

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

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

**hier: Wirkstoff Abemaciclib (D-811)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 5. September 2022  
von 12:08 Uhr bis 13:20 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Prof. Dr. Kretschmer  
Herr Dr. Stoffregen  
Herr Dr. Langer  
Frau Wohlleben

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

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

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

Herr Prof. Dr. Emons  
Herr Prof. Dr. Mühlbauer

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

Herr Dos Santos Capelo  
Frau Atenhan

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

Frau Dr. Handrock  
Frau Dr. Kreuzeder

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

Frau Dr. Missbach  
Frau Dr. Luig

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

Herr Strueß  
Frau Gau

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Herr Nekola  
Frau Dr. Hartmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Specht  
Frau Schulz

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

Frau Dzieran  
Herr Kullack

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

Herr Dr. Rasch



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Abemaciclib, neues Anwendungsgebiet Mammakarzinom HR+ und HER2, frühes Stadium mit hohem Rezidivrisiko, adjuvante Therapie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. Juli dieses Jahres. Darüber wollen wir diskutieren. Stellungnahmen haben eingereicht Lilly als pharmazeutischer Unternehmer, AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Pfizer, Roche und Sanofi, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Jetzt kommt die Anwesenheitskontrolle, weil das im Wortprotokoll dokumentiert sein muss. Für Lilly sind zugeschaltet Frau Professor Dr. Kretschmer, Herr Dr. Stoffregen, Herr Dr. Langer und Frau Wohlleben, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. Lüftner, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Emons und Herr Professor Dr. Mühlbauer, von Sanofi Herr Dos Santos Capelo und Frau Atenhan, von Novartis Frau Dr. Handrock und Frau Dr. Kreuzeder, von Roche Frau Dr. Missbach und Frau Dr. Luig, von MSD Herr Struß und Frau Gau, von Bristol Herr Nekola und Frau Dr. Hartmann, von Astra Frau Specht und Frau Schulz, von Pfizer Frau Dzieran und Herr Kullack sowie vom vfa Herr Dr. Rasch.

Frau Dr. Kretschmer, Sie haben das Wort zur Einführung, bitte.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Wie Sie schon gesagt haben, Herr Hecken, sind wir heute mit einer Indikationserweiterung zu Abemaciclib bei Ihnen, und zwar für den frühen Brustkrebs bei Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen, nodal-positiven Frauen mit einem erhöhten Rezidivrisiko. Damit Sie die Namen der Kollegen zusammenbekommen, die Ihnen gleich die Fragen beantworten, stellen sie sich selber vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte.

**Herr Dr. Stoffregen (Lilly):** Mein Name ist Clemens Stoffregen. Ich arbeite als Arzt in der klinischen Forschung und bin verantwortlich für die Weiterentwicklung von Abemaciclib beim Brustkrebs. Ich übergebe an Frau Wohlleben.

**Frau Wohlleben (Lilly):** Guten Tag! Mein Name ist Jessica Wohlleben. Ich bin Managerin im Market-Access-Bereich und für das Produkt Abemaciclib zuständig und damit auch für das aktuelle Dossier. Ich übergebe an Herrn Langer.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Mein Name ist Frank Langer. Ich bin für Lilly für die Statistik in Europa zuständig. Damit gebe ich zurück an Frau Kretschmer.

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

Die Diagnose Brustkrebs ist für Frauen eine sehr starke emotionale Belastung. Die Folgen der psychischen Belastung werden dabei häufig unterschätzt. Frauen kennen das: jedes Jahr einmal zur Vorsorge. Es ist immer die Angst im Hinterkopf: Wird es bei der Brustuntersuchung einen Befund geben, ja oder nein? Es ist nicht nur bei der Diagnose eine Belastung, sondern wir tragen das leider mit uns herum, jedes Jahr wieder. Kommt es bei Frauen – die sind vornehmlich betroffen – tatsächlich zur Diagnose Brustkrebs, handelt es sich um einen sehr schweren Einschnitt in das Leben, und zwar nicht nur bei den Patientinnen, sondern auch bei deren Angehörigen. Patientinnen haben meist Kinder im Schulalter, im Kindergartenalter, haben die ersten Schritte im Beruf gemacht, haben Lebenspläne geschmiedet, hatten den nächsten Urlaub geplant. Die Diagnose „Brustkrebs“ ist dann einschneidend. Glücklicherweise können die meisten Patientinnen in dem Stadium des frühen Brustkrebs bereits mit den aktuell

vorhandenen Therapien geheilt werden. Haben die Patientinnen aber ein erhöhtes Rezidivrisiko oder ein Risiko für Fernmetastasen, sieht die Situation schon ganz anders aus. Diese entstehen vornehmlich im Zeitraum von zwei bis drei Jahren, und diese Patientinnen haben eine höhere Wahrscheinlichkeit, früher zu versterben.

Wenn die Rezidive und Fernmetastasen auftreten, können die Patientinnen nicht mehr geheilt werden. Sie gehen automatisch in das palliative Setting über. Ein Rezidiv bedeutet, dass der Brustkrebs zurückgekehrt ist. Ganz schnell steht die Frage im Raum: Wie lange lebe ich noch? Wie soll es weitergehen? Bei jeder Kontrolluntersuchung ist immer die Frage: Wie sieht es aus, was ist passiert, wie ist die Situation bei den Rezidiven?

Patientinnen mit einem hohen Rezidivrisiko haben bei der Diagnose entweder vier oder mehr befallene Lymphknoten, oder wenn es weniger als vier sind, ist es eine Tumorgröße von 5 cm, oder aber der histologische Befund des Knotens ist bei Grad 3, das heißt stärker befallen, stärker entartet.

Diese Patientinnen haben aktuell mit der endokrinen Standardtherapie eine nicht so gute Chance auf Heilung, da sie in diesem Hochrisikostatus sind. Deswegen sind neue Therapieansätze dringend erforderlich. Durch die neu zugelassene Kombination von Abemaciclib in Kombination mit endokriner Therapie steht erstmals nach 20 Jahren eine neue Therapieoption zur Verfügung, die für die Patientinnen eine weitaus höhere Chance auf Heilung bedeutet. Das rezidivfreie Überleben, das fernmetastasenfreie Überleben sind dabei die beiden Parameter, die für die Beurteilung des Therapieerfolges absolut im Vordergrund stehen, weil wir noch so früh in der Erkrankung sind.

Die von uns vorgelegten Daten der MONARCH-3 entstammen einer Phase-III-Studie. Wir hatten bei dem Datenschnitt, den wir Ihnen vorgelegt haben, im Median 28 Monate Beobachtungszeit. Das heißt, die Daten, die Ihnen bereits heute vorliegen, umfassen einen Großteil der kritischen Phase, in der sich bei diesen Hochrisikopatientinnen Rezidive entwickeln. Damit ist eine Beurteilung auf Basis des rezidivfreien Überlebens, des fernmetastasenfreien Überlebens auf Basis der eingereichten Daten bereits sehr gut möglich. Ob die Hormonrezeptor-positiven, HER2-negativen Patientinnen mit dem frühen Brustkrebs tatsächlich überleben, wird die Zukunft zeigen. Die Nachbeobachtung für diese Studie ist auf zehn Jahre angelegt.

Für die hier zur Diskussion stehenden Bewertungen haben wir Ihnen entsprechend Ihren Anforderungen drei Subgruppen vorgelegt, prämenopausal, postmenopausal und eine Männerkohorte. Aufgrund der geringen Inzidenz bei Männern haben wir Ihnen nur Daten von 19 Männern vorlegen können. Deshalb kann man diese Daten nicht für einen Beleg eines Zusatznutzens auswerten. Aber natürlich sind die Ergebnisse übertragbar.

Die Ergebnisse der prä- und postmenopausalen Frauen sind überzeugend. Denn wir sehen, dass wir bereits statistisch signifikante und medizinisch bedeutsame Verbesserungen beim rezidivfreien Überleben und bei Fernmetastasen nachweisen können, und das im Vergleich zu der Standardtherapie, die seit 20 Jahren erprobt, gut angewendet, also ausgetüftelt ist, was die Behandlung der Frauen betrifft. Das Risiko für Rezidive können wir bei prämenopausalen Patientinnen um 50 Prozent, um die Hälfte, reduzieren, bei postmenopausalen Frauen um ein Viertel.

Die unerwünschten Ereignisse treten auf. Sie treten insbesondere zu Beginn der Therapie auf, nehmen anschließend ab. Alle sind bekannt. Es ist kein neues Signal hinzugekommen. Sie lassen sich unter Beachtung der leitlinienbasierten Empfehlungen sehr gut behandeln. Die unerwünschten Ereignisse hatten für die Patientinnen gar keine Bedeutung. Denn wir haben in der Auswertung der patientenrelevanten Endpunkte Gesundheitszustand, Symptomatik und Lebensqualität keinen Einschnitt gesehen. Denn das würde man erwarten. Wenn eine Therapie gerade zu Beginn viel mehr unerwünschte Ereignisse im Vergleich zum Kontrollarm auslöst, hätte sich das in der Lebensqualität ausdrücken müssen. Das war hier nicht der Fall. Wenn

man bei einer Standardtherapie etwas draufsetzt, ist es nicht unerwartet, dass einige Nebenwirkungen entstehen. Aber sie waren ohne Einfluss auf die Wahrnehmung der Patientinnen.

In der Gesamtschau gelingt es durch Abemaciclib, das wichtige Therapieziel zu erreichen, rezidivfreies und fernmetastasenfreies Überleben signifikant zu erhöhen. Damit heißt es auch für die Patientinnen, sie haben die Hoffnung, durch die neue Therapiekombination Heilung zu erfahren. Allein die Wirksamkeit, die wir nachweisen konnten, ist ein klinischer Meilenstein. Wenn man dann noch hinzunimmt, was die Wahrnehmung „ich habe die Chance auf Heilung“ psychisch für die Patientinnen eine Entlastung bedeutet, so sehen wir für postmenopausale Patientinnen einen erheblichen Zusatznutzen und für prämenopausale einen erheblichen Zusatznutzen als gerechtfertigt an. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Kretschmer. – Meine erste Frage geht an die Kliniker und betrifft das, was Sie, Frau Kretschmer, mit den 28 Monaten als einen Großteil der kritischen Phase bezeichnet haben, als Sie sagten: Wenn es Rezidive gibt, treten sie relativ flott auf. Das ist vom IQWiG diskutiert worden. Hier wird adressiert, dass die mediane Beobachtungsdauer in der Studie mit 28 Monaten bei einer maximalen Behandlungsdauer von 24 Monaten möglicherweise eben nicht den Großteil der kritischen Phase abdeckt, wie Sie es formuliert haben. Sowohl im EPAR wie in der Bewertung des IQWiG wird adressiert, dass aufgrund der verkürzten Beobachtungsdauer Unsicherheiten bei der Bewertung des Endpunktes Rezidive bestehen könnten. Deshalb würde mich interessieren, Herr Wörmann, Frau Lüftner, vielleicht auch Herr Mühlbauer und Herr Emons, wie Sie die vorliegenden Daten bewerten. Sind sie belastbar hinsichtlich der Vermeidung von Rezidiven, oder was wäre aus Ihrer Sicht ein minimaler Beobachtungszeitraum, um das, was Frau Kretschmer als Großteil der kritischen Phase bezeichnet hat, abdecken zu können?

Ein zweiter Punkt, der mich interessieren würde, ist, dass wir im Abemaciclib-Arm der Studie eine höhere Rate schwerer therapieassoziierter Nebenwirkungen gesehen haben. Auch das hat Frau Kretschmer angesprochen. Sie hat gesagt, wenn man auf die Standardtherapie etwas obendrauf setzt, wird es belastender sein. Wir haben aber zudem bei Patientinnen und Patienten, welche Abemaciclib in Kombination mit einer endokrinen Therapie bekommen haben, statistisch signifikant mehr Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gesehen. Frau Kretschmer hat es so dargestellt, als sei das okay, etwas, was auftreten würde, aber was letztlich für Patientinnen nicht relevant sei. Aber die Therapieabbrüche sprechen möglicherweise eine andere Sprache. Können Sie neben der Frage nach der Nachbeobachtungszeit erläutern, wie Sie in der vorliegenden Therapiesituation, die eine frühe ist, die Bedeutung der höheren Nebenwirkungsrate einschätzen und inwieweit Sie aufgrund der langen Behandlungsdauer und des statistisch signifikant häufigeren Abbruchs wegen unerwünschter Ereignisse in der Versorgungsrealität Probleme zum Beispiel hinsichtlich einer möglichen Therapieadhärenz erwarten? Das ist eine Frage, die man auch diskutieren muss.

Also erster Punkt: 28 Monate, zweiter Punkt: Abbrüche wegen UEs. – Als Erster hat sich Herr Mühlbauer gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Vielen Dank. – Herr Professor Hecken, Sie haben in Ihrer Einleitung schon alles zusammengefasst, was die Argumente sind, über die wir reden müssten. Ohne jeden Zweifel hat die AkdÄ eine ausgesprochen kurze schriftliche Stellungnahme abgegeben; Sie wissen, dass wir teilweise fast 30 Seiten erreichen. Das steht mit seinen 8 Seiten nicht in einem Verhältnis zur intensiven Diskussion, die wir über die Wertigkeit der vorliegenden Daten geführt haben und insbesondere, was sie für die Patientinnen bedeuten – ich glaube, wir bleiben bei Patientinnen; über die wenigen Männer müssen wir hier nicht reden – ; da kommen wir zu einer etwas anderen Einschätzung, als wir sie gerade von Frau Dr. Kretschmer geschildert bekommen haben. Die große Diskussion in unserer Arbeitsgruppe war eigentlich: Wie übersetzen sich die Begriffe – Frau Kretschmer hat sie gebracht, ich habe sie mitgeschrieben – „Wahrscheinlichkeit“, „Chance“, „Hoffnung“ am Ende in einen Benefit für

die Patientinnen, und das angesichts des Nebenwirkungsprofils? Wir kommen tatsächlich zu dem Schluss, dass wir auf der einen Seite optimistisch sind. Wir sehen die Fast-Halbierung der Rezidivrate in der Fragestellung 1 und immer noch 27 Prozent in der Fragestellung 2. Das ist etwas, was kein Kliniker vom Tisch wischen kann, auch kein Theoretiker wie ich. Aber sie stehen einer völlig fehlenden Datenlage im Sinne einer Verbesserung der Mortalität gegenüber, selbst wenn der Zeitraum mit 28 Monaten mit Sicherheit zu kurz ist. Ich würde später gerne an die Kliniker weitergeben, damit sie sagen, was vielleicht der richtige Zeitraum wäre. Wir sehen nicht einmal eine Tendenz in der Mortalität. Das ist letztendlich etwas, was uns umtreibt. Das heißt, unser Zweifel war „Wahrscheinlichkeit“, „Chance“, „Hoffnung“ gegenüber echter Evidenz. Ich denke, der echten Evidenz sind wir hier alle verpflichtet.

Dann sehen wir keinen Effekt auf die Mortalität. Das gibt uns doch ein bisschen zu denken, sicher bei einem optimistischen Untergrund, also einer hoffnungsvollen Grundstimmung, dass wir die Rezidivatenverringerung definitiv sehen und sehr schätzen. Man muss dem das Fehlen von Daten zur Mortalität entgegenhalten, auch, wie Sie schon beschrieben haben, Herr Hecken, die Abbruchrate wegen Nebenwirkungen. Die finde ich in einem offenen Design relativ beeindruckend, wo die Patientinnen genau mit der von Frau Dr. Kretschmer beschriebenen psychischen Belastung, dass sie durch ein Rezidiv bedroht sind, mit einem hoffnungsvollen neuen Medikament trotzdem zu einer höheren Rate die Behandlung abbrechen. Das finde ich einigermaßen bedenkenswert. Das kann man nicht vom Tisch wischen. Dementsprechend kamen wir nach langer Diskussion – das möchte ich nicht verhehlen; wir haben zum Schluss sehr viel miteinander telefoniert und in dieser Sache gesprochen –, dass wir im Moment noch – ich betone das: noch – keinen Zusatznutzen erkennen können, weil wir am Ende eines längeren Beobachtungszeitraums wissen müssen: Was kommt für die Patientinnen heraus?

Zum klinischen Blick würde ich gerne an Herrn Emons weitergeben. Ich weiß nicht, ob er nach der Rednerliste sofort dran ist. Er könnte das ergänzen und sagen, wie schwer wir uns in diesem Fall die Diskussion gemacht haben. Das ist sicher nicht als ein abschließendes Urteil zu bewerten. Wir haben vielmehr gesagt: Wir empfehlen dringend eine Begrenzung auf einen relativ kurzen Zeitraum. Die Studie läuft noch, das betonen wir; das hat Frau Dr. Kretschmer auch gesagt. Das heißt, es wird einen weiteren Datenschnitt geben. Bis zu diesem Datenschnitt ist es wichtig, dass man bei der wissenschaftlichen Stange und bei der wissenschaftlichen Evidenz bleibt. Im Moment müssen wir leider sagen: Zu unserem Bedauern sehen wir keinen Zusatznutzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann würde ich zunächst Herrn Emons das Wort geben.

**Herr Prof. Dr. Emons (AkdÄ):** Die Halbierung der Rezidivrate nach 28 Monaten ist sicherlich ein tolles Ergebnis und ist Anlass für große Hoffnung. Aber wenn man sich das genauer anschaut, sieht man, es ist ein Unterschied von 5 Prozentpunkten. Das heißt auf Deutsch: 95 Prozent der behandelten Frauen profitieren nicht, sondern nur 5 Prozent. Diese 5 Prozent werden nur über 28 Monate festgestellt. Wir können überhaupt nicht sagen, ob dieser Erfolg von Dauer ist, ob die Frauen wirklich geheilt sind oder ob das nur eine Verschiebung des Rezidivs um ein paar Monate ist. Auf gut Deutsch gesagt: Wir müssen dringend mehr Daten und eine längere Beobachtungszeit haben, um zu sehen, ob der Unterschied von 5 Prozentpunkten hoffentlich noch größer wird oder ob er kleiner wird oder ganz verschwindet. Wir hatten schon andere Präparate, die kurzfristig Anlass zu großer Hoffnung gaben, was nach längerer Beobachtung nicht mehr der Fall war. Hier, denke ich, sollte man vier bis fünf Jahre nehmen. Fünf Jahre sind das Übliche und sinnvoll; das hat sich bewährt. Dann kann man sagen: Das ist wirklich ein wertvolles Präparat, das die Heilungschancen vergrößert, oder es ist leider dann nicht so. Deswegen unsere Empfehlung, die ich unterstützen möchte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Emons, für diese Ergänzung. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich freue mich über diese nachdenkliche Diskussion. Ich muss allerdings klar sagen, Herr Emons, ich glaube, der Zweifel bezüglich der Umsetzung auf die Gesamtüberlebenszeit bezog sich auf die palliative Therapie beim Mammakarzinom. Ich glaube nicht, dass ich mich erinnern kann, dass wir bei der adjuvanten Situation des Mammakarzinoms in den letzten Jahren ein Präparat hatten, das sich nicht in einer Überlebenszeitverlängerung umgesetzt hätte. Ich finde es trotzdem genau richtig, wie die Diskussion jetzt läuft. Wir reden über die Risikofrauen. Die Frage war: Wie können wir sagen, ob die zwei Jahre für die Überlebenszeit oder für die Zahl an Rezidiven wirklich prädiktiv sind? Die besten Daten sind von der Early Breast Cancer Trialists' Group. Die sind in Studien 2005, 2011 und 2016 publiziert worden. Sie haben an einer riesigen metaanalytischen Patientenzahl gezeigt, wie die Rezidivquote beim Mammakarzinom ist, also entweder invasives Rezidiv oder Metastasierung. Ich nenne ein Beispiel als Hausnummer. Die Gruppe hatte in einer von den Tamoxifen-Metaanalysen gezeigt, dass nach zehn Jahren 30 Prozent der Frauen rezidiert waren. Von diesen 30 Prozent waren nach fünf Jahren bereits gut 15 Prozent, also die Hälfte, rezidiert. Das heißt, die Kurve geht fast linear, nicht ganz, etwas anders als bei anderen Tumoren, wo sich das dann abflacht. Das heißt, in der Tat kann man schon nach zwei oder drei Jahren Rezidive sehen. Aber es ist nur ein Teil dessen, was an Rezidiven auftaucht, speziell wenn wir hier die Gruppe der Frauen nehmen, die ein etwas höheres Risiko haben, nämlich die prämenopausalen Patientinnen. Das ist sehr deutlich, immerhin eine etwas ungewöhnliche Situation, die uns nicht entgegenkommt, wo wir Schwierigkeiten haben, diese Risikogruppen extra so zu bewerten, wie es für das AMNOG-Verfahren wichtig ist. Trotzdem sieht es deutlich so aus, dass es einen Unterschied zwischen den prämenopausalen und den postmenopausalen Patientinnen gibt, was zu berücksichtigen ist. Da kommt sicherlich die unterschiedliche Biologie der Erkrankung dazu, dass potenziell die bei den prämenopausalen Patientinnen auftretende Rezidive aggressiver sind als die anderen.

Zu den Nebenwirkungen. Ich glaube, das ist relevant. Wir haben es eben diskutiert. Bei der adjuvanten Situation im Blasenkarzinom hatten wir dieselben Hazard Ratio für das krankheitsfreie Überleben, auch 0,5. Trotzdem hatten wir bei der adjuvanten Immuntherapie 12 Prozent Therapieabbrecher. Jetzt haben wir 6 Prozent Therapieabbrecher. Ja, es ist eine Abbruchrate da, es gibt eine Nebenwirkungsrate. Aber sie ist niedriger, als wir sie in vielen adjuvanten Situationen haben, natürlich auch weniger, als wir sie mit der Chemotherapie haben. Trotzdem: 6 Prozent gegenüber 1 Prozent im Kontrollarm ist eine Steigerung der Abbruchrate, auch wenn wir in anderen Sphären sind, als wir das zum Beispiel für die Chemo- oder für die Immuntherapie sehen würden.

Von unserer Seite aus würden wir eher das sehen, was die ESMO bewertet hat. Die ESMO hat allein aufgrund dieser Daten den Grad A gegeben. Das ist der höchste Grad der Bewertung in der Magnitude of Clinical Benefit Scale für kurative Therapien. Das heißt überhaupt nicht, dass ich derselben Meinung bin. Ich schließe mich Herrn Mühlbauer an. Ich denke, wir brauchen eine kurzfristige und engmaschige Überprüfung dieser Daten. Ich wüsste bisher kein Beispiel, wo eine solche Kurve abgeflacht wäre. Wir haben mit den CDK4/6-Inhibitoren eine Reihe von Erfahrungen, wo der G-BA am Anfang sehr kritisch war. Bisher haben wir leider immer ziemlich recht gehabt, dass wir einen Wert für diese Präparate sehen.

Meine Zusammenfassung war hier: Ich finde es schwierig, auch wenn wir gerade über Leitlinien reden, das Risikofrauen jetzt noch nicht zu empfehlen. Wenn dann ein Rezidiv auftritt, hat man vielleicht etwas falsch gemacht. Wir sehen einen größeren Vorteil für die prämenopausalen Patientinnen und schließen uns dem Vorschlag völlig an, engmaschig erneut zu bewerten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Professor Lüftner, bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das Meiste ist von Herrn Wörmann schon gesagt worden. Ich kann nur auf die Metaanalysen der EBCTCG referenzieren, die schon genannt worden sind. Und ich darf auch noch einmal die alten Saphner-Kurven benennen, wo man beim ... (akustisch unverständlich) Mammakarzinom diese frühe Beule an Rezidiven im zweiten bis dritten Jahr gesehen hat und dann später die Spätrezidive im zehnten Jahr. Das heißt: Ich schließe mich sehr wohl dem pharmazeutischen Hersteller an, dass mit den 28 Monaten das Gros der Frührezidive abgedeckt sein dürfte. Das gibt die Datenlage absolut her. Selbstverständlich wünsche auch ich mir längere Nachbeobachtungszeiten an und für sich.

Ich würde noch gerne auf eines zurückkommen. Sind 5 Prozent viel? Es kommt darauf an, ob man eine Patientin ist. Die Mortalitätsreduktion, dieses Delta auch am Disease Free Survival bei Aromatasehemmern in der Adjuvanz, betrug 2 bis 3 Prozent, bei den Taxanen waren es 3 bis 4 Prozent. Dann finde ich 5 Prozent add on an Risikoreduktion für diese Hochrisikopatientinnen absolut richtig. Ich würde das keiner Patientin vorenthalten. Ich muss bei CDK4/6-Inhibitoren, gleich welcher Couleur, dosisreduzierend anpassen, und wenn es einmal nicht geht, dann geht es nicht. Das empfinde ich als meine Routineaufgabe. Ob 6 Prozent viel oder wenig sind: Ich hätte auf keinen Fall weniger erwartet, eher sogar noch mehr.

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

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich finde die Diskussion, die wir hier führen, sehr wichtig. Aber ich möchte darauf hinweisen, es kommt nach 20 Jahren Standardtherapie, endokriner Therapie, Tamoxifen, Aromatasehemmer, langer Erfahrung, ausgeklügelter Therapieoption für die betroffenen Patientinnen. Da stehen wir in der Kombination an einer anderen Stelle, was das rezidivfreie und fernmetastasenfreie Überleben für die Patientinnen bedeutet. Emotional – darüber habe ich schon gesprochen – ist das eine ganz andere Nummer, die bereits gezeigten 28 Monate umfassen, wie ich gerade höre, einiges an Frührezidiven. Das, verbunden damit, dass der Endpunkt Fernmetastasen plus rezidivfreies Überleben der Parameter ist, der vom G-BA und vom IQWiG als der relevante Endpunkt anerkannt wurde: Ich möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass wir diese Daten jetzt tatsächlich gebracht haben.

Es gibt weitere Datenschnitte; das ist so. Diese Frage kommt sowieso, deswegen nehme ich sie vorweg. Das Overall Survival, die Überlebensrate, wird natürlich untersucht. Bei 650 Events oder nach zehn Jahren ist das finale OS erreicht. Wir erwarten voraussichtlich Ende 2024 den Datenschnitt dazu. Das heißt, in 2025 hätten wir die Auswertung dazu. Es gibt zwischendurch Interimsauswertungen, um das Benefit-Risiko zu beurteilen. Wir sind im adjuvanten Setting. Das heißt, im glücklichen Fall leben die Patientinnen sehr lange. Es ist auch nicht zu erwarten, dass zu diesem Zeitpunkt schon OS-Daten vorliegen.

Es gibt aktuell einen neuen Datenschnitt. Für den ist die Auswertung noch nicht da. Was ich fragen könnte – das könnte ich Ihnen kurzfristig nachliefern –, ist, ob, was gerade schon angesprochen wurde, die Effekte verschwinden, ob sie kleiner werden. Damit ist nicht zu rechnen. Ich weiß nicht, ob unsere Kliniker und Statistiker in den USA schon so weit fertig sind, ob ich fragen kann, ob wir die Hazard Ratio, die Raten für das rezidivfreie und fernmetastasenfreie Überleben, bekommen können, ob ich Ihnen diese Zahl in relativ kurzer Zeit zuschmeißen kann. Wir gehen aber davon aus, dass sich die Daten nicht verändern, sondern stabiler und robuster werden. – Vielen Dank.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann. Sie hatten Rezidivraten zitiert, nach zehn Jahren ungefähr 30 Prozent, nach fünf Jahren 15 Prozent. Haben Sie ad hoc die Daten hinsichtlich der Differenzierung prämenopausal/postmenopausal zur Hand? Sie hatten gesagt, dass die Tumore bei den prämenopausalen Frauen aggressiver sind. Was sind bei den prämenopausalen Frauen ungefähr die Rezidivraten, die nach fünf bis zehn Jahren zu erwarten sind? Können Sie das darstellen, beantworten?

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



**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nicht in der Präzision, die ich brauche. Ich kann hineinschauen. Es gibt dazu von den EBCTCG, also den Early Breast Cancer Trialists' Groups, eine Differenzierung, auch unter Aromatasehemmern. Ich habe eben nur die Tamoxifen-Daten zitiert, weil die so plakativ waren und damit die Frage, die im Raum stand, bezüglich der frühen Rate von Rezidiven ebenso gut beantwortet werden konnte. Wenn es akzeptabel ist, schicke ich Ihnen die Referenz dazu. Ich kann es nicht so sauber zitieren, dass es im Protokoll auftauchen dürfte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Weisel, Sie haben es auch nicht im Kopf präsent?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Jetzt haben Sie Frau Weisel und Frau Lüftner verwechselt. Das ist fast unvertretbar.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich bin nicht sicher, ob Frau Weisel entzückt wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bin nicht dazu da, bei Anhörungen Damen Entzücken zu bereiten. Ich bin aber beschämt ob dieser Unkonzentriertheit, egal in welche Richtung sie möglicherweise Störgefühle auslöst. – Frau Professor Lüftner, formerly named Weisel.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich habe die Daten nicht im Kopf, ich müsste sie auch herauskramen. Es sind meistens 30 Seiten mit vier Kaplan-Meier-Kurven auf jeder Seite. Die EBCTCG macht das. Ich habe gerade nach den alten Kurven aus den JCO von Saphner geschaut. Die zeigen die Rezidive über die Zeit in Bezug auf den Lymphknotenstatus sehr schön. Die Patientinnen über den vier Lymphknoten haben den höchsten Slope der Kurve. Aber das muss ich auch nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Lüftner. – Herr Jantschak, Sie haben eine zweite Frage.

**Herr Dr. Jantschak:** Vielen Dank schon einmal für die Referenz. – Herr Wörmann, Sie sprachen davon, dass Sie einen größeren Vorteil bei den prämenopausalen Frauen sehen, auch unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils, des Nebenwirkungsspektrums. Würden Sie auch bezüglich des Zusatznutzens differenzieren können hinsichtlich der postmenopausalen vs. der prämenopausalen Frauen, ähnlich wie es das IQWiG getan hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns noch in keiner einzigen Stellungnahme auf gering gegen beträchtlich bezüglich des Zusatznutzens festgelegt. Das ist wirklich nicht unser Job. Wir richten uns wirklich nach der Clinical Benefit Scale. Die Methodik der HTA ist nicht komplett identisch mit denen der Kliniker. Trotzdem: Wir sehen einen signifikanten Vorteil bei den postmenopausalen Patientinnen. Aber das Konfidenzintervall kratzt gerade unter der 1. Bei den prämenopausalen Patientinnen ist das Hazard Ratio 0,53 mit einem deutlich engeren Konfidenzintervall, sodass das Risiko, dass man sich vertut, deutlich geringer ist. Ich würde mich ausnahmsweise so weit aus dem Fenster hängen und sagen, dass ich einen größeren Zusatznutzen bei den prämenopausalen Patientinnen sehe als bei den postmenopausalen. Ich kann mir vorstellen, dass der Vorteil verschwindet, weil wir hier die aggressiveren Verläufe mit den früheren Rezidiven haben, die wir verhindern. Aber das ist spekulativ.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Eine Ergänzung dazu, Frau Lüftner, oder okay? – Alles klar. – Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich möchte zur vorsichtigen Herangehensweise mahnen. Ich möchte die Kollegen aus der Klinik daran erinnern, wir reden nicht über die Zulassung dieses Präparates, sondern wir reden über den Zusatznutzen. Der Zusatznutzen muss einer sehr strengen Evidenzprüfung unterzogen werden. Ob man die Metaanalysen aus älteren Studien, Tamoxifen, Aromataseinhibitoren, so zwanglos übertragen kann, Herr Wörmann, weiß ich nicht. Denn sie sind schon im Spiel. Das heißt, wir reden über eine On-Top-Situation. Ich

möchte nicht vom Tisch wischen, dass es grundsätzlich eine Chance, eine Wahrscheinlichkeit, eine Hoffnung auf eine Verbesserung gibt. Aber sie bildet sich nicht annähernd in der Tendenz im Overall Survival ab. Vielleicht sehen wir nur, wie Herr Emons vorhin sagte, das Phänomen einer Verschiebung. Die Kaplan-Meier-Kurven für die Rezidive laufen in der Frühphase zunächst auseinander. Aber in der späten Phase, nach 32 Monaten, laufen sie zumindest bei den prämenopausalen Patientinnen wieder zusammen. Das heißt, da haben wir Zweifel an der dauerhaften Effektivität. Umso wichtiger ist, finde ich, dass man das Nebenwirkungsprofil betrachtet, das an ein waschechtes Zytostatikum erinnert, mit Alopezie, mit schweren Diarrhöen, mit schwerer Fatigue, mit schwerer Erkrankung des Blutbildungssystems. Das sind ernsthafte Einschränkungen der Lebensqualität. Wir sehen das auch in einer Abbruchrate. Noch einmal: Wir reden nicht über die Verfügbarkeit dieser Substanz in der klinischen Realität, sondern wir reden über den Zusatznutzen zum jetzigen Zeitpunkt. Da sehen wir einfach zu viele Fragezeichen, um den Zusatznutzen für den jetzigen Zeitpunkt zu bestätigen. Wir sagen: Lasst uns die weiteren Datenschnitte abwarten, ob sich das auf Dauer tatsächlich in einen echten Benefit für die Patientinnen umsetzt. Das ist die klare Haltung der AkdÄ.

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

**Herr Dr. Stoffregen (Lilly):** Ich möchte auf zwei Punkte eingehen, erstens auf die Tatsache, dass das Overall Survival, das Gesamtüberleben, noch nicht vorliegt. Das invasive fernmetastasenfreie Überleben ist ein anerkannter Endpunkt, um zu akzeptieren, dass diese Therapien frühzeitig zugelassen werden, damit diese Patientinnen davon profitieren. Dass zum jetzigen Zeitpunkt kein Vorteil für das Überleben da ist, spricht in keiner Weise dafür, dass es keinen Zusatznutzen gibt. Denn schon jetzt profitieren die Patientinnen davon, dass bezüglich der Rezidive, gerade der Fernmetastasen, die sie in den palliativen Zustand überführen, eine deutliche Chance auf Heilung besteht, die jede Patientin nutzen möchte. Ich denke, es ist ganz wichtig, das zu betonen.

Das Zweite. Gerade wurde gesagt, die schweren Nebenwirkungen sind vergleichbar denen bei einer Chemotherapie. Das möchte ich gerne von Professor Wörmann und Professor Lüftner kommentiert sehen. Das Feedback von Therapeuten an uns für die kombinierte Therapie ist einfach so, dass die Diarrhö, die in der MONARCH-E Grad 1/2 war, während sie zum Abbruch führte, sehr gut zu beherrschen ist. Das ist ein früher Indikator, die Therapie so gut einzustellen, dass sie über zwei Jahre in der adjuvanten Therapie durchgeführt werden kann. Mit anderen Worten: Ein Vergleich mit der Chemotherapie ist aus unserer Sicht nicht angebracht. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Stoffregen. – Frau Professor Lüftner, Sie hatten sich gemeldet.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Es ist vielleicht nachvollziehbar, da ich als Therapeutin in den Gremien des G-BA den Vergleich von einem CDK4/6-Inhibitor mit Chemotherapie allzu oft gehört habe, dass ich nicht mehr gutheißen kann, dass man diese falsifizierenden Vergleiche heranzieht. Davon will ich mich wirklich distanzieren.

Das Zweite. Es ist schon nachzuvollziehen, dass die besten Daten, die wir haben, aus den Overviews kommen. Das sind die einzigen, wo es Overall Survival gibt. In keiner der einzelnen Studien, zumindest nach meinem Kenntnisstand, von Als und Tamoxifen und mit oder ohne GnRH-Analogen hat man Gesamtüberleben als primären Endpunkt gehabt. Das zu fordern, wäre immerhin neu. Das haben wir aus den Overviews und aus der Cochrane Collaboration.

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

**Frau Dr. Müller:** Ich möchte etwas klargestellt haben. Mir scheint die Herangehensweise der AkdÄ grundsätzlich anders als die der DGHO zu sein. Wir als G-BA haben uns festgelegt, dass wir in der kurativen Therapiesituation, also in frühen Therapien, Rezidive aufgrund des Umschlagens von einer kurativen in eine palliative Situation für patientenrelevant halten. So beraten wir auch. Bei der AkdÄ habe ich deutlich herausgehört – es war hochinteressant –, dass

es sehr kontroverse interne Diskussionen gibt. Im Endeffekt habe ich das so verstanden – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe –, dass Sie im Prinzip darauf abheben, es muss sich im Gesamtüberleben zeigen, damit es ein echter Vorteil ist. Was dazwischen mit den Patientinnen passiert, ob sie noch in der kurativen Situation sind oder nicht mehr, ist im Endeffekt nicht ausschlaggebend. So habe ich Sie verstanden. Das wollte ich bestätigt haben.

Frau Lüftner und Herrn Wörmann mit ihren Auslassungen zum Benefit von Aromataseinhibitoren und Tamoxifen aus Übersichtsuntersuchungen habe ich auch so verstanden, aber dass man aufgreift, dass man bei den bisherigen Standards keine Benefits gezeigt hat, oft überhaupt keinen Overall Survival Benefit, und wenn, dann einen, der in der Größenordnung geringer als das ist, was bei einer Add-on-Therapie gezeigt wurde. Habe ich richtig verstanden, dass es Ihnen überhaupt nicht darauf ankam, zu sagen, man muss Overall Survival sehen, und so und so sind die Daten, sondern dass Sie das in ein Verhältnis setzen wollten, wie man bisher in der adjuvanten Situation vorgegangen ist? Vielleicht müssen wir 10, 15 oder 20 Jahre warten – Gott sei Dank –, bis wir verwertbare Daten zum Gesamtüberleben haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Frau Weisel – formerly named Lüftner. Frau Professor Lüftner, bitte. – Sie sind noch stumm.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Jetzt haben Sie mich so durcheinandergebracht, dass ich fast gar nichts mehr sagen will.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie waren mit dem Vergleich der Nebenwirkungen zur Chemotherapie schon ziemlich angefressen. Jetzt habe ich Sie final beeinträchtigt.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Herr Vorsitzender, tatsächlich ist das so, ich war angefressen. Ich kann es nicht mehr hören, dass die CDK4/6-Inhibitoren mit Chemotherapie verglichen werden. Das ist völlig neben dem Alltag. Tatsache ist, die Daten, die wir zum Gesamtüberleben haben, sind im Wesentlichen aus den großen Oxford-Overviews, ansonsten haben wir disease-free, event-free oder metastasis-free Survival aus den Studien, weil die Events beim hochrisikohormonrezeptorpositiven Mammakarzinom tatsächlich 10 oder 15 Jahre auf sich warten lassen. Allein durch die Overviews wissen wir, dass es Spätrezidive mit einer Inzidenz von 1 Prozent pro Jahr überhaupt gibt. Das ist völlig richtig. Deswegen ist es immer gut, lange zu beobachten. Es ist immer gut und selbsterklärend, dass man gerne Overall Survival hätte. Aber in dieser Situation muss man letztendlich mit den Events arbeiten, die, wie gerade von Frau Müller so schön gesagt, von der kurativen in die palliative Situation münden. Darum geht es. Denn danach sind – nun bin ich hart – die Messen gelesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Professor Lüftner. – Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Ich weiß nicht, warum Frau Professor Lüftner so angefressen ist, wenn man nur die Tatsachen zitiert. Ich weiß nicht, bei welchen Small Molecule Thyroxinkinaseinhibitoren oder anderen monoklonalen Antikörpern Alopezie, schwere Fatigue, Zusammenbruch des blutbildenden Systems, schwere interstitielle Lungenerkrankungen vorkommen. Das erinnert mich – ich bin Pharmakologe, wie Sie alle wissen – schlichtweg an die Nebenwirkungen eines Chemotherapeutikums, deutlich mehr als an die anderen Substanzen, die ich gerade genannt habe.

Ich möchte auf Frau Müller antworten. Sie hat gefragt: Gibt es einen Paradigmenwechsel in der AkdÄ? Selbstverständlich gibt es ihn nicht. Alle, die wir hier heute sitzen, und alle in der Onkologie sind uns im Klaren, dass das oberste Ziel einer onkologischen Therapie immer das Overall Survival mit Erhalt einer möglichst guten Lebensqualität ist. Wir sind bereit, den Weg mitzugehen, wenn wir Surrogatvariablen wie Rezidivverringerung oder Verlängerung bis zum Auftreten von Rezidiven haben. Aber die müssen letztendlich irgendwann durch die beiden anderen Variablen verifiziert oder validiert – so würde ich als Labormensch sagen – werden.

Das haben wir in diesem Fall einfach nicht. Ich betone noch einmal: Wir reden heute nicht über die Verfügbarkeit oder die Zulassung dieses Medikaments. Das ist erledigt. Wir reden über den Zusatznutzen. Die Nebenwirkungsrate mag im Bereich von einigen Prozent liegen. Ich erinnere noch einmal – ich habe es vorhin schon gesagt –: Wir sind in einem offenen Design. Das heißt, die Patientinnen haben große Erwartungen an eine positive Wirksamkeit. Trotzdem brechen sie wegen der Nebenwirkungen diese Medikation ab. Das finde ich auch aus klinischer Sicht bemerkenswert. Das muss in die Bewertung des Zusatznutzens einfließen. Denn über nichts anderes reden wir. Wir reden darüber: Was wissen wir zum jetzigen Zeitpunkt über den Zusatznutzen? Es muss einfließen, dass ein nicht geringer Prozentsatz von Patientinnen die Behandlung, von der sie sich mit Sicherheit eine Verbesserung ihrer Situation versprechen, abbrechen, obwohl sie wissen, sie sind in der erfolversprechenden Behandlungsgruppe. Ich finde, das darf man nicht unter den Teppich kehren. Noch einmal: Wir in der AkdÄ sind ebenso optimistisch. Aber wir sagen: Der Zeitpunkt für eine wirklich zuverlässige Bewertung eines Zusatznutzens ist zu früh. Dementsprechend plädieren wir dafür, dass diese Diskussion zum Beispiel in zwei Jahren wiederholt wird.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich will nicht die ganze Diskussion aufnehmen. Frau Müller, Sie hatten die Frage gestellt, ob wir von uns aus, was Leitlinien angeht, den Endpunkt krankheitsfreies Überleben infrage stellen. Das würden wir nicht tun. In der adjuvanten Situation ist es weiterhin ein valider Endpunkt, so wie es auch mit den verschiedenen Zulassungsbehörden diskutiert worden war. Das heißt überhaupt nicht, dass das Gesamtüberleben nicht immer angeschaut werden muss. Aber gerade beim Mammakarzinom gibt es ein relativ hohes Risiko für Zweitneoplasien. Ist der Einfluss einer Therapie in der Beurteilung dessen, was sie bei dieser Erkrankung direkt macht, im krankheitsfreien Überleben gut abgebildet? Das ist das, warum wir auch in den Leitlinien beim Mammakarzinom mit den Gynäkologen gut übereinstimmen. Das krankheitsfreie Überleben ist für uns der valide Endpunkt für die adjuvante Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

**Frau Nink:** Gerade wurden 6 Prozent Abbrüche genannt. Bei den prämenopausalen Patientinnen haben wir 12,5 Prozent Abbrüche wegen UE und bei den postmenopausalen Patientinnen 22 Prozent Abbrüche wegen UE – nur um die Zahlen zu nennen.

Ich hätte eine Frage an die Kliniker. Wir haben relativ lange darüber diskutiert, ob zwei oder drei Jahre lang genug sind, mit Blick auf die Beobachtungszeit, und: Wann treten Rezidive auf?

Ein anderer Aspekt – Herr Mühlbauer hat ihn soeben genannt – ist die Frage: Wir haben quasi keine Beobachtungszeit nach der Abemaciclib-Therapie. Welche Rolle spielt es in diesem Kontext, dass wir nicht wissen, wie sich die Rezidive entwickeln, wenn die Abemaciclib-Therapie beendet wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Lüftner oder Herr Wörmann, können Sie dazu etwas sagen?

(Herr Prof. Dr. Wörmann [DGHO] schüttelt den Kopf)

Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich finde es extrem eigenartig, und es hat etwas Suggestives. Für mich stellt sich hier die Frage, suggerieren Sie eine Form von Rebound. Ich wüsste gar nicht, was ich zu erwarten habe, außer dass ich die Mehrzahl der Rezidive mit dieser Nachbeobachtungszeit bei all dem, was ich aus der Datenlage weiß, schon hinter mir habe. Was ich hinter mir habe, kann ich nicht vor mir herschieben. Das heißt, die Frage widerspricht meinem biologischen Verständnis.

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

**Herr Prof. Dr. Emons (AkdÄ):** Man kann sich das so denken, dass unter der Abemaciclib-Therapie die Rezidive zwar auch mikroskopisch auftreten, aber nicht manifest werden. Mit dem Absetzen kommen sie plötzlich. Wir sind mit 28 Monaten in einem kritischen Bereich, wo sie klinisch manifest werden können. Insofern ist das Zurückgreifen auf die alten Aromatasehemmer- und Tamoxifen-Daten nicht statthaft. Das ist eine neue Situation. Man muss ein bisschen zuwarten. Beim Mammakarzinom gibt es sicher nicht die Beispiele, aber beim Ovarialkarzinom haben wir wiederholt erlebt, dass vorübergehend tolle Verbesserungen da waren und die sich nach zwei, drei Jahren in Wohlgefallen aufgelöst haben. Deswegen raten wir zu einer gewissen Zurückhaltung, hoffend, dass wir unrecht haben.

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Was wir als Hypothese in den Raum werfen, könnten wir auf jegliche adjuvante Therapie bei jeglichem Tumor extrapolieren. Wenn wir es behandeln, haben wir es unter Kontrolle, und anschließend blüht es auf. Es gibt keinen Anhalt dafür, dass wir das annehmen dürfen. Tut mir leid, ich bin heute vielleicht tatsächlich angefressen, aber es liegt an der Sitzung. Das ist Kopfkino. Das hat nichts mit validen Daten zu tun.

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

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich höre, was Herr Emons und Herr Mühlbauer sagen. Ich bin erstaunt, auch als Hersteller mit dem Bias, den ich nun einmal habe. Wir reden von einer adjuvanten Therapiesituation. Wir reden von Patientinnen, die in einem Arzt-Patienten-Gespräch sich darüber unterhalten: Diese Option gibt es, es gibt die Aromatasehemmer, es gibt Tamoxifen, das sind die Aussichten. Hier gibt es eine neu zugelassene Therapieoption. Wir wissen, es gibt unerwünschte Ereignisse, die man ansprechen wird und ansprechen muss. Wir wissen auch, dass ein großer Teil davon nach Leitlinien entsprechend gut behandelt werden kann. Deswegen sehen Sie auch mich etwas erstaunt ob der negativen Bewertung, die an dieser Stelle vonseiten der AkdÄ kommt. Denn was sagen die Daten? Ich gehe zurück auf das, was ich im Eingangsstatement gesagt habe. Es gibt den Zusammenhang der Frührezidive. Frührezidive erwischen wir ganz gut mit den Daten für diese Hochrisikopatientinnen, wie wir Ihnen schon gezeigt haben. Die Option, die man den Patientinnen damit geben kann, ist, zu wissen, die Wahrscheinlichkeit für Rezidive wird kleiner. Bei einem Frührezidiv bin ich automatisch nicht mehr in einem kurativen Setting, sondern sofort in einer palliativen Situation. Der Brustkrebs ist zurück. Die Wahrscheinlichkeit, an Brustkrebs zu versterben, ist sehr hoch, wenn Rezidive auftreten, wenn wir im palliativen Setting sind. Dann muss ich logischerweise anders bewerten. Die Diskussion um das Gesamtüberleben ist sehr wichtig, natürlich, aber an dieser Stelle sicherlich nicht passend zu dem Therapiesetting, in dem wir uns befinden.

Bezüglich der Abbruchraten würde ich gerne an Herrn Stoffregen übergeben, der sich auch zu den unerwünschten Ereignissen äußern und das in den Kontext setzen möchte: „Was ist viel, was ist wenig?“, wenn das für Sie okay ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Stoffregen ist ohnehin der Nächste in der Rednerliste. Bitte schön, Herr Stoffregen.

**Herr Dr. Stoffregen (Lilly):** Ich möchte auf die Abbruchraten eingehen. Es ist elementar in der adjuvanten Therapie, dass Therapien für alle Patientinnen durchgeführt werden und dass sie zumindest den Standard bekommen. Bevor wir eine Zahlenschlacht anfangen zwischen 22, 45 oder 6 Prozent, möchte ich verdeutlichen, dass wir auf die 6 Prozent Patientinnen eingehen, die beides kombiniert abgebrochen haben. Faktisch ist es so, dass besonders die postmenopausalen Patientinnen betroffen waren und vor allen Dingen im ersten Monat, und das Ganze noch nicht einmal aufgrund der erhöhten Grade, Grad 3 oder Grad 4, sondern bei Grad 1 und Grad 2, was zur größeren Verwunderung geführt hat und zu der Interpretation, dass im Studiensetting, wo der hochpositive Vorteil für diese Patientinnen noch nicht zu

erkennen war, die Neigung dieser Patientinnen gerade wegen Diarrhö und Fatigue frühzeitig abubrechen, als noch eine Dosiseinstellung oder eine Anpassung zu erwarten, besonders hoch war. Auch diese Patientinnen werden profitieren. Insgesamt ist die Abbruchrate mit 6 Prozent, wie schon gesagt wurde, nicht schön, aber akzeptabel. Ich möchte aber betonen, dass der überwiegende Anteil dieser Patientinnen trotzdem weiterhin außerhalb der Studie in den Bedingungen die Standardtherapie bekommen hat, also keinerlei Nachteil in Kauf genommen hat. Trotz allem, inklusive aller Probaten, ist ein hochsignifikanter Vorteil für die Reduktion der Rezidive, für die Reduktion der Fernmetastasen und damit deutlich die Chance auf Heilung mit einem anerkannten Endpunkt, ein invasives, fernmetastasenfreies Überleben, gegeben. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Stoffregen. – Herr Mühlbauer.

**Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ):** Vielen Dank. – Ich bin einfach erstaunt über die Wendung. Wir waren uns vor einiger Zeit in der wissenschaftlichen Welt ziemlich einig, dass Overall Survival und Lebensqualität die entscheidenden Variablen sind, um eine onkologische oder hämatologisch-onkologische Therapie zu bewerten und einzuschätzen. Das progressionsfreie über rezidivfreie Überleben, wie immer wir es nennen wollen, haben wir stets als eine „Krücke“ akzeptiert, wenn wir das Erkennen einer Tendenz sahen und sagten: Wir müssen das überbrücken. In diesem Fall haben wir überhaupt keine Tendenz, selbst wenn der Beobachtungszeitraum kurz ist. Ich wiederhole das. Ich habe selten in einer Anhörung – das möchte ich anmerken, so langsam werde auch ich ein bisschen unmutiger – „Wahrscheinlichkeiten“, „Chancen“, „Hoffnungen“ gehört. Das ist nicht die Evidenz, die wir zu bewerten haben. Wir haben die Evidenz zu bewerten, was wir letztendlich den Patientinnen und Patienten Gutes tun. Das wissen wir in diesem Falle einfach noch nicht, mit der Betonung auf „noch“. Herr Emons hat gesagt, wir sind optimistisch. Aber das reicht nicht. Wir haben die Evidenz und nicht die Hoffnung zu bewerten. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Mühlbauer. – Bevor wir jetzt alle am Ende des Tages inkommodiert sind, will ich die Aufgabenstellung hier klarmachen. Wir, das Beschlussgremium, haben am Ende zu bewerten, ob wir über Erwartungen, Chancen, Hoffnungen sprechen oder über zumindest rudimentär belastbare Evidenz. Wir brauchen uns auch nicht über die Bezeichnung von Nebenwirkungen als Chemotherapie-ähnlich zu unterhalten. Wir haben schon 488 Bewertungen bei den Cicliben gemacht. Ich kann sagen, dass jedenfalls ich das aus meinem Sprachgebrauch getilgt habe. Als wir die ersten Ciclibbewertungen hatten, haben wir wegen dieser Nebenwirkungsprofile über einen geringeren Nutzen diskutiert. Ich habe mittlerweile gelernt, dass es sicherlich manifeste und ernsthafte Nebenwirkungen sind. Ob man die am Ende so oder so bezeichnet, ist eine Frage, die in 15 Beschlüssen mittlerweile mit der entsprechenden sprachlichen Glättung hinreichend erfolgt ist. Für mich ist der entscheidende Punkt – das will ich ganz einfach sagen –: Ist es so, dass wir nach 28 oder 30 Monaten sagen können, wir haben den Berg der Frührezidive hinter uns, und danach wird sich das im normalen Verlauf entwickeln? Das ist die Frage. Dahinter steht die Frage: Wie übersetze ich das nach 10 Jahren oder wann auch immer in irgendwelche OS-Vorteile? Heute können wir sie in dieser adjuvanten Therapiesituation mit Sicherheit noch nicht verlässlich beantworten. Vor diesem Hintergrund sehe ich für wechselseitige Inkommodation jetzt nicht unbedingt den Anlass. – Herr Wörmann, Sie dürfen nun versöhnen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das kann ich einfach machen. – Ich wollte meine Reputation retten. Frau Nink und ich hatten gerade unterschiedliche Zahlen bezüglich der Abbruchraten genannt. Die Zahl von 6, genau 6,5 Prozent Abbrüche im Abemaciclib-Arm bezogen sich auf die spezifischen Abemaciclib-Abbrüche. Das sind die Daten, die zuletzt im „Annals of Oncology“ 2022 publiziert worden sind. Da war die Rate im Kontrollarm 1 Prozent. Wir wissen natürlich, Frau Nink, dass Aromatasehemmer unfreundliche Medikamente sind. Es gibt eine Kollegin aus Dronen, die auf einem Kongress einmal gesagt hat: Wenn wir ehrlich sind, müssen wir sagen, es gibt mehr Frauen mit Nebenwirkungen als solche ohne Nebenwirkungen. Hier

ging es speziell um die, die zusätzlich drauf sind. Wir bezogen uns auf die Publikation „Annals of Oncology“, zuletzt im Sommer publiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nink, bitte. – Ich höre Sie nicht, Frau Nink.

**Frau Nink:** Mikrofon anmachen hilft in der Regel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir sind jetzt alle ein bisschen gereizt, außer Frau Kretschmer. Die ist noch tiefenentspannt, die ist noch gut gelaunt. – Bitte schön, Frau Nink.

**Frau Nink:** Die Zahlen, die ich zitiert habe, sind die Abbrüche wegen UE, und zwar jegliche Abbrüche, in den einzelnen Populationen, die wir betrachtet haben, die möglicherweise andere sind als die, die Sie in der Publikation hatten, Herr Wörmann – nur um klarzumachen, welche Zahlen das sind. Für uns ist entscheidend, dass es offensichtlich ein UE gegeben hat, das so schwerwiegend war, dass ein Abbruch stattgefunden hat. Uns geht es um das UE an dieser Stelle, als Marker für ein UE, das offensichtlich eine gewisse Relevanz hatte.

Ansonsten hätte ich noch eine Frage zu einem anderen Thema. Ich weiß nicht genau, ob ich sie jetzt stellen darf.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, stellen Sie sie. Sie dürfen alles.

**Frau Nink:** Es ist eine Frage an den pU. Es geht um die nachgereichten Analysen zu den patientenberichteten Endpunkten. Da hatten wir einige Unklarheiten im Dossier, die dazu geführt haben, dass wir die Daten nicht heranziehen konnten. Durch die Stellungnahme haben sich einige Punkte geklärt. Zum Beispiel wissen wir jetzt, dass der gesamte Zeitraum betrachtet wurde. Es gibt entsprechende Analysen, die die konstruierten Zeitpunkte auflösen. Ein Punkt war, dass wir nicht genau wussten, wie viele Patientinnen in die Analyse eingegangen sind. Das haben wir so verstanden – das wäre die Frage an den pU –, dass in den Analysen, die Sie nachgereicht haben, die Endangabe zur Baseline immer die Anzahl der Patientinnen ist, die ein Baseline plus einen Folgewert hatten und dann in die Analyse eingegangen wären. Das würde ich gerne zur Sicherheit wissen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann das für den pU beantworten? – Herr Langer, bitte.

**Herr Dr. Langer (Lilly):** Da gehen Sie richtig vor, Frau Nink. Wir machen die Change von der Baseline. Da müssen natürlich beide Werte vorgelegen haben, ja.

(Frau Nink: Danke!)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich stelle fest, dass Frau Professor Lüftner wieder gelacht hat. Sie ist wieder fröhlich. Herr Wörmann, Sie hatten den Daumen nach oben gezeigt, jetzt ist er nach unten. Das war die alte Wortmeldung?

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Ja!)

Dann haben wir alle beglückt. Frau Kretschmer, Sie dürfen jetzt das Glück in Worte fassen.

**Frau Prof. Dr. Kretschmer (Lilly):** Ich darf zusammenfassen. – Meine Damen und Herren, ja, es war eine sehr intensive Diskussion, eine emotionale Diskussion. Tiefenentspannt bin ich auf keinen Fall, Herr Hecken. Das muss eine Missinterpretation meiner Körperhaltung sein. Ich bin deshalb nicht tiefenentspannt, weil ich der Meinung bin, dass Abemaciclib in der Kombination mit der endokrinen Therapie tatsächlich ein Schritt nach vorne in der Therapie der Frauen ist. Ich bin positiv gestimmt, was wir hier als Zusatzindikation für Abemaciclib in die Versorgung bringen können. Die Daten, die wir zeigen – das, glaube ich, ist aus der Diskussion hervorgegangen –, sind, dass wir das Risiko für Rezidive gerade bei diesen Hochrisikopatientinnen bedeutsam reduzieren können, um die Hälfte bei den prämenopausalen, um ein Viertel bei den postmenopausalen Patientinnen. Es ist damit zu rechnen, dass sich die Daten weiter

stabilisieren und wir damit die entscheidenden Parameter in dem adjuvanten Setting deutlich nachweisen können, dass wir den Zusatznutzen haben.

Wir rechnen damit, dass die OS-Daten kommen. Ich habe Ihnen gesagt: nach 650 Ereignissen oder spätestens nach 10 Jahren, wahrscheinlich schon eher. Das ist das, was mir meine US-Kollegen zugeflüstert haben. Das, was sie wissen können, werden wir haben können. Aber es ist im adjuvanten Setting absolut nicht das, was erwartet wird. Es wäre schön, wenn es so wäre. Die Endpunkte, die Sie sehen und wo wir signifikante Effekte haben, sind das, was für die adjuvante Therapie in der Nutzenbewertung die Relevanz bedeutet.

Unerwünschte Ereignisse sind da, ja. Über die Abbruchraten haben wir gesprochen. Aber ich glaube, das ist im Patienten-Arzt-Gespräch das, was besprochen werden muss. Sicherlich ist es auch eine Frage der Anwendung und der Erfahrung – die spielt dort eine Rolle –, dass man mit den Abbruchraten – ich benutze das Wort „Ausblick“ – in der Zukunft sicherlich besser umgehen kann. Noch einmal: Nach 20 Jahren mit viel Erfahrung bei den Aromatasehemmern und Tamoxifen werden wir mit Abemaciclib hoffentlich viele Jahre lang für die Frauen positive Effekte zeigen können, womit die Erfahrung im Umgang mit den unerwünschten Ereignissen eine bessere wird.

In der Summe, Päckchen gepackt, Schleife drumgemacht: Wir sind mit Abemaciclib für uns in einem Bereich des beträchtlichen und erheblichen Zusatznutzens, weil wir nicht nur die Daten haben, die für den beträchtlichen und erheblichen Zusatznutzen sprechen, sondern wir auch davon sprechen, was es für die Frauen bedeutet, die eine zusätzliche Chance haben, in der Zukunft Heilung zu bekommen. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Kretschmer! Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben! Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich wägen und in die Bewertung einbeziehen.

Damit schließen wir diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 13:20 Uhr