

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Ribociclib (D-517, D-518)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Juli 2020
von 11:00 Uhr bis 12:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Herr Herold
Frau Wolfram

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Hüber
Herr Mehlig

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

Frau Shekarriz
Herr Dr. Stoffregen

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

Frau Dr. Bachhuber
Frau Dr. Kreuzeder
Frau Dr. Quiering
Herr Dr. Stemmer

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

Frau Dr. Glastetter
Frau Schmitter

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

Frau Dr. Azghandi
Frau Dr. Hell

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e.V.:**

Herr Prof. Schmidt

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

Herr Prof. Dr. Tesch
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im virtuellen Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben jetzt eine Doppelanhörung, Ribociclib zum einen in Kombination mit Aromatasehemmern, zum anderen in Kombination mit Fulvestrant. Basis des Stellungnahmeverfahrens im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35 a sind die Dossierbewertungen des IQWiG vom 28. Mai 2020 sowohl zu der Kombination mit Fulvestrant als auch mit Aromatasehemmern.

Zu beiden Dossiers haben Stellung genommen: Novartis Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, Pfizer, Eisai, Roche, Lilly, die DGHO, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Senologie und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir auch hier ein Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für Novartis müssten Frau Dr. Bachhuber, Frau Dr. Kreuzeder, Frau Dr. Quiering und Herr Dr. Stemmer anwesend sein. – Ja. Danke. Für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe müsste Herr Prof. Schmidt da sein. – Ja. Herr Prof. Tesch und Herr Prof. Wörmann müssten für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie anwesend sein. ja, Herr Prof. Hartkopf für die Deutsche Gesellschaft für Senologie, ja. Für AbbVie müssten Herr Herold und Frau Wolfram da sein, ja, Frau Dr. Hüber und Herr Mehlig für Eisai, ja. Für Lilly müssten Frau Shekarriz und Herr Dr. Stoffregen hier sein, ja, Frau Dr. Glastetter und Frau Schmitter für Pfizer, ja, Frau Dr. Azghandi und Frau Dr. Hell für Roche und Herr Dr. Werner für den vfa. – Danke. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Gelegenheit geben, einleitend die wesentlichen Punkte zu den beiden Dossierbewertungen vorzutragen, dann würden wir in die übliche Frage- und Antwortrunde einsteigen. Wer macht das für den pU? – Herr Stemmer, bitte.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zu einer kurzen Einführung. Bevor ich beginne, möchte ich kurz meine Kolleginnen vorstellen. Frau Bachhuber ist verantwortlich für das Nutzendossier. Frau Kreuzeder ist zuständig für die klinischen Studien zu Ribociclib, und Frau Quiering vertritt unsere Statistik.

Wir befinden uns nunmehr im dritten Verfahren zu Ribociclib. Die Studienergebnisse haben sich erneut stark verbessert. In jeder der drei Studien zeigt sich ein signifikanter und deutlicher Überlebensvorteil von Ribociclib. Eine Metaanalyse bestätigt diesen Vorteil. Zwei der Studien, die Studie MONALEESA-2 und MONALEESA-3, sind Gegenstand des Verfahrens.

Ich möchte auf zwei Fragestellungen eingehen. Zum einen: Wie hoch ist der Zusatznutzen von Ribociclib in der Studie MONALEESA-2? Zum anderen: Welcher Zusatznutzen ergibt sich für die Teilpopulationen der MONALEESA-3, und ist die Bildung von Teilpopulationen überhaupt noch erforderlich?

Zur Studie MONALEESA-2: In der Studie MONALEESA-2 wurde Ribociclib in der Kombination mit Letrozol allein verglichen. Die Patientinnen hatten keine Vortherapie. Das IQWiG attestiert Ribociclib einen Zusatznutzen in der Kategorie Mortalität, stuft diesen jedoch nur als gering ein. Dem gegenüber sieht das IQWiG Nachteile bei der Verträglichkeit und bewertet den Zusatznutzen daher insgesamt als nicht belegt. Wir sind dagegen weiterhin von einem beträchtlichen Zusatznutzen überzeugt. Ribociclib ist seit 30 Jahren der erste Wirkstoff in dieser Indikation, der einen signifikanten Überlebensvorteil zeigt. In der Überlebenszeitanalyse war die Hazard Ratio 0,78. Unter Ribociclib sind rund ein Fünftel weniger Patientinnen verstorben, als unter der Vergleichstherapie. Damit bewirkt Ribociclib die für einen be-

trächtlichen Zusatznutzen geforderte, bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des Nutzens. Zudem wurde das progressionsfreie Überleben um fast ein Jahr verlängert. Weiterhin zeigte sich eine verbesserte Zukunftsperspektive der Lebensqualität, deren Ausmaß auch nach der IQWiG-Methodik beträchtlich ist.

Dem Zusatznutzen stehen Nebenwirkungen entgegen. Wie das IQWiG feststellt, sind diese jedoch maßgeblich durch Laborwertveränderungen, Neutropenien und Leberwerterhöhungen bedingt. Die Nebenwirkungen sind überwiegend asymptomatisch, transient und reversibel. Die medizinischen Sachverständigen haben im letzten Verfahren mehrfach die gute Kontrollierbarkeit betont. Insbesondere ist die Wertigkeit der Überlebenszeitverlängerung deutlich höher als die der Nebenwirkungen. Eine Herabstufung des Zusatznutzens ist deshalb nicht angemessen.

In der Gesamtschau ergeben sich somit bedeutsame Vorteile bei Mortalität, Morbidität und Lebensqualität. Die Aussagen von Zusatznutzen werden durch konsistente Ergebnisse der MONALEESA-3- und MONALEESA-7-Studien gestützt, die ebenfalls signifikante Überlebensvorteile zeigen. Insgesamt liegt somit ein beträchtlicher Zusatznutzen vor.

Zur Studie MONALEESA-3: In der Studie MONALEESA-3 wurde Ribociclib plus Fulvestrant und Fulvestrant allein verglichen. Die Patientinnen haben keine oder maximal eine Vortherapie. Daraus ergaben sich die Teilpopulationen A 1 und B 1. In dieser Studie senkt Ribociclib das Sterberisiko sogar um 30 %. Signifikante Vorteile ergaben sich auch für weitere Endpunkte, darunter eine signifikante Verbesserung der emotionalen Funktion. Der Überlebensvorteil war auch in der Teilpopulation A 1 statistisch signifikant. Das IQWiG stellt einen beträchtlichen Zusatznutzen fest, den es auf gering herabstuft. Diese Herabstufung ist, wie bereits bei MONALEESA-2 diskutiert, nicht angemessen.

Bei der Teilpopulation B 1 wird aufgrund der geringen Gruppengröße – B 1 macht etwa 20 % der Patientinnen aus – keine Signifikanz mehr erreicht. Das IQWiG berücksichtigt bei der Bewertung die Ergebnisse der Gesamtpopulation, allerdings nur insoweit, dass es keinen geringeren Nutzen feststellt. Das Ausmaß des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation ist jedoch beträchtlich. Die folgerichtige Konsequenz an Übertragung wäre damit die Feststellung eines Zusatznutzens auch für die Teilpopulation B 1.

Der finale Datenschnitt erfüllt zudem die Anforderungen des G-BA für eine Übertragung. Ein beträchtlicher Zusatznutzen liegt somit für beide Teilpopulationen vor. Dennoch stellt sich die Frage, ob eine Unterteilung in Teilpopulationen überhaupt noch erforderlich ist. Unterschiedliche Vergleichstherapien wurden nicht festgelegt. Fulvestrant ist die zVT für beide Teilpopulationen. Aus den Daten ergibt sich zudem kein Hinweis auf unterschiedliche Therapieeffekte. Beim Gesamtüberleben war der Effektschätzer fast identisch, unterscheidet sich nur in der zweiten Nachkommastelle. Mögliche Unterschiede bei Vortherapie, Krankheitslast und Prognose bewirken somit keine unterschiedlichen Therapieeffekte und erfordern keine entsprechend differenzierten Aussagen zum Zusatznutzen. Daher ist es aus unserer Sicht sachgerecht, die Gesamtpopulation zu bewerten. Unabhängig davon, ob man eine Teilpopulation oder eine Gesamtpopulation betrachtet, ergibt sich für alle Patientinnen ein beträchtlicher Zusatznutzen für Ribociclib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer. – Ich würde die Frage an die vier Praktiker richten. Der entscheidende Punkt ist gerade angesprochen worden. Wie müssen wir die Ergebnisse zum Gesamtüberleben im Verhältnis zu den Ergebnissen, zu den Nebenwirkungen werten, vor allem unter Berücksichtigung des Stellenwertes von Ribociclib in der aktuellen Versorgungsrealität und mit Blick auf die Erfahrungen in puncto Nebenwirkungsmanagement? Wir haben wie bei den vorangegangenen Nutzenbewertungen darüber diskutiert, wie diese Nebenwirkungen zu händeln sind.

Ist das einigermaßen gut machbar? Das ist die erste Frage, zu der Sie vielleicht alle Stellung nehmen sollten.

Die zweite Frage wurde gerade vom pharmazeutischen Unternehmer angesprochen. Wie sieht es mit Blick auf die unterschiedlichen Teilpopulationen aus? Ist es sinnvoll, die weiter durchzutreiben, oder ist es besser, wie es der pharmazeutische Unternehmer wünscht, zu einer einheitlichen Bewertung zu kommen? – Ich würde mit Herrn Wörmann beginnen, dann Herr Tesch, Herr Schmidt und Herr Hartkopf. Herr Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange vielleicht da an, wo wir bei der letzten Anhörung aufgehört haben. Wir diskutieren das seit 2016/2017. Wir haben am Anfang diskutiert, ob sich progressionsfreies Überleben versus Nebenwirkungen aufrichtet. Jetzt reden wir über Gesamtüberlebenszeit versus Nebenwirkungen. Unsere Stellungnahme damals war, dass die Entscheidung eine Patientenentscheidung ist. Die Patientin entscheidet, was ihr wichtig ist. Wenn es der Patientin wichtig ist, länger zu leben, dann ist ein Laborparameter wie Neutropenie in der Regel nicht kritisch für die Patientin. Ich sage es ein wenig platt: Die Rechnung, längere Überlebenszeit minus Durchfall oder minus Neutropenie ist kein Nutzen, ist keine patientenrelevante Zusammenfassung. Die Patientinnen entscheiden sich vorher, was ihnen wichtig ist. Dann nehmen sie auch Nebenwirkungen in Kauf. Wenn wir kritisch sind, ist auch die endokrine Therapie in keiner Weise ohne Nebenwirkungen. Auch Aromatasehemmer haben viele Nebenwirkungen, die sie gut tolerieren.

Das heißt, diese Art von Methodik, die das IQWiG leider immer noch hat, sozusagen Patientenentscheidungen für Leben gegen Nebenwirkungen, die zu managen sind, zu saldieren, ist nicht mehr zeitgemäß. Das hat sich auch nicht geändert. Unsere Stellungnahme ist, glaube ich, sehr klar gewesen. Die Bestätigung des Gesamtvorteils in Richtung einer deutlichen Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bestätigt das, was wir erwartet haben, und bestätigt auch das, das wir damals als Wert für diese Substanzen gesehen haben. Von meiner Seite aus: Nein, es hat sich kein negatives Signal ergeben. Das, was wir damals schon diskutiert haben, Neutropenie. Aber wir brauchen nicht mal G-CSF. Wir brauchen keine supportive Therapie. Die Patientinnen sind nicht krank, sie bleiben gelegentlich kontrolliert. Aber sie haben nicht einmal eine deutliche erhöhte Rate für Neutropenien. Es ist ein Laborwert und keine Krankheit in dem Sinne. Dasselbe sehen wir auch für Parameter, wie den Leberparameter. Wenn wir es nicht messen würden, wüsste die Patientin davon nichts.

Ich würde Ihre erste Frage so beantworten: Die Stellungnahmen der letzten Jahre bleiben so, haben sich noch deutlich erhärtet. Im Vordergrund steht jetzt erfreulicherweise, dass wir endlich Substanzen haben, die die Überlebenszeit der Frauen verlängern, und die Veränderungen der Laborparameter für die Patientinnen saldieren sich immer zu einer positiven.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Wörmann. – Herr Prof. Tesch, vielleicht noch einmal zu den Teilpopulationen. Ist das sinnvoll oder nicht? Zunächst einmal: Saldierung yes or no? Herr Tesch, bitte.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Wir behandeln diese Patienten regelmäßig in unserer Praxis in unserem Tumorzentrum. Wie Herr Wörmann vorhin dargestellt hat, ist die Therapie mit den CDK4/6-Inhibitoren in diesem Fall Ribociclib und in der endokrinen Therapie die neue Standardbehandlung, die jede Patientin in der Situation angeboten bekommt, ob in erster oder zweiter Therapielinie. Diese Therapieergebnisse sind ein neuer Meilenstein, denn – wie schon gesagt wurde – ist es nicht nur das progressionsfreie Überleben, sondern sogar das Gesamtüberleben in dieser großen Population mit sehr vielen Frauen, die das metastasierte Mamakarzinom rezeptorpositiv haben.

Es betrifft alle Subpopulationen. Statistisch haben wir sowohl die prämenopausale Patientin als auch die postmenopausale Patientin gesehen. Es gibt weit mehr Daten, die heute nicht diskutiert werden. Nicht zu vergessen, es gibt drei Substanzen mit ähnlich überzeugenden guten Ergebnissen, drei CDK4/6-Inhibitoren, bei denen die Daten übereinstimmend sind. Es ist ein Klasseneffekt für diese neue Kombination.

Es ist immer schwierig, die Teilpopulation aufzuwerten, wenn es vielleicht eine geringere Patientenzahl gab. Das war nicht das primäre Ziel, der primäre Endpunkt der Studien. Deshalb würde ich sagen, aus statistischer Sicht und aus klinischer Sicht macht es keinen Sinn, kleine Teilpopulationen dagegen aufzurechnen, sondern ich würde die Gesamtpopulation sehen. In allen gezeigten Studien mit Ribociclib zeigt sich ein überzeugendes, hochsignifikantes Ergebnis zugunsten der Kombination. Die Toxizität – Herr Wörmann hat es bereits gesagt – spielt bei diesem guten Ergebnis eine untergeordnete Rolle. Man wird heute keiner Patientin aus Toxizitätsgründen sagen, sie kann oder sollte diese Therapie nicht bekommen. Es ist an der Patientin, was sie für sich entscheidet, aber die Kombinationstherapie ist deutlich besser verträglich, als eine vergleichbare Chemotherapie in der Situation. Im Vergleich zur Monotherapie ist die Toxizität höher, aber es spielt klinisch nicht die Rolle, weil Leukopenie, Neutropenie nicht zu einem febrilen, zu einem fieberhaften Infekt führen, sondern es ist allgemein ein Laborergebnis. Die anderen Ergebnisse, wie QT-Zeit-Verlängerung oder Leberwerterhöhung sind ebenfalls für die Patientin nicht belastend, also unter dem Strich eine wesentliche, hochsignifikante Verbesserung der Therapieergebnisse, ein neuer Standard, der von allen Leitlinien akzeptiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Tesch. – Jetzt Herr Prof. Schmidt, Herr Prof. Hartkopf, dann eine Frage von Frau Müller. Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Eigentlich ist alles gesagt, aber nicht von allen. Ich werde noch einmal in dieses Horn hineinstoßen. Es ist keine Frage, wir haben endlich einen realen und klinisch signifikanten Vorteil für eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Die Toxizitäten – das haben meine Vorredner skizziert – sind vorhanden, keine Frage. Aber sie sind beherrschbar und gut handzuhaben. Aus meiner Sicht, das klang bei den Vorrednern schon an – – Ich habe die Konstellation noch nie erlebt, und ich wage zu bezweifeln, dass ich sie jemals erleben werde, dass eine Patientin, wenn ich sie vor Therapiebeginn aufkläre, welche möglichen Nebenwirkungen es geben könnte, zum Beispiel die Rate an Neutropenie, die zumeist ein Laborwert ist, ohne dass es zu einer nennenswerten klinischen Relevanz führt, gegen ein längeres Gesamtüberleben aufgewogen – – Auf die Patientin warte ich immer noch, die mir sagen wird: Die Neutropenie möchte ich nicht, dann verzichte ich lieber auf das verlängerte Gesamtüberleben.

Das ist für die drei CDK4/6-Inhibitoren ein sehr großer Vorteil, hier konkret für Ribociclib, der in mehreren Studien einheitlich gezeigt wurde: prämenopausale, postmenopausale Patientinnen behandelt, vorbehandelt, noch nicht vorbehandelt. Wir haben für Ribociclib einen signifikanten Vorteil für das Gesamtüberleben – zum Preis beherrschbarer Nebenwirkungen. Von daher ist es zurecht international ein absoluter Standard.

Zum Schluss noch kurz zu den Teilpopulationen: Letztendlich muss man sich in der IQWiG-Methodologie die Frage stellen, ob es noch wissenschaftlich redlich ist, eine Studie, die als Gesamtstudie geplant und die Studienzahl so kalkuliert worden ist, auf zwei, drei, im Extremfall sogar vier Teilpopulationen zu filetieren. Dass die Fallzahlen in den einzelnen Teilpopulationen unter Umständen nicht dazu reichen, die statistische Signifikanz zu erfüllen, das sehe sogar ich als definitiv Nichtstatistiker. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. Da haben Sie immerhin eine kleine Provokation untergebracht. Über die wissenschaftliche Redlichkeit werden wir gleich noch sprechen. – Herr Prof. Hartkopf, dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (Deutsche Gesellschaft für Senologie): Es ist eigentlich alles gesagt worden. Ich fasse es noch einmal zusammen: Erstens überträgt sich das PFS, wie wir das in den ersten Verfahren schon vermutet hatten, auf das Gesamtüberleben. Hier wird ein Laborwert mit dem Gesamtüberleben saldiert. Das ist etwas, was aus meiner Sicht auf dem Blatt Papier mit statistisch formalen Methoden nicht möglich ist. Das kann nur die Patientin. Herr Schmidt hat das mit der Patientin anschaulich geschildert, die da sagt, das möchte ich nicht machen. Auf die warte ich auch noch. Hinzukommt, dass diese Laborveränderungen für die Patientin nicht spürbar sind und man diese Laborveränderungen bei einem entsprechenden Therapiemanagement sehr gut in den Griff bekommt. Nach zwei, drei Zyklen hat man in der Regel die Therapie so gut eingestellt, dass diese Veränderungen nicht mehr auftreten und die Patientinnen die Therapie teilweise ohne deutliche Laboreinschränkungen über Jahre fortführen können.

Die Saldierung Nutzen/Nebenwirkungen ist, wie gesagt, etwas, was nur die Patientin kann. Es ist auch, das hatte ich in den vergangenen Verfahren gesagt, keine endgültige Entscheidung, die a priori getroffen werden muss, wie das hier bei der Nutzenbewertung geschieht, sondern das ist etwas, was im Laufe der Therapie immer wieder reevaluiert werden kann. Die Patientin hat jederzeit die Möglichkeit, eine Therapie abzubrechen. Ich sage auch nicht, dass das nicht vorkommt, allerdings – das möchte ich klar sagen – kommt es nicht aufgrund der Laborwertveränderung vor, sondern aufgrund etwaiger anderer Nebenwirkungen. Da stehen Nebenwirkungen klar im Vordergrund, die vielleicht auch durch die endokrine Therapie hervorgerufen werden können. Laborwertveränderungen sind kein Grund, warum eine Therapie abgebrochen wird.

Zu den Teilpopulationen kann ich das unterstützen, was Herr Schmidt gesagt hat. Es ist fragwürdig – auch für mich als Nichtstatistiker –, eine Studie, die auf eine bestimmte Patientenzahl gepowert war, letzten Endes zu zerlegen. Ich bin davon überzeugt, wenn man diese Teilpopulationen mit entsprechender Power sauber statistisch als Studie auflegen würde, dass in beiden Teilpopulationen ein signifikanter Unterschied herauskommt. Durch die Konsistenz der Effektschätzer, die wir nicht nur bei Ribociclib haben, sondern über alle CDK4/6-Inhibitoren hinweg, gibt es einen deutlichen Anhalt dafür, sodass ich davon überzeugt bin, dass mit der entsprechenden Patientenzahl in beiden Teilpopulationen dieses Ergebnis signifikant wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Hartkopf. – Jetzt habe ich Frau Müller und Frau Wieseler. Bitte schön. Frau Müller, KBV.

Frau Dr. Müller: Ich habe die Frage, ob in der MONALEESA-3 nach Erst- und Zweitlinientherapie Subgruppen gebildet werden. Sie haben sich aufgrund der statistischen Power alle dagegen ausgesprochen. Die DGHO hat in ihrer Stellungnahme gesagt, dass es biologisch und medizinisch schlecht begründbar wäre. Dazu hätte ich gern nähere Ausführungen, auch aus der klinischen Praxis. Welche Unterschiede sehen Sie zwischen den beiden Therapielinien, welche Gemeinsamkeiten, und zwar einerseits bezüglich der Prognose und andererseits prädiktiver Parameter für das Therapieansprechen? Gibt es da Unterschiede oder gibt es keine, und wenn ja, welche?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die DGHO war angesprochen. Wer macht das, Herr Tesch oder Herr Wörmann? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange an, weil wir es formuliert haben. Der Hintergrund unserer Formulierung war: Wir haben ein breites Spektrum an Patientinnen. Wir haben Patientinnen, die früh endokrin resistent sind, unter adjuvanter Therapie und rezidivierend, und wir haben Patientinnen, die erst nach vielen Jahren rezidivieren. Das heißt, wir haben Patientinnen, die irgendwann unter adjuvanter Therapie ein Rezidiv bekommen, und Patientinnen, die mit der endokrinen Therapie aufgehört haben und dann ein Rezidiv bekommen. Das sind tumorbiologisch nicht völlig dieselben. Aber die Strategien, was die endokrine Therapie angeht, das sehen Sie auch, sind die gleichen. Das heißt, entweder machen wir es ganz fein und schauen nach molekularen Aberrationen – das geht inzwischen bei der Tumorpatientin –, oder wir richten uns nach der Klinik. Dann ist – ob eine Patientin rezidiviert unter einer langen endokrinen Therapie mit demselben Medikament Fulvestrant bekommt, oder im Rezidiv Fulvestrant bekommt – der Unterschied nicht mehr da.

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

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Das Wesentliche wurde gesagt. Die Population ist heterogen. Es ist nicht entscheidend, ob erste Linie, zweite Linie, sondern es gibt die Resistenz, die primäre Resistenz, die sekundäre Resistenz, die hier noch wichtigere. Aber auch da hat die Kombinationstherapie erfolgreich gezeigt, dass sie diese Resistenz überwinden kann. Deshalb ist die Prognose der einzelnen Patientin nicht davon abhängig, ob es die erste oder die zweite Therapielinie ist.

Zu den biologischen Faktoren: Es gibt Faktoren, die Resistenzmutationen beispielsweise im Östrogenrezeptor und andere Mutationen in Signalwegen. Aber die spielen hier keine dominante Rolle. Man hat bei allen diesen Patientinnen gesehen, dass Resistenz durch die Kombination überwunden werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tesch. – Frau Müller, war das ausreichend?

Frau Dr. Müller: Größtenteils ja. Sie haben jetzt darauf abgehoben, dass die Kombination mit Ribociclib die Resistenzen durchbrechen kann. Im Vergleichsarm haben wir aber die Fulvestrant-Therapie, die endokrine Therapie weitergegeben. Wie sehen Sie das da? Wir vergleichen ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Tesch.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Die Vergleichsmonotherapie ist deutlich weniger effektiv. Da muss man wahrscheinlich genauer im Detail hineinschauen, welche Resistenz überwunden werden kann und welche nicht. Das mag für die eine zutreffen, für die andere nicht. Aber in der Tat ist die Monotherapie weniger effektiv, was die Resistenzüberwindung angeht.

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

Frau Dr. Müller: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Wieseler, dann Herrn Mayer. Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte Herrn Schmidt mit seinen Sorgen um unsere wissenschaftliche Redlichkeit nicht alleine lassen. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass die Frage, welche Patientenpopulation man in eine solche Bewertung hineinnimmt, immer davon abhängt, welche Fragestellung man sich stellt. Es ist ein durchaus methodisch etabliertes Vorgehen, mit Teilfragestellungen in eine Untersuchung zum Zusatznutzen hineinzugehen, wenn das durch die Fragestellung gerechtfertigt ist.

Ich glaube, die Frage, die Frau Müller diskutiert hat, hat noch einmal darauf hingewiesen, dass das durchaus eine Frage ist, die man sich stellen muss, welche Patientenpopulationen hier tatsächlich für die Fragestellung angemessen sind. Deshalb sind wir mit den Teilpopulationen in die Nutzenbewertung hineingegangen.

Ich habe zu MONALEESA-2 eine inhaltliche Frage: Es ist immer davon die Rede gewesen, dass es ausschließlich Laborwertveränderungen gibt, die wir auf der Seite der Nebenwirkungen beobachten. Wir haben in der MONALEESA-2 Effekte gesehen bei Grad 3/4 gastrointestinalen Ereignissen und bei Infektionen und parasitären Erkrankungen, gegebenenfalls Folgen dieser Neutropenien. Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass es hier nicht ausschließlich um Laborwertveränderungen geht, und würde um Ihre Einschätzung der Effekte bei den Grad 3/4 gastrointestinalen Ereignissen, Infektionen und parasitären Erkrankungen bitten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Wer möchte dazu von den Klinikern oder dem pU dazu antworten? – Herr Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Ich würde gern darauf antworten. Zunächst beruhigt es mich, dass das IQWiG wissenschaftlich redlich arbeitet. Das möchte ich nicht in Abrede stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie wollten doch provozieren, Herr Schmidt.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Wie oft sitzen wir schon in diesen Sitzungen? Ohne Provokation geht das nicht.

Zu dem anderen Punkt, der angesprochen wurde: Völlig richtig, das sind Nebenwirkungen. Das sind nicht nur Laborwertveränderungen. Aber auch da ist es die Relation des Nutzens, und das ist immerhin eine sehr relevante Verlängerung des Gesamtüberlebens und auf der anderen Seite ein gewisses Maß an therapierbaren Nebenwirkungen, auch wenn es über reine Laborwertveränderungen hinausgeht. Unter dem Strich ist das für die Patientinnen in den meisten Fällen positiv zu bewerten; denn die Nebenwirkungen kann man beherrschen. Das Leben hat man nur einmal verloren. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. Ergänzungen dazu? – Herr Wörmann hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann die Zahlen nennen: In den Studien waren die Raten febriler Neutropenien 1,2 % und 1,4 %, nicht null. Deshalb habe ich das vorhin mit dem G-CSF so deutlich gesagt. Wir haben in der Leitlinie Hinweise oder wir geben Empfehlungen, ab wann man G-CSF prophylaktisch einsetzen sollte. Das ist unterhalb dieser Schwelle. Wie gesagt: Ja, wir nehmen das ernst. Die Patientinnen werden überwacht und sind informiert, dass Infektionen auftreten können, aber es ist eine niedrigere Rate.

Bezüglich der GI-Nebenwirkungen: Frau Wieseler, verstehe ich es richtig, dass die Leberwerterhöhung und die GI-Nebenwirkungen im Groben zusammenfallen? Wenn das so wäre, dann wäre es das, was wir vorhin gesagt haben, dass es eine Laborveränderung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Wieseler, dazu?

Frau Dr. Wieseler: Nein, das sind gastrointestinale Nebenwirkungen. Da sind die Leberwerterhöhungen nicht dabei. Da haben wir Grad 3 und 4 versus 15 %.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt gelegentlich gastrointestinale Störungen. Es gibt Durchfälle, die gut gemanagt werden können. Wir wissen, dass die unter Abemaciclib deutlich anders sind. Es gibt die Verschiebung, dass es bei Abemaciclib mehr Diarrhö und weniger Neutropenien gibt. Hier ist es umgekehrt. Das ist etwas plakativ. Ich glaube, für die Patientinnen ist ein Leben auch mit Diarrhö immer noch ein lebenswertes Leben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Mayer, dann Frau Kreuzeder.

Herr Dr. Mayer: Ich habe diesbezüglich eine Rückfrage an Herrn Wörmann und Herrn Schmidt. Sie machen hier immer eine unmögliche Abwägung des Überlebensvorteils bei den gleichen Patienten im Vergleich zu den Nebenwirkungen. Aber man muss die Raten vergleichen. Wir haben hier zum Datenschnitt des Gesamtüberlebens 40 versus 50 % der Patienten, die verstorben sind, die sozusagen dieses Event erlitten haben. Das sind 10 % Unterschied. Wir haben im Interventionsarm bei Grad $\frac{3}{4}$ -Nebenwirkungen fast 90 % und 40 % Grad $\frac{3}{4}$ -Nebenwirkungen im Vergleichsarm. Unabhängig davon, was die Diskussion gerade bezüglich der Patientenrelevanz von bestimmten Nebenwirkungen betrifft, erleiden weit mehr Patienten, die nicht vom Überleben profitieren, auch Nebenwirkungen. Das muss man doch auch abwägen. Sie können nicht sagen, nur die Patientin, die länger lebt, kann die Nebenwirkungen tolerieren, sondern es gibt doppelt so viele Patienten, die die Nebenwirkungen ohne Überlebensvorteil tolerieren müssen. Wie stehen Sie dazu? Sagen Sie den Patienten auch, dass die Wahrscheinlichkeit zum Überlebensvorteil, wenn eine größere Wahrscheinlichkeit da ist, dass sie vom Überleben nicht profitieren, aber trotzdem Nebenwirkungen haben?

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

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das ist eine berechtigte Abwägung, völlig richtig. Das wird man mit den Patienten besprechen. Aber nichtsdestotrotz bleibe ich dabei, dass der Vorteil für das Gesamtüberleben für die Patienten der Erfahrung nach wesentlich höher ist, als das Risiko von beherrschbaren Nebenwirkungen, auch wenn es numerisch höher ist, da gebe ich Ihnen recht. Die Aussage der Patienten ist nach einer ausreichenden Aufklärung nahezu immer eindeutig. Numerisch mögen Sie recht haben, aber in der Realität sieht es so aus, dass sich die Patienten für die Chance nach dem längeren Gesamtüberleben um den Preis tolerierbarer und behandelbarer Nebenwirkungen für die höhere Effektivität entscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Wörmann, dann Frau Kreuzeder.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Mayer, ich glaube, das ist eine relevante Frage. Aber ich glaube, es ist in der Realität nicht ganz so. Wir wissen nicht, welche Patientin profitiert und welche nicht. Das heißt, wir reden über die Aufklärung der Patientinnen und darüber, dass sie eine Chance haben, mit dieser zusätzlichen Behandlung, vielleicht auch mit Nebenwirkungen, länger zu leben. Das ist ein großes Prinzip der Therapie in der Onkologie. Natürlich geht jede Patientin davon aus, dass sie die Statistik schlägt.

Ich glaube, wir unterscheiden zwischen dem, wie Sie es sehen, das verstehe ich schon, HTA-mäßig, und wir haben den patientenorientierten Ansatz. Herr Hartkopf hat es richtig dargestellt. Alle Patientinnen stimmen in der Regel zu und dann sehen sie individuell, ob sie damit zurechtkommen. Wir haben in den Stellungnahmen darauf abgehoben, dass die Abbruchrate höher ist in der Rate der Ribociclib oder der anderen CDK4/6-Inhibitor-Studie. Bei Ribociclib ist die Abbruchrate deutlich höher. Trotz der

höheren Abbruchrate bleibt der Überlebensvorteil für die Patientinnen bestehen. Deshalb bleiben wir bei unserer patientenbezogenen Argumentation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Mayer noch einmal dazu, dann Frau Kreuzeder. Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Herr Wörmann, Sie haben es schon halb angedeutet. Das ist tatsächlich die Frage. Sie sehen die klinische Sicht zu Beginn der Therapie, wo Sie der Patientin diese Entscheidung geben wollen oder ihr zumindest die Optionen zeigen. Wir in der Nutzenbewertung müssen alle Patienten beurteilen, auch die, die bezüglich der Nebenwirkungen nicht vom Gesamtüberleben profitieren. Ich glaube, das ist der Unterschied, dass Sie die klinische Warte des einzelnen Patienten haben, der vor Ihnen sitzt, und diese Abwägung, die ich verstehen kann, eine Wahrscheinlichkeit, die man nicht in Zahlen ausdrücken kann, trotzdem mit einer höheren, aber für den Patienten nicht greifbaren Wahrscheinlichkeit vom Überleben zu profitieren, ohne Überlebensvorteil Nebenwirkungen zu erleiden. Ich denke, wir müssen retrospektiv im Endeffekt alle Patienten, auch die, die nicht vom Überleben profitieren, berücksichtigen. Das denke ich zumindest.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mayer. – Herr Wörmann dazu, dann Frau Kreuzeder.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Mayer, das kann ich verstehen. Trotzdem glaube ich, dass wir eine Verhältnismäßigkeit der Vergleichsparameter haben müssen. Ich gehe einmal in die Geschichte Ihrer Nutzenbewertung zurück. Bei Cabazitaxel gab es eine erhöhte Mortalität aufgrund febriler Neutropenien mit tödlichen infektiösen Komplikationen. Das hat damals zu einer Abwertung um eine Stufe von „beträchtlich“ auf „gering“ geführt. Das ist nicht dasselbe, das wir hier bei einer Neutropenie mit einem Laborwert haben, den die Patientin nicht fühlt und der die Lebensqualität nicht beeinträchtigt. So sind die Daten der Studie zu sehen. Ich glaube, die Lebensqualität ist für uns relevant. Wenn die Daten dramatisch schlecht wären – wir haben es bei Ramucirumab diskutiert – kann man diskutieren, ob die Saldierung so geht. Hier reden wir über Laborwertveränderungen.

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

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Vielen Dank. – Hier sind viele Aspekte diskutiert worden. Ich würde gern einige Gedanken dazu teilen wollen. Das erste war das Thema gastrointestinale Nebenwirkungen. Hier möchte ich klarstellen, dass Grad $\frac{3}{4}$ erhöht war, aber nur 3 % der Patienten haben überhaupt abgebrochen. Das heißt, die überwiegende Mehrheit, 97 % der Patienten, musste wegen der gastrointestinalen Nebenwirkungen nicht abbrechen und konnte die Therapie fortführen. Natürlich, das wurde gesagt, sind die Abbrüche im Effekt auf das Überleben eingeflossen. Das heißt, obwohl nicht alle Patienten die Therapie bis zum Ende führen können, sehen wir einen Überlebensvorteil. Für die wenigen Patienten, die die Therapie nicht tolerieren – die gibt es –, besteht immer noch die Möglichkeit, im Anschluss auf eine andere Therapie zu wechseln. Auch das wurde angesprochen.

Herr Hartkopf hat eingeordnet, dass die Nebenwirkungen in der Regel am Anfang der Therapie auftreten, das heißt, vor allem in den ersten drei Monaten. In dieser Zeit findet die Dosisfindung für die Patientin statt, und sie kann auf ihre individuell verträgliche Dosis eingestellt werden.

Zum Thema der Laborwerte Grad $\frac{3}{4}$: Die sind gemäß der CTCAE-Kriterien eingeordnet. Hierbei handelt es sich um Schwellenwerte. Wenn bestimmte Schwellenwerte unterschritten werden, wird das als Grad 3 oder 4 angegeben. Das heißt aber nicht, dass die Patientin das spürt. Das wurde von den

verschiedenen Experten mehrfach gesagt. – Insofern können wir zusammenfassen, dass die überwiegende Mehrheit der Patienten die Therapie zu Ende führen kann und auch ein Gesamtüberlebensvorteil für die Patienten gezeigt werden konnte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kreuzeder. – Jetzt habe ich Frau Teupen.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Herr Wörmann hat es gerade angesprochen. Wir würden gern die Einschätzung der anderen Experten zur Frage der Lebensqualität wissen. Wie schätzen Sie das aus Ihrer klinischen Perspektive ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Ich bitte Herrn Schmidt, Herrn Tesch und Herrn Hartkopf.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Das ist eine entscheidende Frage. Das fortgeschrittene Mammakarzinom ist eine chronische Erkrankung. Da ist nicht nur der Zeitgewinn, sondern auch die Lebensqualität von essenzieller Bedeutung für die Patientinnen. Man hätte es immer lieber, wenn die Lebensqualität unter Therapien nachhaltig gesteigert wäre. Das ist in diesem Beispiel – und das kommt bei nahezu allen wirksamen Therapien heraus – nicht der Fall. Aber aus klinischer Praxis ist es ein Vorteil, wenn die Lebensqualität gegenüber dem rein endokrinen Vergleichsarm erhalten bleibt. Ich denke, dass es für die Patientin durchaus positiv zu sehen ist, plakativ gesehen, dass sie eine effektivere Therapie hat und trotzdem ihre Lebensqualität nicht negativ beeinflusst wird. – Vielen Dank.

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

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich glaube, das ist sehr gut zusammengefasst. Lebensqualität setzt sich aus verschiedenen Parametern zusammen, unter anderem der Tumorsymptomatik, tumorbedingten Symptomatik und therapiebedingten Symptomatik. Deshalb finde ich es beachtlich, dass eine deutlich effektivere Therapie als die Monotherapie, nämlich die Kombination, keine Verschlechterung der Lebensqualität hat. Ich erwarte dabei nicht unbedingt die Verbesserung. Natürlich haben wir Nebenwirkungen von zwei Medikamenten gegenüber einem Medikament, und die nimmt auch zu. Das haben wir belegt. Aber dass die Lebensqualität unter dem Strich gleichgeblieben ist, zeigt, dass diese Patientinnen von der besseren Effektivität bei gleicher Lebensqualität profitieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Prof. Hartkopf, dasselbe noch einmal?

Herr Prof. Dr. Hartkopf (Deutsche Gesellschaft für Senologie): Ich finde, die Lebensqualität ist tatsächlich einer der zentralen Punkte, weil die Aufwiegung Nutzen gegen Nebenwirkungen meiner Ansicht nach nur durch die Lebensqualität gelingt. Wir reden die ganze Zeit davon: Laborwerte sind nicht spürbar, Diarrhöen kann man mit Medikamenten behandeln, und man kann Laborwerte gut kontrollieren. Aber letzten Endes ist das, was zählt, wie die Patientin diese Therapie in ihrer Lebensqualität erlebt. Jetzt haben wir leider das Problem, dass das etwas sehr Subjektives ist. Das heißt, es ist schwierig, das im Rahmen von Studien zu erfassen. Ich kann hier nur aus meiner klinischen Erfahrung berichten. Es ist wirklich so, dass diese Therapie von den Patienten gut vertragen wird. Wir haben seit einigen Jahren die CDK4/6-Inhibitoren. Sie gehören, wie mehrfach gesagt, zur Standardtherapie. Die Patienten vertragen diese Behandlung gut.

Der wesentliche Punkt ist, dass die Patientin selbst entscheiden muss, was habe ich unter dieser Therapie an Nebenwirkungen? Wie ist meine Lebensqualität unter dieser Behandlung? Ist mir diese Behandlung – es ist schon angeklungen, ob die individuelle Patientin tatsächlich zu denen gehört, die

durch diese Therapie länger leben –, ist mir die Lebensqualität oder das, was ich gerade verspüre, den potenziellen Nutzen wert? Das muss die Patientin entscheiden. Das können wir nicht anhand von formalen statistischen Kriterien und auch nicht, indem wir AEs aufzählen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller, Frau Wieseler, Frau Kreuzeder. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch zwei Punkte. Das eine ist ein kleiner Hinweis zu der Frage der Teilpopulationen, die vorhin diskutiert wurde, weil das IQWiG etwas kritisiert wurde. Das IQWiG hat für die kleinere Teilpopulation B 1 der MONALEESA-3-Studie beim Gesamtüberleben nach Sichtung der Daten die Ergebnisse der Gesamtpopulation bei der Abwägung berücksichtigt, weil sie eine Konsistenz der Effektrichtung gesehen haben und die Lage der Punktschätzer fast identisch ist – wie auch in der Erstbewertung. Das nur als Hinweis. Das IQWiG hat sich sehr wohl die Daten angesehen und ist zu diesem Schluss gekommen.

Ich habe noch eine Frage zur Lebensqualität. Sie haben alle darauf abgehoben, dass es schwierig sei, das bei der Lebensqualität zu zeigen und dass es zumindest durch die Safety-Ereignisse keine Nachteile gebe. Nun haben wir in den beiden größeren Studien bzw. Populationen in einzelnen Lebensqualitätsparametern tatsächlich Vorteile. Wir haben in der MONALEESA-2-Studie einen Vorteil in der Lebensqualität bei der Zukunftsperspektive, der bei einer Hazard Ratio von 0,63 recht deutlich ist. Wir haben in der MONALEESA-3-Studie für die Fulvestrant-Kombi einen Vorteil in der Lebensqualität bei der emotionalen Funktion. Dazu habe ich eine Frage: Das IQWiG sieht hier den Vorteil nur für Patienten über 65 Jahre, weil dort eine Interaktion auffiel. Meine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer ist: Wenn man sich diese Teilpopulation ansieht, fiel mir auf, dass die Patienten, die jünger als 65 Jahre waren, entsprechend der Randomisation zwei zu eins ungefähr gleichmäßig zwischen Ribociclib und Fulvestrant versus Fulvestrant verteilt waren – 41 versus 23 Patienten –, in der Population über 65 Jahre aber weit mehr in der Ribociclib-Gruppe waren, nämlich 59 Patienten, und in der Fulvestrant-Gruppe nur 16 Patienten. Das sind die, in denen das IQWiG diesen Riesenvorteil mit einer Hazard Ratio von 0,19 sieht. Könnten Sie dazu etwas sagen? Ist das eine Imbalance, eine zufällige Imbalance? Ist es randomisiert? Wie schätzen Sie die Verwertbarkeit dieser Subgruppenauswertung vor diesem Hintergrund ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Ich würde das machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Kreuzeder, Sie stehen ohnehin auf der Rednerliste, dann können Sie das noch anbringen, was Sie eben sagen wollten. Bitte schön, Frau Kreuzeder.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Danke schön. – Bei der Beurteilung der Effekte der emotionalen Funktion in der kleinen Teilpopulation B 1, die die Zweitlinienpopulation ist, die nur 20 % der Studienpatienten überhaupt ausmachen – – Das müssen wir im Hinterkopf behalten. Da müssen wir beachten, dass es keine Stratifizierung auf das Merkmal Alter gab. Es fand auch keine Stratifizierung auf die Einteilung A 1 versus B 1 statt, wie sie vom G-BA gesehen werden möchte. In der Studie war eine andere Einteilung präspezifiziert. Insofern ist es richtig, was Frau Müller sagt. Wir sehen hier eine Imbalance in der Altersaufteilung in dieser Teilpopulation, die daher rührt und die einen Hinweis darauf gibt, dass man wahrscheinlich aufgrund des multiplen Testens und aufgrund der fehlenden Stratifizierung einen falsch-positiven Effekt sieht. Was das aus meiner Sicht unterstützt, ist, wenn man sich die Gesamtpopulation

anschaut, was hier als valides Merkmal diskutiert wurde. Die Gesamtpopulation hat auch einen signifikanten Vorteil bei der emotionalen Funktion. Bei der gesamten Studienpopulation haben wir keine Effektmodifikation auf das Alter. Generell ist diese Effektmodifikation ein singulärer Effekt.

Darf ich noch einen Rahmen setzen? Das wurde kurz angesprochen. Wir haben tatsächlich Vorteile bei der MONALEESA-2 in der Zukunftsperspektive und in der emotionalen Funktion in der MONALEESA-3. Ich denke, gerade in der palliativen Therapiesituation ist es sehr wichtig, dass Patienten sowohl positiv in die Zukunft schauen als auch in ihrer emotionalen Befindlichkeit stabil sind und sich hier sogar verbessern. Gerade, wenn man diese spezielle Situation der Patienten betrachtet, sind es sehr wichtige Effekte auf die Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Kreuzeder. – Frau Müller, ist Ihre Frage im ersten Teil beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, die ist beantwortet. Ich habe das so verstanden, dass sich in der Gesamtpopulation, die der pU heranzieht, für alle Endpunkte in der emotionalen Funktion auch ein Vorteil gezeigt hat, aber ohne diese Effektmodifikation des Alters, die das IQWiG in der kleinen B 1 Teilpopulation gefunden hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Richtig. So habe ich das auch verstanden.

Frau Dr. Müller: Dass das vermutlich eine zufällige Imbalance ist, habe ich mitgenommen. Keine Einteilung auf die Gruppen und die Therapiearme.

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

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gern noch einmal die Lebensqualität adressieren und muss, fürchte ich, etwas Wasser in den Wein gießen. Hier wurde wiederholt diskutiert, dass die Daten zeigen, dass es keinen Unterschied in der Lebensqualität gibt. Das wird im Zusammenhang mit der hohen Rate an schweren unerwünschten Ereignissen interpretiert. Diese Studie ist nicht darauf angelegt, die Gleichwertigkeit in der Lebensqualität zu zeigen. Da müssten wir anders herangehen und einen Äquivalenzrahmen definieren, sodass wir mit einem bestimmten Ergebnis sicher sein können, dass wir hier gezeigt haben, dass sich die Lebensqualität nicht unterscheidet. Das haben wir nicht. Wir sehen in der Mehrzahl der einzelnen Items der Lebensqualitätsuntersuchung keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Wenn wir auf die Konfidenzintervalle der Effekte schauen, dann sind das durchaus Bereiche, die sowohl einen Vorteil als auch einen Nachteil abbilden könnten. Diese Daten sind nicht geeignet, nachzuweisen, dass sich die Lebensqualität zwischen den Gruppen nicht unterscheidet. – Das noch einmal zur Einordnung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Wieseler. – Gibt es dazu Replik, Anmerkungen? – Herr Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (Deutsche Gesellschaft für Senologie): Dazu würde ich gern etwas sagen. Dieses Argument, dass die Studie nicht dazu geeignet ist, Unterschiede in der Lebensqualität nachzuweisen bzw. einen Nichtunterschied zu zeigen, trifft leider auch auf die Teilpopulationen A 1 und B 1 zu. Ich kann auch nicht sagen, dass dieser Effekt nicht vorhanden ist, nur weil es keinen signifikanten Effekt in der Population B 1 gibt. Ich habe manchmal das Gefühl, wo es gerade notwendig ist, darf man statistisch so arbeiten, dass man einen nichtsignifikanten Effekt als Nachweis eines nichtvorhandenen

Nutzens heranzieht, und an einer anderen Stelle wird bei einem nichtsignifikanten Effekt argumentiert, dass das nicht belegt, dass kein Unterschied vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hartkopf. – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Das ist, glaube ich, ein Missverständnis. Wenn wir einen nichtsignifikanten Effekt sehen, dann sagen wir, ein Zusatznutzen ist nicht nachgewiesen. Wir sagen nicht, es gibt einen Nachweis, dass es keinen Zusatznutzen gibt. Da achten wir in der Tat genau auf die Formulierung. Ich hoffe, das wird aus den Berichten klar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Weitere Wortmeldungen? Fragen? – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an den pU. Zum vorliegenden Datenschnitt stehen die finalen Auswertungen zum Gesamtüberleben noch aus. Die sind nach 351 bzw. 400 Ereignissen geplant. Können Sie uns einen Zwischenstand geben, wie viele Ereignisse eingetreten sind und wann eventuell mit den finalen Analysen gerechnet werden kann?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Marx. – Wer macht das für den pU? – Frau Kreuzeder.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Bei der MONALEESA-3-Studie schauen wir tatsächlich auf die finalen Daten, das ist richtig. Das war eine geplante Interimsanalyse. Aber in dieser Interimsanalyse wurde der Schwellenwert für den Nachweis eines Überlebenszeitvorteils für die Patientinnen gezeigt. Der Schwellenwert wurde erreicht. Insofern haben wir hier tatsächlich die finalen Daten und werden keine weitere Auswertung mehr bekommen.

In der MONALEESA-2-Studie haben wir den Interimsschnitt von 300 Ereignissen beim Überleben. Damit haben wir rund 80 % der Patientinnen abgebildet. Das ist also auch schon ein recht reifer Schnitt. Es wird aber noch einen weiteren geben, den bei 400 Events. Den erwarten wir Anfang nächsten Jahres.

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

Herr Dr. Marx: Ja.

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

Frau Dr. Müller: Bevor ich meine Frage stelle, kurz zur MONALEESA-2-Studie: Da haben wir 300 von 400 geplanten Events. Die ist auch nicht abgebrochen worden. Das sind 75 % nicht 80. Oder habe ich mich verrechnet? Drei Viertel würde ich sagen.

Frau Dr. Kreuzeder (Novartis): Ja, genau. Die Analyse hat bei 303 Patientinnen stattgefunden.

Frau Dr. Müller: Danke schön. Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften. Ich weiß nicht, ob Sie das beantworten können oder wollen. Wir haben für das Anwendungsgebiet A 1 sowohl die Kombination von Ribociclib mit Letrozol als auch die Kombination mit Fulvestrant bewertet. Wie sehen Sie den Stellenwert in der Versorgung? Gibt es irgendwelche Kriterien? Gibt es eine Kombination, die bevorzugt wird? Gibt es Kriterien, welche Kombination wann bevorzugt eingesetzt wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte von den Fachexperten? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Schmidt (DGGG): Grundsätzlich ist es so, dass wir uns daran orientieren, was die Patientin vorher hatte. Die meisten Patienten kommen aus der adjuvanten Therapie und werden in den meisten Fällen mit einem Aromatasehemmer behandelt worden sein. Ohne dass klar geregelt ist, wie groß dieses Zeitintervall ist, schaut man sich an, wie lange die Patientin unter der Therapie mit einem Aromatasehemmer war, um zu entscheiden ob man in der metastasierten Erstlinie noch einmal einen Aromatasehemmer oder Fulvestrant nimmt und das Ganze letztendlich mit den CDK4/6-Inhibitoren mit dem Beispiel Ribociclib kombiniert. Das ist eine Entscheidung, die wir a) von der Dauer der Vortherapie abhängig machen, wie schnell die Metastase aufgetreten ist, und b) wie die Patientin die Therapie vertragen hat. Hat sie unter dem Aromatasehemmer sehr häufig Arthralgien berichtet, was nicht selten ist, dann würde ich pragmatisch eher Ribociclib mit Fulvestrant kombinieren, was deutlich weniger Arthralgien macht. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. Sehen die anderen das genauso oder möchte jemand ergänzen? – Herr Tesch, Herr Wörmann, Herr Hartkopf?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es ist alles gesagt. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben mit den Stellungnahmen die präspezifizierten Auswertungen für zwei Fragebögen, den EQ-5D und den BPI, vorgelegt. Da ist meine Frage bezüglich der MMRM-Auswertungen: Wie viele Patienten sind in diese Auswertungen eingegangen? Das geht für uns aus den Unterlagen nicht hervor. Das ist die erste Frage dazu.

Die zweite Frage ist: Auf welchen Zeitraum bzw. auf welchen Zeitpunkt bezieht sich diese Auswertung? Wenn Sie ein MMRM-Modell rechnen, können Sie entweder den gesamten Studienzeitraum abbilden oder Sie beziehen diese Berechnung auf einen Zeitpunkt, zum Beispiel End of Treatment. Für uns geht aus den Unterlagen nicht hervor, wie Sie diese Analyse gemacht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Quiering, bitte.

Frau Dr. Quiering (Novartis): Ich würde gern zu den MMRM-Modellen kommentieren. Ich kann ad hoc nicht sagen, ob alle Patienten eingegangen sind oder ob welche am Anfang nicht berücksichtigt worden sind, weil das in dem, was ich gerade vor Augen habe nicht steht. Aber das Modell ist grundsätzlich so angesetzt worden, dass alle Visiten von allen Patienten berücksichtigt worden sind, und zwar mit der Zeit, quantitativ, also die Zeit in Tagen. Dann ist das chronologisch bis zu dem Zeitpunkt durchgelaufen, an dem noch mindestens 50 Patienten pro Visite in der Analyse gewesen sind. – Sollten Sie die Zahlen ausdrücklich haben wollen, kann ich parallel gern schauen, sonst würden wir das nachreichen.

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

Frau Dr. Wieseler: Ja, das ist etwas, das wir benötigen. Wie viele Patienten sind genau in die Auswertung eingegangen? Mir ist immer noch nicht klar, wenn Sie sagen, Sie haben die Analyse so lange laufen lassen, bis 50 Patienten noch drin waren – Ist der Effektschätzer, den Sie in Ihren Unterlagen

zeigen, der Effektschätzer zu diesem Zeitpunkt, oder ist es ein Effektschätzer, der den mittleren Gruppenunterschied über diese Phase abbildet? Auch dazu würden wir detaillierte Informationen benötigen, wie das, was Sie da abbilden, genau gerechnet ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Frau Dr. Quiering (Novartis): Es gibt in den Analysemodellen in den Ergebnissen mehrere Effektschätzer, die unterschiedliche Aspekte dazu nennen, unter anderem einen, der den Effekt über die Zeit insgesamt zeigt. Aber wir können gerne eine detaillierte Beschreibung dazu nachreichen. Das macht wahrscheinlich mehr Sinn.

Frau Dr. Wieseler: Ja. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. Weitere Fragen? Anmerkungen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten Stunde herauszuarbeiten. Wer macht das? Wieder Herr Dr. Stemmer, der die Einführung gemacht hat oder macht das jemand anderes? – Herr Dr. Stemmer, Sie haben das Wort. Bitte.

Herr Dr. Stemmer (Novartis): Vielen Dank. – Ich danke Ihnen allen für Ihr Interesse, Ihre Fragen und die kritische Diskussion unserer Argumentation. Wir haben heute erneut die Nachteile bei Nebenwirkungen diskutiert. Dabei danke ich vor allen den klinischen Experten für die Einschätzungen aus der Praxis. Die Nebenwirkungen sind zweifelsohne therapie-relevant, allerdings selten für die Patientinnen spürbar und meistens sehr gut zu kontrollieren. Deshalb sehen wir eine Herabstufung des Zusatznutzens als nicht belegt, in keinsten Weise als angemessen – schon deshalb nicht, weil es unterstellen würde, dass die Nebenwirkungen den deutlichen Überlebensvorteil aufwiegen würden.

Der beträchtliche Zusatznutzen wird außerdem gestützt durch teils erhebliche Verbesserungen beim progressionsfreien Überleben, bei der Zeit bis zur Chemotherapie, auch bei der Lebensqualität. Bei der Gesamtbetrachtung bitten wir außerdem zu berücksichtigen, dass Ribociclib diesen signifikanten Überlebensvorteil in gleich drei unabhängigen Studien gezeigt hat, von denen zwei Gegenstand des Verfahrens sind. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an alle, die sich an der Frage- und Antwortrunde beteiligt haben. Wir werden das selbstverständlich in unsere Abwägung einfließen lassen, was hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren. Für die Externen noch einen schönen Tag. Bis zum nächsten Mal.

Schluss der Anhörung: 12:03 Uhr