.

Wir haben uns gefragt: Wie kann es sein, dass bei der Toxizitätserhebung andere Resultate als bei der Morbidität herauskommen? Wir meinen, dass es an der Datenerhebung liegt. Die Datenerhebung qua QLQ-C30-Fragebogen lief so, dass an Tag 1 die Patienten – so haben wir es dem Protokoll entnommen – den Fragebogen in die Hand gedrückt bekamen und gefragt wurden: Wie war das Befinden in der letzten Woche, in den letzten 7 Tagen? Gab es Erbrechen? Wie müde waren Sie? Hatten Sie Schmerzen? – All diese Sachen werden abgefragt.

Nur sind die letzten 7 Tage diejenigen ohne Therapie. Die Zyklen laufen so, dass von Tag 1 bis 21 Verum, also Ribociclib, oder Placebo gegeben wird; anschließend kommt eine Woche Pause. Hier wird Pause von Placebo mit Pause von Ribociclib verglichen. Dies muss die Morbiditätsdaten und die Symptomdaten verzerren, und zwar zugunsten von Ribociclib. Von daher haben wir angemerkt, dass die Morbiditätsdaten nur sehr eingeschränkt verwertbar sind und dass man daraus nicht ableiten kann, dass die Lebensqualität gleich bleibt. Das war der Grund, warum wir bei Abwägung gegen die auch nach unserer Meinung signifikante und relevante Verlängerung des Überlebens auch nur einen Anhaltspunkt und einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gesehen haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Herr Spehn. – Herr Professor Schmidt, direkt dazu?

**Herr Prof. Dr. Schmidt (AGO):** Wenn ich das noch einmal kurz adressieren darf: Ganz ehrlich, als jemand, der seit mehr als zwei Dekaden Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs behandelt, habe ich persönlich noch nie erlebt, dass eine Patientin gesagt hat, okay, ich verzichte auf eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, wenn sich meine Befindlichkeit letzten Endes verbessert. – Das einfach nur noch einmal so als Blick, von der praktischen Seite gesehen. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Lüftner, direkt noch dazu, ja.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich gebe dem Kollegen vollständig recht, dass eine Verblindung mit diesen Therapien nicht besonders viel Sinn macht; denn tatsächlich sehe ich sofort, üblicherweise schon mit der ersten Blutentnahme, in welcher Medikation die Patientin ist. Nichtsdestotrotz muss ich sagen, dass erstens die Quality-of-Life-Bögen, was die Morbiditätsbeurteilung angeht, immerhin von den Patientinnen selber ausgefüllt werden und nicht von mir, die ich das weiß. Zweitens sind Nebenwirkungen wie Übelkeit und Erbrechen wirklich vom Therapeuten managebar. Sie haben recht: Manche dieser Patienten brauchen MCP; das ist so.

Weiterhin: In der MONALEESA-7 ist die health-related Quality of Life verbessert worden. Diese Patienten haben eine Symptomlinderung, und da können wir nach meinem klinischen Ermessen eingedenk des Nutzens, den die Patienten haben, nicht über 2 Prozent Fatigue-Differenzen diskutieren, angesichts der Tatsache, dass dies das am schwersten zuzuordnende Symptom ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Es gibt jetzt eine ganze Reihe von Wortmeldungen. Zunächst Herr Mayer, dann Frau Müller. – Direkt dazu, Herr Spehn? – Okay.

**Herr PD Dr. Spehn (AkdÄ):** Wir meinen, dass zweieinhalb Prozent Abbruch wegen Erbrechen schon relevant ist; das ist das eine. Außerdem ist niemand von uns der Meinung; ich hoffe, ich bin da nicht missverstanden worden. Wir haben gesagt, dass wir einen Zusatznutzen aufgrund der OS-Verlängerung sähen, dass allerdings das Ausmaß unserer Meinung nach durch die Toxizität eingeschränkt werde und dies nicht dadurch aufgehoben werde, dass die Lebensqualität stabil bleibe oder sich gar in den Symptomen bessere, weil wir die Methodik der Lebensqualitätserhebung sehr anzweifeln. Wir sehen das als eine fehlerhafte Durchführung der Morbiditätsanalyse, der Lebensqualitätsanalyse an. Es erfolgt in der Therapiepause. Was soll da herauskommen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Mayer.

**Herr Dr. Mayer:** Ich hinke mit meiner Frage der Diskussion leider etwas hinterher, weil ich vorher nicht dran kam. Ich habe noch eine kurze Nachfrage an den Unternehmer. Es ging eben um den Patientenzuschnitt, Zuordnung B1 oder A1. Der G-BA hat ja kürzlich zwei Beschlüsse gefällt, zuletzt zu Abemaciclib, wobei die unterschiedliche Prognose dieser Patienten auch in der Anhörung ganz klar diskutiert und bestätigt wurde.

Jetzt noch einmal die Frage: Warum haben Sie denn im Dossier oder zumindest spätestens bei den Stellungnahmen – mindestens zu diesem Zeitpunkt waren die Beschlüsse publiziert – nicht darauf reagiert, dass vom G-BA eigentlich eine zVT-Bestimmung und eben auch die Zuschnitte entsprechend so gemacht wurden, dass Ihre B1-Patienten eigentlich in A1 bis dato eingeordnet worden sind? Warum haben Sie dies nicht noch einmal irgendwie kommentiert? Ich frage danach, weil die Beschlüsse ja durchaus eine gewisse Rechtsbindung bewirken.

**Frau Lied (Novartis):** Die Abemaciclib-Bewertung kam am 2. Mai heraus; wir mussten am 6. Mai unsere Stellungnahme einreichen. Da wäre die Time line sehr knapp gewesen, um noch neue Analysen vorzunehmen. Aber Folgendes haben wir ja untersucht: Wir haben uns in Bezug auf die Sensitivitätsanalyse und Subgruppenanalysen angeschaut, wie robust die Ergebnisse der Gesamtpopulation sind, und hierbei festgestellt, dass bei den wesentlichen Endpunkten keine Effektmodifikationen vorhanden sind. Insofern sind wir weiterhin davon ausgegangen, dass man die Gesamtpopulation heranziehen kann.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte jetzt nochmals auf die Safety eingehen, aber da wir so springen, habe ich im Moment noch eine Frage zu den Populationen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller, darf ich eben noch mal fragen? – Herr Professor Hartkopf, Sie wollten direkt zu Herrn Spehn noch etwas sagen, nicht?

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Aber von meiner Seite geht es auch noch einmal um die Safety.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay.

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Sagen wir es hinsichtlich der Pause und der Lebensqualitätsbögen einmal so: Die klinische Erfahrung sagt einfach, dass die Lebensqualität der Patienten – ich kann nicht aus klinischer Erfahrung beurteilen, ob sie besser wird – zumindest nicht wesentlich schlechter wird, weil wir hier eine gut verträgliche Therapie haben.

In den Diskussionen bewegt mich immer wieder Folgendes: Eben kam das Argument, 2 Prozent Abbruchrate wegen Übelkeit wäre doch klinisch relevant. Ich meine, wir machen ja keine Behandlung und sagen: „So, und jetzt musst du dieses Medikament nehmen, weil wir jetzt einmal damit angefangen haben“, sondern wir behandeln die Patientin. Das ist ja nichts, was man einmal beschließt, dann die Patientin aber mit der Medikation alleine lässt. Das heißt, wir haben hier zum einen eine Substanz, die beim überwiegenden Anteil der Patientinnen nicht zu einem Abbruch und die wahrscheinlich zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt, unbeschadet aller Einschränkungen bezüglich der Datenauswertung – aber aus dem klinischen Eindruck bestätigt sich einfach, dass die Lebensqualität nicht schlechter wird –, und haben zum anderen eine Substanz, die nachweislich das Gesamtüberleben verbessert. Ich verstehe nicht so ganz, warum wir uns jetzt noch darüber streiten, ob dieses Medikament für die Patientinnen relevant ist oder nicht.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe auch noch mal eine Frage zur Safety, um das für mich ein bisschen klarer zu bekommen. Wir reden jetzt erst einmal über die Daten, die uns hier im Dossier vorlagen, weil wir über die anderen im Moment nicht quantifiziert reden können.

In der MONALEESA-3-Studie hat sich der Overall-Survival-Vorteil bei den postmenopausalen Patientinnen gezeigt. Dort gab es meiner Kenntnis nach keine Lebensqualitätsvorteile oder irgendetwas derart, aber eben Nachteile bei der Safety, über die wir ja bereits gesprochen haben: Therapieabbrüche, schwere UEs und zum Teil in einer Subgruppe auch SUEs. Hinsichtlich der Frage der Lebensqualität – das, was auch von der AkdÄ thematisiert wurde – haben sich Morbiditätsvorteile und Lebensqualitätsvorteile bei den prämenopausalen Patientinnen in der MONALEESA-7-Studie gezeigt, und zwar in dem Zuschnitt, den wir hier angesehen haben. Das ist natürlich der Datenschnitt von 2017. Aber da wollte ich einfach noch einmal fragen.

Einmal hatten Sie, Frau Professor Lüftner, zur Verblindung bereits ausgeführt, dass eben bei bestimmten Arzneimitteln eine automatische Entblindung zumindest für die behandelnden Ärzte durch das Nebenwirkungsprofil stattfindet. Da kann man nichts machen, da kann man die Sicherheit nicht erhöhen, es sei denn, man gäbe den Patienten im Kontrollarm sozusagen etwas, was die gleichen Nebenwirkungen hervorruft, und das wäre dann wahrscheinlich auch nicht so zielführend. Also, nach meiner Kenntnis ist das etwas, was die Aussagesicherheit nicht herabsetzt, weil es methodisch die höchstmögliche ist. Natürlich muss man sich dessen bewusst sein. Meines Erachtens haben wir diese Konstellation in der Onkologie im Moment sehr häufig. Das wird auch nicht immer thematisiert.

Die zweite Frage bezieht sich auf Folgendes, und da will ich jetzt wirklich auf die Ereignisse eingehen. Ich weiß, man kann bei Safety auch extrapolieren, und es gibt auch gute Gründe dafür; aber wir machen es hier nicht, bezogen auf das, was sich in der MONALEESA-7-Studie, bei den prämenopausalen Patientinnen, gezeigt hat. Ich will es noch einmal genau hören. Die Vorteile bei den Morbiditätsparametern – Sie von der AkdÄ, Herr Dr. Spehn, sind ja auf den Erhebungszeitpunkt eingegangen – zeigten sich bei Schmerzen, Fatigue und Symptomen im Brustbereich – wie gesagt, auch Fatigue –, allerdings in der Lebensqualität nur in einer Domäne, und zwar interessanterweise in der Zukunftsperspektive, die ja vielleicht nichts ist, wovon man denken würde, dass sie sich wirklich in der Therapiepause jedes Mal ändert.

Ich frage einfach noch einmal, wie Sie diese Vorteile aus klinischer Sicht sehen und ob sie irgendwie plausibel sind, weil man sich natürlich wundert – gut, hier in der MONALEESA-7-Studie gab es Nachteile nur bei den schweren UEs, anders als in der MONALEESA-3 –, wenn es Safety-Nachteile gibt, dass sich dennoch zum Beispiel ein Lebensqualitätsvorteil zeigt, aber dann eben auch nur in einer Domäne. Vielleicht können Sie dazu noch ein bisschen was sagen. Eben haben wir von Herrn Professor Hartkopf gehört: auf jeden Fall keine Verschlechterung. Aber, wie gesagt, wir sehen hier datenbasiert einen Vorteil bei der Zukunftsperspektive für diese Patientinnen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Ludwig hatte sich zunächst gemeldet. – Nicht dazu, okay. – Wer will direkt dazu antworten? – Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Wir haben bei den prämenopausalen Patientinnen wirklich Katastrophen vor uns. Das sind Patientinnen, die teilweise in ihrer Familie eingebunden sind, berufstätig sind, vielleicht sogar alleine. Deswegen ist das Mitteilen einer Remission in Bezug auf die Zukunftsperspektive für diese Patientinnen unfassbar wichtig. Das sind Frauen, die wieder in ihr Berufsleben zurückkommen und auch eine finanzielle Sicherheit sehen, zumindest in der mittelbaren Zukunft. Auch sind die mit den Symptomen behafteten Patientinnen, gerade wenn sie ein kurzes rezidivfreies Intervall von zwölf Monaten haben, dann die größtmöglichen Unfälle unter den Katastrophen. Das sind die Patientinnen, die wieder wirklich auf die Füße kommen.

Ich möchte generell einmal Folgendes sagen: Das ist das erste Mal seit 25 bis 30 Jahren, dass wir in einer endokrinen Therapie einen Überlebensvorteil gesehen haben. In keiner anderen bis auf eine klitzekleine Studie haben wir überhaupt irgendwann einmal durch endokrine Therapie einen Überlebensvorteil gesehen, nicht einmal in den Metaanalysen mit vielen tausend Frauen. Deswegen kann ich die Diskussion hier an einzelnen Stellen beim besten Willen nicht verstehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich äußere mich nochmals, um auch die zuletzt gemachten Aussagen zu relativieren. Herr Spehn hat darauf hingewiesen, dass die PROs methodisch zu einem sehr fragwürdigen Zeitpunkt ermittelt wurden. Das ist jetzt einmal unabhängig davon, wie wir Ribociclib hinsichtlich Verlängerung des progressionsfreien oder des Gesamtüberlebens bewerten. Wenn man unsere Stellungnahme richtig liest, dann erkennt man, dass wir das sehr positiv sehen und natürlich auch dort eindeutig einen Fortschritt für die Frauen in dieser Situation sehen.

Ich habe deswegen nur eine ganz einfache Frage. Ich muss dem, was Herr Hartkopf gesagt hat, vehement widersprechen: Wenn wir uns klinische Studien in einer palliativen Situation anschauen, dann schauen wir uns natürlich das Outcome hinsichtlich des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens an, aber auch die Patient-reported Outcomes. Das ist nun durch sehr viele Untersuchungen eindeutig belegt worden, und wir sind ja froh, dass wir hier auch einmal derartige Untersuchungen

haben. Nur ist zum Ersten die Frage an den Unternehmer ganz eindeutig: Warum hat er es zu diesem Zeitpunkt erhoben? Zum Zweiten ist zu fragen: Warum wird auch in der Originalpublikation zu keinem Zeitpunkt erwähnt, wann man die Patient-reported Outcomes bestimmt hat? Ein Leser würde dann, wenn schon PROs berichtet werden – nicht alle werden an dem Anhörungsverfahren des G-BA teilnehmen –, noch gerne wissen, wann sie erhoben wurden, zumal wir alle die Halbwertszeit von Ribociclib kennen und wissen, dass da nach einer Woche nicht mehr viel an Nebenwirkung zu erwarten ist. Deswegen die konkrete Frage: Warum PROs zu diesem Zeitpunkt? Aus meinem Blickwinkel ist das eine Verfälschung im Design, die man vonseiten der Ethikkommission gar nicht hätte akzeptieren dürfen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Kreuzeder.

**Frau Dr. Kreuzeder (Novartis):** Es ist richtig, die PROs wurden am ersten Zyklustag erhoben, und zwar in den ersten 18 Monaten zu jedem zweiten Zyklus, im Anschluss in jedem dritten Zyklus. Das hat einfach einen studienpraktischen Hintergrund, weil zum Tag 1 sämtliche anderen Visiten, also zum Beispiel die Tumorevaluation, ebenfalls stattgefunden haben und die Patienten somit in entsprechenden Abständen zum Zentrum kommen konnten. Es wäre sicherlich weniger gut praktikabel, wenn die Patienten noch sehr viele zusätzliche Visiten hätten.

Die Frage, die wir uns hier stellen müssen, lautet: Tritt dadurch, dass am Tag 1 gemessen wurde, eine Verzerrung auf? Wenn wir uns jetzt die MONALEESA-7-Daten anschauen, so sehen wir eine Verbesserung der Lebensqualität in fünf von sieben Skalen. Die Patienten in der MONALEESA-7-Studie haben in der Woche davor weiterhin Letrozol oder Tamoxifen bekommen – sie waren nicht ohne Therapie, waren also dem Placebo-Arm vergleichbar therapiert –, und dennoch sehen wir bei diesen Patientinnen eine Verbesserung. Insofern gehen wir nicht davon aus, dass durch diesen Messzeitpunkt da eine große Verzerrung zustande gekommen ist.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Direkt dazu? – Okay, dann noch Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe es jetzt nicht im Kopf: Wie lange ist denn die Halbwertszeit von Ribociclib?

**Frau Dr. Kreuzeder (Novartis):** 30 Stunden.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Dann ist Frau Teupen jetzt dran.

**Frau Teupen:** Es hat sich erledigt: Herr Ludwig hat die Frage nach dem Zeitpunkt schon gestellt.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay, vielen Dank. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe noch eine andere Frage, und zwar zu dem Endpunkt Schmerz in der MONALEESA-3, nämlich dem BPI-SF. Sie hatten in Ihrem Eingangsstatement erwähnt, wie wichtig der Endpunkt Schmerz ist. Wir hatten in der Dossierbewertung geschrieben und darauf hingewiesen, dass diverse präspezifizierte Analysen zu diesem Endpunkt für die Teilpopulation nicht vorlagen, und auch mit der Stellungnahme haben Sie diese nicht nachgereicht. Da geht es vor allen Dingen um die Beeinträchtigung durch den Schmerz, um die Schmerzintensität, die in der Studie präspezifiziert als MMRM-Analyse ausgewertet werden sollten, wenn ich das richtig im Kopf habe. Sie liegen für die Teilpopulation nach wie vor nicht vor. Können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Lied.

**Frau Lied (Novartis):** Wir sind im Dossier ähnlich oder genauso vorgegangen wie bei der Bewertung von Abirateronacetat. Da wurde nur die Responderanalyse  $\geq 2$  Punkte bei dem Item „Stärkster Schmerz“ berücksichtigt. Die Mittelwertdifferenzen wurden quasi nur informativ hinzugezogen. Insofern sind wir genauso vorgegangen und haben diese Analyse im Dossier eingereicht. – Wenn Sie die Mittelwertdifferenzen noch haben wollen, dann können wir sie gerne nachreichen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Da gibt es noch zwei Missverständnisse. Zum einen waren bei Abirateron die zwei Punkte präspezifiziert, im Gegensatz zur MONALEESA-3, und zum anderen haben wir die Beeinträchtigung durch den Schmerz vollumfänglich herangezogen. Das ist eigentlich unser übliches Vorgehen und üblich auch bei der Auswertung des BPI-SF. Von daher wundert mich Ihre Aussage durchaus etwas.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Frau Dr. Kreuzeder.

**Frau Dr. Kreuzeder (Novartis):** Dazu würde ich gern ergänzen, da es gerade um Schmerz geht. Wir haben da ja zwei Studien. Es ging jetzt offensichtlich um die MONALEESA-3-Studie, in deren Rahmen noch der BPI-SF-Fragebogen mit verwendet wurde. In der MONALEESA-7-Studie sehen wir gerade in Bezug auf die Schmerzen in den Lebensqualitätsskalen Vorteile, und zwar sowohl bei der Gesamtpopulation als auch bei der B2-Population, also derjenigen Teilpopulation, die hier vom IQWiG bewertet wurde.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur MONALEESA-7, um das jetzt noch einmal zusammenzufassen: Liegen Ihnen jetzt die Subgruppenanalysen für die Teilpopulation B2 vor, und können Sie sie noch nachreichen?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Lied.

**Frau Lied (Novartis):** Sie haben wir jetzt nicht vorliegen, sodass wir sie nachanalysieren müssten; aber dann könnten wir sie nachreichen, ja.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay.

(Frau Dr. Müller: Bis wann wäre das möglich?)

– Ja, diese Frage stellt sich natürlich, bis wann das möglich wäre, weil wir hier in einem fristgebundenen Verfahren sind. – Herr Marx.

**Herr Dr. Marx:** Ich habe auch noch eine Frage wegen der möglichen Nachreichung von Daten. Es geht um das, was wir schon angesprochen haben, den Zuschnitt der Patientengruppen der Studie MONALEESA-3, wobei der G-BA in den bisherigen Beschlüssen auch die Patienten mit einer Progression in der adjuvanten Therapie als Patienten in der Erstlinientherapie in der metastasierten Situation gesehen hat. Können Sie die Daten noch einmal so nachreichen, dass wir sie in diesem Zuschnitt sehen würden?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Zunächst einmal reden wir über die Nachreichung von Daten bis kommenden Freitag, wenn ich das recht sehe, damit wir uns da nicht missverstehen.

**Frau Dr. Müller:** Wir haben erst einmal von der B2 in der MONALEESA-7 gesprochen. Da haben Sie gesagt, Sie reichen nach.

(Zuruf eines Vertreters von Novartis: Genau!)

Dann war noch die Frage des Zeitrahmens offen, bis wann Sie dies liefern können, weil wir ja begrenzt sind. Geht das bis Ende der Woche, wäre das möglich?

(Zuruf: Es muss bis Freitag kommen!)

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Stemmer.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Wir versuchen es bis Freitag nachzureichen.

**Frau Dr. Müller:** Bis Freitag? – Okay, danke.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja, okay. – Herr Jantschak nochmals.

**Herr Dr. Jantschak:** Zum möglichen Zuschnitt der MONALEESA-3: So wie ich es verstanden habe, liegen doch die Daten zur Gesamtpopulation im Modul 4 vor; denn es geht jetzt letzten Endes darum: Was passiert mit den Patienten mit dem Kurzrezidiv, die sozusagen in Diskrepanz zur IQWiG-Nutzenbewertung letzter Beschluss jetzt in Gruppe B1 sortiert werden, wenn ich es nicht durcheinander würfeln, aber nach unserer alten oder neuen Systematik eigentlich A1 sein müssten? Da liegen nun die Daten als Gesamtpopulation, als Paket im Modul 5 vor, wenn ich richtig informiert bin.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Wer antwortet? – Herr Dr. Guderian.

**Herr Dr. Guderian (Novartis):** Ich muss gestehen, ich habe die Frage jetzt nicht ganz verstanden. Können Sie das als Frage formulieren?

**Herr Dr. Jantschak:** Daten zur Gesamtpopulation der Studie MONALEESA-3, die sozusagen ein Aggregat aus Kurzrezidiv und Langrezidiv nach Neoadjuvant/Adjuvant zeigen, liegen doch im Modul 5 vor? Sie haben doch eine Auswertung zur Gesamtpopulation durchgeführt?

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Dr. Kreuzeder.

**Frau Dr. Kreuzeder (Novartis):** In den Dossiers liegen sowohl die Auswertungen zur Gesamtpopulation vor als auch in den Subgruppenanalysen noch einmal speziell diejenigen zu den endokrin vorbehandelten oder initial behandelten Patientinnen. Da haben wir eben diese Einteilung des rezidivfreien Intervalls von zwölf Monaten, die ja in der IQWiG-Bewertung so akzeptiert wurde – daher haben wir dazu keine neuen Analysen gemacht – und die darüber hinaus auch im Protokoll so präspezifiziert war.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. Ist auch Ihre Frage damit beantwortet, Herr Dr. Marx? – Frau Geier.

**Frau Dr. Geier:** Wir haben das Problem – Herr Professor Schmidt hat es noch einmal bestätigt –, dass die Patienten ja in prognostischer Hinsicht anders sind. Der G-BA hat es schon zweimal so gesehen, dass da Unterschiede zwischen den Gruppen bestehen. Wir haben jetzt durchaus ein wenig

das Problem, dass sich unsere Meinung dahin gehend nicht geändert hat. Wir brauchten auch diese Teilpopulation in diesem Zuschnitt, dass diejenigen mit einem schnellen Progress eben auch in der A1 sind, also nicht in der B1, wie Sie es geteilt haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich verstehe, glaube ich, Ihre Frage. Ich bin trotzdem etwas kritisch ob dieser trotzdem artifiziiellen Grenzziehung als Grundlage eines möglichen Beschlusses. Grundsätzlich gehen wir eigentlich in der Onkologie davon aus, dass prognostische Marker interessant und prädiktive Marker relevant sind. Das stimmt nicht ganz. Natürlich sind prognostische Marker auch für eine Patientin höchst relevant. Aber jetzt irgendwann zu sehen, dass eine Patientin, die exakt bei zwölf Monaten oder elf Monaten liegt, potenziell eine andere Bewertung als bei 13 Monaten haben würde, wenn die Studien nicht so angelegt waren, ist für uns außerordentlich problematisch.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Herr Mayer noch einmal dazu.

**Herr Dr. Mayer:** Herr Wörmann, da haben Sie schon recht. Das ist aber immer so: Wenn man eine Grenzziehung vornimmt, dann gibt es eine Grenze. Aber wenn der G-BA diese Grenze zweimal verwendet hat, dann geht es letztendlich auch um Vergleichbarkeit von Daten, und die ist ja bei einer anderen Grenzziehung möglicherweise nicht gegeben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich versuche das als Frage aufzufassen, damit ich reden darf. Ich verstehe das. Die Tatsache, dass der G-BA es zweimal verwendet, heißt nicht automatisch, dass das den klinischen Standard unseres Vorgehens ändert, und nicht automatisch, dass es der Wahrheit nähergekommen wäre. Das Problem ist durchaus, dass diese zwölf Monate eine schwierige Grenze sind.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Kreuzeder dazu.

**Frau Dr. Kreuzeder (Novartis):** Ich habe jetzt auch gerade ein bisschen Probleme, die Diskussion zu verstehen. Ich denke, möglicherweise reden wir hier auch über unterschiedliche Dinge.

Die Grenze zwölf Monate weniger oder mehr rezidivfreies Intervall bezieht sich ja darauf, dass man, wenn man sagt, man hat ein kurzes rezidivfreies Intervall, in den Leitlinien die Empfehlung hat, dass man dann den endokrinen Partner wechseln sollte, das heißt, der bisher gegebene endokrine Partner nicht mehr infrage kommt. Bei Patientinnen, die ein größeres Intervall haben, sagen die Leitlinien, man könne auch noch einmal mit diesem endokrinen Partner behandeln. Insofern gibt es da die Grenze. Das hat, glaube ich, nicht so viel mit der Prognose zu tun.

Ich weiß nicht, ob vielleicht die Diskussion um die Prognose der Patientinnen daher rührt, dass in den anderen Verfahren prämenopausale und postmenopausale Patientinnen zusammen untersucht wurden und dann natürlich die Prognose bei den prä- und postmenopausalen Patientinnen eine je andere ist. Diese Situation haben wir hier aber nicht, da wir für diese beiden Patientenpopulationen zwei getrennte Studien haben.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank, Frau Dr. Kreuzeder. – Weitere Fragen? – Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Allenfalls eine Ergänzung zu dem, was Frau Kreuzeder gesagt hat; das sehe ich ganz genauso: Wir extrapolieren jetzt von anderen Studien. Wir haben eine völlig arbiträre Grenze von zwölf Monaten, die extrem davon abhängt, wann die Patientin gestaged worden ist, was sie zum Arzt getrieben hat: Ist sie hochsymptomatisch oder moderat? Ist das ein Zufallsbefund? Dazwischen liegt eine äußerst große Grauzone. Ich würde diese Grenze gerade bei der prämenopausalen Patientin wirklich für allenfalls akademisch erachten, aber nicht als hilfreich ansehen.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann gebe ich Herrn Dr. Stemmer die Gelegenheit, in einer abschließenden Stellungnahme zusammenzufassen. – Bitte schön.

**Herr Dr. Stemmer (Novartis):** Vielen Dank für Ihre Fragen und die sehr intensive Diskussion heute. Wir haben, wie wir diskutiert haben, für die frühe Nutzenbewertung zwei Studien vorgelegt, MONALEESA-3 und -7. Beide zeigen einen deutlichen Überlebensvorteil für Ribociclib. In der Studie MONALEESA-7 sieht man zusätzlich noch Verbesserungen hinsichtlich wichtiger Symptome wie Schmerzen, des Gesundheitszustands und der Lebensqualität. Aus unserer Sicht hat die heutige Diskussion bestätigt, dass wir beide Studien in der Gesamtheit betrachten können.

Die Nebenwirkungen wurden ebenfalls intensiv diskutiert. Sie sind zweifelsohne therapierelevant, rechtfertigen aber aus unserer Sicht keine Herabstufung des Zusatznutzens. Vor diesem Hintergrund und unter Berücksichtigung der besonderen Schwere der Erkrankung sehen wir einen beträchtlichen Zusatznutzen von Ribociclib. – Vielen Dank.

**Herr Zahn (stellv. Vorsitzender):** Vielen Dank für Ihre abschließende Stellungnahme. Sie können sicher sein, dass das, was hier heute debattiert und diskutiert worden ist, nun in unsere weiteren Debatten und Beurteilungen eingeht. – Ich bedanke mich ganz herzlich bei Ihnen und schließe damit diese Anhörung hier.

Schluss der Anhörung: 11:58 Uhr