

Stakeholderrückmeldungen zum Scoping Bericht “Palbociclib zur Behandlung von HER2-/HR2+ fortgeschrittenem Brustkrebs”

Alle nachfolgend aufgeführten Stakeholderverbände wurden zur Stellungnahme zum Scoping Bericht angeschrieben.

Adressaten

ACSI - Associazione dei consumatrici e consumatori della Svizzera Italiana

BSV - Bundesamt für Sozialversicherung, Invalidenversicherung

curafutura - Die innovativen Krankenversicherer

DVSP - Dachverband Schweizerischer Patientenstellen

Eli Lilly (Suisse) SA

EUROPA DONNA Schweiz Das Schweizer Brustkrebs-Forum

FMH - Verbindung der Schweizer Ärztinnen und Ärzte

FRC - Fédération romande des consommateurs

GDK - Schweizerische Konferenz der kantonalen Gesundheitsdirektorinnen und -direktoren

gynécologie suisse - Schweizerische Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe

H+ - Die Spitäler der Schweiz

Intergenerika - Swiss Generics and Biosimilars

Interpharma - Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz

Konsumentenforum

Krebsliga Schweiz

MTK - Medizinaltarif-Kommission

Novartis Pharma Schweiz AG

Onkologiepflege Schweiz

Pfizer AG

pharmaSuisse - Schweizerischer Apothekerverband

PUE - Preisüberwachung

SAMW - Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

santésuisse - Die Schweizer Krankenversicherer

SAPW - Schweizerische Akademie der Pharmazeutischen Wissenschaften

SBK - ASI - Schweizer Berufsverband der Pflegefachfrauen und Pflegefachmänner

Schweizerische Gesellschaft für Medizinische Onkologie

SGAIM Schweiz. Gesellschaft allgemeine Innere Medizin

SGPMR - Schweizerische Gesellschaft für Palliative Medizin, Pflege und Begleitung
SGV - Schweizerische Gesellschaft der Vertrauens- und Versicherungsärzte
SKS - Stiftung für Konsumentenschutz
SPO - Patientenschutz
SVBG/FSAS - Schweizerischer Verband der Berufsorganisationen im Gesundheitswesen
Verein Ethik und Medizin Schweiz VEMS
VIPS - Vereinigung Pharmafirmen in der Schweiz

Folgende neun Stakeholder haben Stellungnahmen zum Scoping Bericht eingereicht:

Curafutura, Eli Lilly (Suisse) SA, Interpharma, Krebsliga, Novartis Pharma Schweiz AG, Pfizer AG, santésuisse, Verein Ethik und Medizin Schweiz VEMS, Médecins Fribourg - Ärztinnen und Ärzte Freiburg

Stellungnahmen, welche nicht im vorgegebenen Feedbackformular eingingen, wurden sinngemäss ins Feedbackformularformat übertragen. Die in den Stellungnahmen enthaltenen Kommentare wurden in zwei Formulare eingeteilt: Formular A beinhaltet Kommentare zum vorliegenden Scoping Bericht, Formular B beinhaltet Kommentare zum HTA-Prozess im Allgemeinen. Die individuellen Kommentare der Stakeholder zum vorliegenden Scoping Bericht sowie die Würdigung der Kommentare durch die Sektion HTA des BAG und durch die Auftragnehmer sind im Formular A nachfolgend aufgeführt. Die Würdigung der Kommentare in Formular B zum HTA-Prozess im Allgemeinen ist im Rahmen der Stakeholderkonsultation zum vorliegenden Scoping Bericht nicht vorgesehen.

Formular A: Kommentare und Stellungnahmen der Stakeholder zum vorliegenden Scoping Bericht

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Respon der	Nr.
General comment				
<i>curafutura</i>	Grundsätzlich kann festgehalten werden, dass der Scoping-Bericht lege artis erstellt wurde, mit einer klaren Forschungsfrage.	Vielen Dank für das positive Feedback.	GÖG	1
<i>Eli Lilly (Suisse) SA</i>	Eli Lilly äussert grundlegende Bedenken hinsichtlich des Vorgehens. Zu beachten ist dabei, dass ein HTA für die gesamte CDK4/6 Klasse die Komplexität erhöht und hinsichtlich der Methodik (im Unterschied zum eigentlich geplanten «Single Technology Appraisal») ein «Multi Technology Appraisal» notwendig macht. Dies ist mit dem vorliegenden Scoping-Bericht nicht gegeben.	Ausgangspunkt für die Beauftragung war die Untersuchung eines Wirkstoffs in zwei verschiedenen Kombinationen und Indikationen, und zwar unter Heranziehung indirekter Vergleiche aufgrund der fehlenden direkten Vergleiche. Aufgrund von Rückmeldungen der klinischen Experten im Rahmen des Reviewprozesses des Scoping-Berichts haben wir uns für die Hinzunahme der zwei anderen CDK4/6-Inhibitoren im PICO als Intervention (und nicht nur als Komparator) entschieden. Es ist richtig, dass sich die inhaltliche Komplexität und der Bearbeitungsaufwand dadurch erhöhen. Die vorgeschlagenen methodischen Herangehensweisen für den full HTA werden im Kapitel 10 dargelegt, im Detail erfolgt die Beschreibung im HTA selbst. Es sind keine Änderungen notwendig.	GÖG, BAG	3
	In unseren Augen kann ein stichhaltiges HTA nur basierend auf einem systematischen, transparenten und in allen Belangen einwandfreien Prozess erstellt werden (vgl. Vernehmlassungsgesetz; VIG und insbesondere die Vernehmlassungsverordnung, VIV). Ein Mindestmass an Genauigkeit – angefangen beim Titel und dem umfassenden Einschluss aller berücksichtigten Arzneimittel – scheint eine vertretbare Bitte.	Die Berichtserstellung erfolgt nach den Abläufen und Prozessen des BAG, die eine Scopingphase vorsehen, um über die Machbarkeit eines full HTA zu entscheiden. Im Rahmen des Scopingberichts werden die als Ausgangspunkt verwendete PICO-Fragestellung und die einzelnen vorgeschlagenen Forschungsfragen für die Bearbeitung in einem full HTA gegebenenfalls überarbeitet.	GÖG	4
	Generell zeigt sich im vorliegenden Fall ein nicht vertretbares Mass an Ungenauigkeit welches mit den grundlegenden Verfahrensgrundsätzen nicht vereinbar ist. In einem HTA Prozess es jedoch entscheidend, dass das stimmt.	Um den in der Antwort zu Kommentar 4 dargestellten Prozess deutlicher zu machen wurden bei Kapitel 5 und 6 folgende Sätze ergänzt: „Note: During the expert review, the FOPH was strongly advised to include all CDK 4/6 inhibitors in their evaluation. The revised title, PICO and research questions suggested for the conduct of a full HTA are provided in Chapter 10.“	GÖG	5

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
<i>Interpharma</i>	<p>Mit vorliegendem Scoping-Report «Palbociclib zur Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs» nimmt das BAG erstmals ein HTA zu einem innovativen, noch nicht abschliessend erforschten Arzneimittel in Angriff. Wir lehnen insbesondere das formale Vorgehen des BAG ab. Hauptsächlich sehen wir folgende Kritikpunkte:</p> <p>1. Für die geplante cost-effectiveness Studie fehlt die Grundlage eines gesellschaftlich und politisch breit abgestützten Schwellenwerts. Zudem ist unklar, auf Basis welcher Preise die Studie durchgeführt werden soll. Insbesondere gilt es festzuhalten, dass das BAG für alle betroffenen Produkte in den letzten 12 Monaten die Wirtschaftlichkeit im Rahmen der SL-Aufnahme bestätigt hat.</p> <p>4. Der Scoping-Bericht fokussiert im Titel, PICO und in weiten Teilen lediglich auf Palbociclib. Erst auf Seite 72 wird der Scope auf die ganze CDK 4/6 Klasse verbreitert. Diese fundamentale Änderung des Scopes erfordert zwingend eine grundlegende Überarbeitung des Berichts.</p>	<p>zu Punkt 1: Siehe auch Antwort zum Kommentar 15. Es ist richtig, dass es in der Schweiz keinen offiziellen Schwellenwert gibt. In den gesundheitsökonomischen Modellen im HTA-Bericht wird mit einem hypothetischen Schwellenwert von CHF 100'000 gerechnet. Die Kommissionen werden anhand der hypothetischen Modellierungen die Kosteneffektivität des Arzneimittels beurteilen. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht nötig.</p> <p>Zu Punkt 4: Siehe auch Antwort zu Kommentar 4 und 5. Trotz dem Fokuswechsel von einem auf alle drei CDK4/6 Inhibitoren hat sich am Umfang des Scoping-Berichts nichts geändert. Es war von Anfang an vorgesehen, eine Netzwerk-Metaanalyse zu machen, in der alle drei CDK4/& Inhibitoren vertreten sind. Die dazu gemachte Literatursuche, um die Durchführbarkeit einer solchen Netzwerk-Metaanalyse zu eruieren, kam zu einem positiven Ergebnis. Der Fokus und Titel des HTA-Berichts werden dementsprechend angepasst. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht nötig.</p>	BAG	6
1. Themenfindung und Fragestellung				
	<p>Wie oben zitiert, sieht das BAG die Therapie mit Palbociclib als nicht kosteneffektiv an. Dies stützt es im Wesentlichen auf eine holländische und eine Schweizer Studie. Es sei erwähnt, dass beide Studien auf höchst veralteten Preisen (aus 2017, bzw. ursprünglich sogar auf US Preise aus 2016) basieren. Kritischer als der Preis ist jedoch die generelle Aussage des BAG hinsichtlich Kosteneffektivität. Dies insbesondere, weil das BAG selbst mit der Aufnahme in die Spezialitätenliste vor weniger als zwölf Monaten die betroffenen Präparate im Rahmen der gesetzlich vorgeschriebenen WZW-Prüfung als wirtschaftlich eingestuft hat.</p> <p>Weder per Gesetz noch gesundheitspolitisch wurden in der Schweiz offizielle Kriterien – ab wann eine Therapie als kosten-effektiv gilt – definiert. Die Schlussfolgerung, ob ein Arzneimittel kosten-effektiv sei, ist aus Schweizer Sicht folglich nicht möglich. Die einleitend zitierte Äusserung ist umso störender, da das BAG selbst das Thema eingereicht hat und schon vor der Durchführung des eigentlichen HTAs diese Schlussfolgerung zieht, offensichtlich auch basierend auf eigens definierten Kriterien.</p>	<p>Im vorliegenden Scoping-Bericht wurden keine Schlussfolgerungen zur Kosteneffektivität von Palbociclib gezogen. Der Abschnitt «Policy Question» beschreibt, dass es aus anderen Studien und HTA-Berichten Hinweise darauf gab, dass Palbociclib ein ungünstiges Kosteneffektivitätsverhältnis aufweisen könnte. Dies erklärt unter anderem, weshalb Palbociclib ausgewählt wurde um anhand eines HTA analysiert zu werden. Die Kosteneffektivität von Palbociclib in der Schweiz wird erst im anschliessenden HTA-Bericht analysiert. Die Formulierung der Policy Question wurde dementsprechend angepasst.</p>	BAG	7
	<p>Gemäss EUnetHTA ist ein HTA «a multidisciplinary process that summarizes information about the medical, social, economic and ethical issues related to the use of a health technology in a systematic, transparent, unbiased, robust manner. Its aim is to inform the formulation of safe,</p>	<p>As PAL at the moment is reimbursed, a budget impact analysis has to refer to a <u>potential</u> (!) disinvestment. That is, no budget impact has to be considered if a change in the current reimbursement situation is <u>not</u></p>	GÖG	8

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>effective, health policies that are patient focused and seek to achieve best value». Die notwendige Unvoreingenommenheit («unbiased») des BAGs scheint hier nicht gegeben. Diese Annahme bekräftigt sich auch durch den inzwischen vorliegenden Scoping-Bericht.</p> <p>Anstelle ein HTA zu planen, das vollkommen unvoreingenommen den Budget Impact der drei CDK4/6 ermitteln soll, wird direkt die Auswirkung einer Streichung der CDK4/6 Hemmer auf das Budget ermittelt («Assess the costs of Palbociclib and the budget impact of disinvesting in Palbociclib»). Diese kleine, aber durchaus ausschlaggebende Nuance gibt dem HTA eine vordefinierte Richtung und verhindert von vornherein, dass das HTA zu einem anderen Resultat kommen könnte.</p>	<p>recommended. The wording in Section 6.1, therefore, is for technical reasons only and does in no sense pre-conclude any results of an HTA assessment.</p> <p>For more clarity, the wording was changed in chapter 6 (and also in chapter 10 accordingly):</p> <p><i>What is the budget impact of a potential change in the reimbursement status of PAL in the two above-mentioned combinations and indications?*</i></p> <p><i>* The scenarios that might have to be analysed are to be defined during conduct of a full HTA based on the results of the cost effectiveness analysis.</i></p>		
	<p>Wir fordern daher einerseits, dass die HTA-Fragen und -Ziele neu und unvoreingenommen formuliert werden.</p> <p>Darüber hinaus bitten wir das BAG Stellung zu nehmen, wie es in Abwesenheit von klaren Schweizer Regeln zu einer Schlussfolgerung hinsichtlich Kosten-Effektivität der betrachteten Technologie gekommen ist.</p>	<p>Siehe Antwort zum Kommentar 4.</p> <p>Siehe Antwort zum Kommentar 7.</p>	<p>GÖG</p> <p>BAG</p>	<p>9</p>
	<p>2. Von Kostensenkung zum «Disinvestment»</p>			
	<p>Wie eingangs erwähnt, war das initiale Ziel des BAG, mittels HTA die Kosten von Palbociclib zu senken. Dieses Ziel konnte das BAG (Abteilung Arzneimittelaufnahme) bereits letztes Jahr (zwischen Juni und November 2019) mittels Verfügung von – als wirtschaftlich geltenden – vertraulichen Preisen für alle CDK4/6 erreichen.</p> <p>Es ist augenscheinlich – unter anderem da das BAG trotz Erreichens des ursprünglichen Ziels weiter am eingereichten HTA festhält – dass das HTA ein neues Ziel verfolgt. Vordergründig scheint ein «klassisches» HTA und damit die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten-Effektivität (mit dem zuvor genannten Vorbehalt) geplant (Ziel 1 gemäss Executive Summary). Darüber hinaus wird folgendes zweites Ziel für das HTA genannt: «Assess the Budget impact of disinvesting in Palbociclib (bzw. all CDK4/6)».</p>	<p>Das Ziel des HTA ist, die Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Kosten-Effektivität. Zur Überprüfung der Kosten-Effektivität gehört ein Budget-Impact Analyse. Um einen Budget-Impact Analyse zu erstellen, braucht es die Annahme von verschiedenen Szenarien. Eines dieser Szenarien basiert auf der Annahme, dass Palbociclib im Falle einer Nicht-Erfüllung der WZW-Kriterien disinvestiert wird. Siehe auch Antwort auf Kommentar 8. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht nötig.</p>	<p>BAG</p>	<p>10</p>
	<p>Erneut wird nicht ergebnisoffen abgewartet, zu welchem Schluss das HTA (mithilfe von Ziel 1) kommt, sondern es wird direkt angenommen, dass eine Streichung der Leistung notwendig wird.</p>	<p>Siehe die Antwort zum Kommentar 8 – eine Umformulierung wird vorgenommen; die Formulierung hatte rein technische Gründe.</p>	<p>GÖG</p>	<p>11</p>

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Respon der	Nr.
	<p>Tatsächlich wird in der Literatur (so z.B. zuletzt bei Carlabro 2018 Desinvestment in healthcare) Disinvestment HTAs häufig mit alten Therapien in Verbindung gebracht. "<i>Disinvestment emerged from existing HTA activities and refers to the evaluation of technologies in the last stage of their lifecycle.</i>"</p> <p>CDK4/6-Hemmer sind definitiv noch nicht am Ende des Produktlebenszyklus angekommen, und werden von internationalen Leitlinien und Experten mit hoher Evidenz empfohlen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - ESMO: The addition of a CDK4/6 inhibitor to an AI, in patients naïve or pre-exposed to ET, provided a significant improvement in median PFS (~10 months), with an acceptable toxicity profile, and is, therefore, one of the preferred treatment options for pre- and peri-menopausal women with OFS/OFA, men (preferably with LHRH agonist) and post-menopausal women. Patients relapsing <12 months from the end of adjuvant AI were not included in the published studies and may not be suitable for this combination. OS results are still awaited. QoL was comparable to that with ET alone. (Level of Evidence I/A Consensus: 90%) - AGO: The majority of patients might be candidates for a cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor combination therapy. The evidence concerning palbociclib, ribociclib, and abemaciclib has been completed with regard to a variety of patient populations according to therapy line, menopausal status, and endocrine combination partners. Therefore, those combinations therapies are rated with LoE 1b/B/AGO ++. Thus, no subgroup could be identified neither by clinical nor by biomarkers that does not benefit from using a CDK4/6 inhibitor in addition to endocrine therapy 	<p>Vielen Dank für die Hinweise. Es geht hier um eine Überprüfung der Technologie, ohne ein bestimmtes Produktzyklus-Stadium vorwegzunehmen. Ziel des HTA ist, die Wirksamkeit und Kosteneffektivität der drei CDK4/6 Inhibitoren in den Populationen, in denen sie alle gleichermaßen zugelassen sind, untereinander zu vergleichen.</p>	GÖG	12
	<p>3. HTA-Verfahren in der Schweiz</p> <p>Das HTA-Verfahren in der Schweiz ist noch recht jung und entspricht in einigen Aspekten noch nicht internationalen Standards. Für die Durchführung allfälliger cost-effectiveness Berechnungen fehlt die Grundlage eines gesellschaftlich und politisch breit abgestützten Schwellenwerts. Zudem ist aus dem vorliegenden Scoping-Bericht nicht ersichtlich, welche Preise für die zu untersuchenden Präparate zur Anwendung gelangen sollten.</p>	<p>Zu Satz 2 und 3: In der Kosteneffektivitätsanalyse werden die alternativen Behandlungen bezüglich Ihres Health Outcomes (Lebensjahre, QALY) und ihrer Kosten inkrementell verglichen. Eventuell vorliegende dominierte Alternativen sind unabhängig vom Schwellenwert. Für nicht dominierte Alternativen liefert der inkrementelle Vergleich eine wichtige Entscheidungsgrundlage für die Auswahl. In Abwesenheit eines gesellschaftlichen Konsens in der Schweiz können, in Absprache mit dem BAG, beispielhafte Kosteneffektivitäts-Schwellenwerte aus der vorliegenden Schweizer Studie ¹ herangezogen werden.</p> <p>Nach Absprache mit dem BAG wird außerdem vorgeschlagen, die publizierten Preise der Spezialitätenliste heranzuziehen und öffentlich nicht</p>	GÖG	14

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Respon der	Nr.
		<p>zugänglichen Preisrabatten durch eine entsprechende Sensitivitätsanalyse Rechnung zu tragen.</p> <p>Eine detaillierte Beschreibung dieses Vorgehens erfolgt im HTA.</p>		
	<p>- Im vorliegenden Scoping-Bericht hat das BAG, ohne Vorankündigung oder zumindest Anpassung des Titels, darauf hingewiesen, dass nicht mehr nur Palbociclib überprüft wird, sondern alle CDK4/6. Auch der Scoping-Bericht gibt zunächst den Anschein, lediglich Palbociclib zu untersuchen. Auch wenn ein entsprechender Kommentar in dem Executive Summary einen vagen Hinweis darauf gibt, so wird dem Leser und der Leserin erst auf Seite 72 klar, was die eigentliche Intention des HTAs ist.</p>	<p>Zum dahinterstehenden Prozess vgl. Antwort zum Kommentar 5. Erläuternde Hinweise bei den Kapiteln zu PICO und Forschungsfragen wurden nun aufgenommen (siehe Kommentar 4).</p>	GÖG	17
<i>Krebsliga Schweiz</i>	<p>Der Scoping Bericht ist gut geschrieben und strukturiert und beschreibt ausführlich die Methoden für die Durchführung des HTA.</p>	<p>Vielen Dank für die positive Rückmeldung.</p>	GÖG	20
<i>Médecins Fribourg - Ärztinnen und Ärzte Freiburg</i>	<p>MFÄF approuve la méthodologie et n'a pas d'opposition concernant les conclusions.</p>	<p>Vielen Dank für die positive Rückmeldung.</p>	GÖG	21
	<p>- Zudem ist uns das genaue Ziel des HTA bisher unklar. Dem Scoping Bericht muss entnommen werden, dass es hauptsächlich auf «Desinvestment» abzielt. Diese vorgängige Zielsetzung verursacht einen gravierenden Bias. Dies steht im Gegensatz zu systematisch durchgeführten unparteiischen HTA Prozessen anderer ausländischer Institute (NICE etc.).</p>	<p>Siehe hierzu die Antwort zum Kommentar 8 und die hier vorgeschlagenen Änderungen. Eine Budgetauswirkung entsteht nur bei einer allfälligen Änderung des Erstattungsstatus. Derzeit werden die CDK4/6-Inhibitoren in der Schweiz in der im HTA untersuchten Indikation erstattet. Deswegen muss in der Budget-Impact-Analyse ein Szenario angenommen werden, in dem die CDK4/6-Inhibitoren möglicherweise „disinvested“ werden.</p>	GÖG, BAG	24
	<p>- Gleichermassen kann es nicht im Interesse des BAG, der OKP oder der Patienten sein, diese Innovationen im Brustkrebsbereich, auf welche seit Jahren dringend gewartet wurden und heutzutage den grössten klinischen Nutzen zeigen, auf Art. 71 KVV auszulagern (s. S. 22 des Scoping Berichts). Dies erscheint uns nicht nur aus administrativer und kosteneffizienter, sondern vor allem auch aus ethischer Sicht sehr fraglich.</p>	<p>Das HTA wird ergebnisoffen durchgeführt. Ethische Aspekte werden mitberücksichtigt. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht nötig.</p>	BAG	25

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Response	Nr.
	<ul style="list-style-type: none"> - Als zu klärendes legales Grundproblem stellt sich uns zudem die Frage, ob und wie im HTA die effektiven Preise der betroffenen Präparate mit vertraulichen Preismodellen berücksichtigt werden. Eine Aussage diesbezüglich fehlt im HTA Scoping Bericht. 	<p>Zum Umgang mit Preisen siehe die Antwort zum Kommentar 14. Eine Veröffentlichung von vertraulichen Preisen ist nicht geplant.</p>	GÖG, BAG	27
Die CDK4/6 Inhibitoren sind nicht alle gleich				
	<ul style="list-style-type: none"> - Der Scoping Report geht von der Annahme aus, dass alle CDK4/6 Inhibitoren per se gleich sind. Obgleich die klinischen Daten das Gegenteil beweisen: Nicht nur haben alle drei Moleküle unterschiedliche molekulare Eigenschaften (z.B. Bindungsaffinität, präklinische Resultate), sondern zeigen auch unterschiedliche Studiendaten, Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofile (signifikanter OS Vorteil von Ribociclib im Gegensatz zu Palbociclib, unterschiedliche Verabreichungsschemata, Medikament spezifische Häufigkeiten und Charakteristiken der unerwünschten Eigenschaften). 	<p>Die drei CDK4/6-Inhibitoren werden im HTA getrennt analysiert; sie stellen jeweils (in den verschiedenen Kombinationen mit ET) einen eigenen Knoten in der NMA und eine eigene Behandlungsoption in der CEA dar. Die unterschiedlichen Verträglichkeitsprofile werden (zusätzlich zur geplanten Analyse von Nebenwirkungen in der NMA) durch eine Aufbereitung entsprechender Daten aus relevanten nicht-randomisierten Studien berücksichtigt.</p>	GÖG	28
	<ul style="list-style-type: none"> - Ribociclib besitzt das umfassendste RCT Studienprogramm mit zweifachem signifikanten Überlebensvorteilnachweis in Phase III Studien (vs. 1x Abemaciclib vs. keine für 3 Palbociclib), wurde in einer selbstständigen prä- & perimenopausale Phase III Studie untersucht und ist als einziger CDK4/6 Inhibitor in der 1L in Kombination mit Fulvestrant zugelassen und vergütet. 	<p>Alle verfügbaren Studienergebnisse aus RCTs zu Ribociclib werden im HTA berücksichtigt und nach Möglichkeit in die durchgeführten Vergleiche miteinbezogen.</p>	GÖG	29
Komplexität sprengt den Rahmen				
	<ul style="list-style-type: none"> - Als Kern Problematik des geplanten HTA erachten wir die Tatsache, dass mit einem «klassenübergreifenden» HTA die Komplexität der Beurteilung derart steigt, dass schlussendlich keine validen Aussagen und Resultate generiert werden können (siehe Ausführungen unter PICO). 	<p>Siehe hierzu die Antwort zum Kommentar 3. Eine Netzwerkmetaanalyse unter Einschluss aller CDK-4/6-Inhibitoren war von Beginn an geplant. Vergleichbare Analysen dieser Art bzw. Komplexität existieren bereits ²⁻⁶.</p>	GÖG	30
	<ul style="list-style-type: none"> o Der Brustkrebsbereich und die Therapieschemata sind derart komplex, so dass jede Patientin je nach Vorgeschichte, Metastasierung etc. unterschiedlich behandelt wird. Dies wird Ihnen jeder klinische Experte bestätigen. Alleine der menopausale Zustand (prä-, peri- oder postmenopausal) der Patientinnen verlangt klinisch andere Therapieoptionen und Krankheitsverläufe. So gilt z.B. prämenopausaler Brustkrebs klinisch als aggressiver mit schlechteren Überlebenschancen. o Die Zulassungsstudien der CDK4/6 Inhibitoren weisen grosse Unterschiede bezüglich der eingeschlossenen Patientenpopulationen auf, was die Vergleichbarkeit der Studiendaten und -resultate stark limitiert. Als Beispiel können wir nennen: Ribociclib hat als einziger der CDK4/6 Inhibitoren eine eigenständige Studie in ausschliesslich prämenopausalen Frauen in der ersten Therapielinie durchgeführt. Währenddessen Abemaciclib und Palbociclib prämenopausale Patientinnen nur als kleine Teilpopulationen in postmenopausalen Studien untersuchten. 	<p>Die „Komplexität“, d.h. Erweiterung der betrachteten Interventionen, erhöht den Bearbeitungsaufwand. Die Validität von Aussagen und Resultaten hängt hpts. von den verfügbaren Primärdaten ab. Vergleiche zwischen den Studien werden nach Möglichkeit und unter Berücksichtigung der Transitivität durchgeführt; eventuell verbleibende Heterogenität wird im Bericht diskutiert werden.</p> <p>Studien, die ausschließlich auf prämenopausale Patientinnen fokussieren wurden zwischenzeitlich bereits aus der NMA ausgeschlossen, da die Vergleichbarkeit mit den anderen Studien nicht ausreichend gegeben ist. Die Studie MONALEESA-7 wird im HTA gesondert</p>	GÖG	31

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	o Diese Unterschiede widerspiegeln sich in unterschiedlichen Vergütungen, Limitationen und Swissmedic Zulassungen der einzelnen CDK4/6 Inhibitoren (siehe Ausführungen unter PICO).	diskutiert. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.		
	- Im Scoping Report wird vorgeschlagen, alle diese Unterschiede zu vernachlässigen und die CDK4/6 Inhibitoren trotz unterschiedlichsten Studien- und Patientenpopulationen gemeinsam in einen Topf zu werfen. Dies erscheint uns nicht nur medizinisch wissenschaftlich nicht sinnvoll, sondern erhöht die Komplexität derart, dass gezwungenermassen derart viele Annahmen getroffen werden müssen, was schlussendlich zu uninterpretierbaren Resultaten führt. Denn jede Analyse ist nur so gut, wie die einflussenden Daten.	Die drei CDK-4/6-Inhibitoren werden getrennt betrachtet und gehen als getrennte Interventionen in die NMA ein (siehe auch Kommentar 28). Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.	GÖG	32
Erweiterung auf Ribociclib und Abemaciclib				
	- Eine simple Ausweitung des HTA von Palbociclib auf Ribociclib und Abemaciclib ist unsachgemäss. Eine komplette Anpassung der Literaturrecherche und des Ausgangspunktes müssten durchgeführt werden. Denn im aktuellen Scoping Report werden aufgrund der Palbociclib bezogenen Literatursuche etliche Publikationen der anderen CDK4/6 Inhibitoren nicht berücksichtigt (siehe auch «Literatursuche»).	Die Literatursuche für die NMA behandelt alle Interventionen gleichwertig, daher muss sie nicht zusätzlich erweitert werden. Die Suche für Beobachtungsstudien wird angepasst. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.	GÖG	33
	- Falls tatsächlich Entscheide bezüglich «Desinvestment» oder Aussagen bezüglich Kosteneffizienz einzelner CDK4/6 Inhibitoren gemacht werden sollen, dann müssen diese zwingendermassen auf einwandfreie Fakten und nicht Annahmen beruhen. Wir zitieren S. 70 des Scoping Reports, in dem diese Unsicherheit (bereits alleine auf Palbociclib bezogen) erkannt, jedoch verharmlost wurde: <i>“Conclusion: Conducting an HTA is feasible, albeit with a considerable amount of uncertainty due to indirect evidence.”</i> Bitte beachten Sie, dass in dieser Aussage die Erweiterung des HTA auf alle CDK4/6 Inhibitoren noch nicht berücksichtigt worden ist.	Der Satz des Scopingbericht verweist auf die Unsicherheit, die jedenfalls damit einhergeht, dass nur indirekte Vergleiche mit Hilfe der Netzwerkmetaanalyse gezogen werden können. Diese war von Beginn an seitens des BAG geplant und schließt alle drei CDK-4/6-Inhibitoren ein. Sie kann durch das Aggregieren und statistische Zusammenführen der bestehenden Evidenz jedoch einen Wissenszuwachs bieten.	GÖG	34
	- Stattdessen würden wir vorschlagen, die Untersuchungsfrage auf eine spezifische Patientenpopulation und Medikament zu limitieren oder getrennte HTA Untersuchungen durchzuführen. Denn realistisch umfasst der Scoping Report viele komplexe Themen, für die ohne Weiteres selbstständige HTA Analysen durchgeführt werden könnten.	Es ist richtig, dass die PICO-Frage rein formal und aufgrund des Umfangs alternativ auch in getrennten HTA-Berichten untersucht werden könnte. Inhaltlich relevant sind (primär) die genaue und korrekte Definition der PICO-Fragestellung und der dazu passenden Methodik. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.	GÖG	35
Berücksichtigung aktuellster und relevanter Daten				
	- Laut Rechtsprechung des Bundesverwaltungsgericht ist das Ziel eines HTA auf einer wissenschaftlichen, unabhängigen und patientenorientierten Basis Informationen für gesundheitspolitische Entscheide aufzubereiten. Ein HTA-Bericht sollte auf dem aktuellsten Stand der Wissenschaft sein und Vor- und Nachteile einer medizinischen Technologie umfassend darstellen. Das ist beim geplanten Vorgehen in Frage gestellt, wenn beispielsweise OS Daten und weitere differenzierende Fakten zwischen den verschiedenen CDK4/6 Inhibitoren unberücksichtigt bleiben. In Bereichen mit hoher Forschungsaktivität wie Brustkrebs ist jegliche	Bezüglich Berücksichtigung Overall Survival (OS): Dies ist als kritischer Endpunkt im PICO enthalten und damit bei jedem der drei CDK-4/6-Inhibitoren in einem HTA zu berücksichtigen (anhand der vorhandenen Datenlage). Keine verfügbaren Daten aus RCTs zu den CDK4/6-Inhibitoren bleiben unberücksichtigt.	GÖG	36

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Respon der	Nr.
	Literaturrecherche spätestens innerhalb weniger Monaten veraltet. Als Beweis dafür ist die im vorliegenden Scoping Report durchgeführte Literatursuche (vom 14. Nov 2019 – 27. Januar 2020) bereits veraltet und hat entscheidende Publikationen (signifikanter OS Vorteil von Ribociclib in MONALEESA-3) übersehen.	Hinsichtlich Aktualität der Literaturrecherche: Zu Beginn der HTA-Phase steht ein Update der einzuschließenden Literatur, Slamon et al. 2019 ist damit im HTA enthalten. Die unter „fehlende Literatur“ weiter unten genannten Publikationen können zusätzlich manuell gescreent werden.		
	- Der Scoping Report erwägt in diesem Zusammenhang sich einzig auf die PFS / TTP Daten zu beruhen und Gesamtüberlebensdaten auszuschliessen. Gerade im Brustkrebs ist dieser Endpunkt jedoch von höchster klinischer Relevanz für die Patientinnen und muss unbedingt mitberücksichtigt werden. Einzig auf mangelnder Datenlage aus Sicht von Palbociclib dies auszuschliessen, erscheint uns als willkürlich und voreingenommen, denn gerade darin unterscheiden sich die einzelnen CDK4/6 Inhibitoren signifikant.	Dass Gesamtüberlebens-Daten ausgeschlossen werden sollen, ist nicht richtig (offenbar ein Missverständnis). OS wird als Endpunkt berücksichtigt. Siehe auch Antwort zu Kommentar 36. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.	GÖG	37
Fehlende Definitionen				
	- Die Definitionen der einzelnen Rubriken und Kriterien fehlen gänzlich im Scoping Report (z.B. Was sind «ethische» / «soziale» Studien? etc.). Ebenso auch inwiefern diese in der finalen Auswertung zur allfälligen Entscheidungsfindung beitragen werden.	Die Vorgehensweise und Darstellung in unterschiedliche HTA-Domains lehnt sich an gängigen methodischen Standards für HTA an, insbesondere jene von EUnetHTA (https://eunethta.eu/hta-core-model/). Im Abschnitt 7.1.2.1 wird klargestellt, dass das Studiendesign für die ethische und soziale Domäne nicht näher eingeschränkt wurde. Die zusammenfassenden Schlussfolgerungen des HTA basieren auf den Ergebnissen aus allen Domains. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.	GÖG	38
	- Es ist zudem unklar, ob die PICO's sich auf die Zulassungsstudien oder die Vergütungslage beziehen.	Die Indikationen in den PICO's wurden mit dem BAG und klinischen Experten abgestimmt und müssen bzw. können nicht im exakten Detail mit den Festlegungen in der Vergütung bzw. den Zulassungsstudien übereinstimmen. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.	GÖG	39
	- Analog werden im HTA Scoping Report nur teilweise und nicht abschliessende Angaben gemacht, wie und weshalb gewisse Studien ein und/oder ausgeschlossen werden. Dies führt unweigerlich zu grossen «Bias» und Unsicherheiten, welche zusammen mit dem hohen Grad an Komplexität durch die Vermischung aller Studienpopulationen, fehlenden Definitionen, mangelnder Zielführung und unklarer Prozessbeschreibung des HTAs uns sehr bedenklich erscheint. Zumal wie oben erwähnt, eine Unvoreingenommenheit für eine wissenschaftlich korrekt durchgeführte HTA Untersuchung zwingend notwendig ist.	Die Selektionskriterien werden in den Tabellen 4-6 des Berichts im Detail dargestellt. Für die ethische, soziale, organisatorische und juristische Domäne wurden alle Artikel eingeschlossen, von denen relevante Information zu den spezifischen Forschungsfragen in Abschnitt 6.1 des Berichtes zu erwarten war. Der Satz wurde umformuliert, um dies klarer zu machen. Ansonsten	GÖG	40

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
		siehe auch Antwort zu Kommentar 38. Wie auch in den Antworten zu den Kommentaren 4 und 5 dargelegt, erfolgt die Berichterstellung nach den Abläufen und Prozessen des BAG, die eine Scopingphase vorsehen, um über die Machbarkeit eines full HTA zu entscheiden. Im Rahmen des Scopingberichts werden die als Ausgangspunkt verwendete PICO-Fragestellung und die einzelnen vorgeschlagenen Forschungsfragen für die Bearbeitung in einem full HTA gegebenenfalls überarbeitet. Einzelne Ergänzungen im Scopingbericht wurden vorgenommen, um dies etwas klarer zu machen.		
	Fehlende technische Aspekte			
	<p>- Der Scoping Report macht keine Angaben bezüglich technischen Kernkomponenten eines HTAs (siehe auch «Analyse» unten) wie unter anderem:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Sensitivitätsanalyse der NMA o Umgang mit Heterogenität und inkonsistenter Datenlage o Referenztherapie und Vergleichsverfahren / -methoden zur Bestimmung der relativen Wirksamkeit, Verträglichkeit und Kosteneffizienz (ICER) o Beschrieb der untersuchten Kostenparameter 	Mögliche Vorgehensweisen für den HTA werden in den wichtigen Eckpunkten im Kapitel 10 vorgeschlagen. Die Methodik im Detail wird im HTA selbst (festgelegt) und beschrieben. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.	GÖG	41
<i>Pfizer</i>	Pfizer Switzerland (Pfizer) appreciates the opportunity to provide feedback to the Scoping Report. While the scope of the report has changed from Palbociclib (PAL) to all CDK4/6, the content of the report only discusses PAL. Therefore, in the following we will focus our feedback on the actual content of this report, and only sporadically address the planned - but not presented - "class review".	All sections of the report will be adapted in the HTA phase to cover all three CDK4/6 inhibitors equally. The NMA is not affected by the extended scope of the assessment. The economic analyses CEA and BIA will be adapted as indicated in the revised research questions (section 10 of scoping report). Please also see comments 4 and 5.	GÖG	42
	Pfizer considers the content of this Scoping Report as unbalanced and biased against PAL, with high potential to negatively impact the HTA outcome, which could result in inappropriate recommendations negatively impacting patient care in Switzerland. Instead of examining the feasibility of pursuing an HTA, the report already pre-concludes on future results and potential consequences. Although it is stated that "An analysis of the individual study outcomes is not the objective of the Scoping Report" (page 10) selected - almost exclusively negative - outcomes are assessed repeatedly. Especially on page 2 and 11, the Scoping Report summarizes (e.g. "studies have shown", "studies revealed", "different HTA reports have reported") individual study outcomes and draws premature conclusion from it (e.g. "unfavorable cost effectiveness ratio compared with other breast cancer treatments"). It seems that key HTA questions about PAL are answered even before the respective assessments are carried out.	On page 2 and 13 the policy question is summarized and described respectively. The policy question explains why a topic was selected for re-evaluation within the HTA-programme. The policy question for this specific topic describes that other studies and HTA reports reported limited clinical effects and an unfavourable cost effectiveness ratio for Palbociclib. It does not represent a conclusion of this report. The HTA-key questions will be analysed within the HTA-report. The wording of the policy question was adapted accordingly.	BAG	43

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>The influence of those hastily drawn conclusions on the HTA becomes evident when looking at the extension in the wording of the research question from “budget impact of PAL” to “budget impact of disinvesting in PAL” assessment. By adding this “detail”, the scoping report not only pre-concludes, that the result of the HTA will be unfavorable for PAL, but also translates the pre-concluded outcome into a consequence and decision: Disinvestment.</p> <p>An evidence-based HTA should be conducted before providing recommendations to decision-makers about potential next steps.</p>	<p>Please see answer to comment 8 on this. The wording was for technical reasons only and, in no way, it was planned to pre-conclude on results. The wording has been changed to avoid misunderstanding.</p>	GÖG	44
	<p>➤ For reasons mentioned above and to comply with its objective, Pfizer urges the authors to review and revise the Scoping Report, by removing all (pre-)judgmental statements and comments about PAL in general, and regarding outcomes specifically.</p>	<p>Please see answers to comments above. No further changes required.</p>	GÖG	45
	<p>The scope of the HTA has been extended from only assessing PAL to reviewing all CDK4/6 inhibitors. Since the Scoping Report has not been adjusted accordingly, it is unclear how the full HTA will be set up and on what basis results will be compared. Other HTA institutions (e.g. CADTH 2020, NICE 2020) already pointed out, that the clinical heterogeneity of CDK4/6 trials (especially in combination with Fulvestrant (FUL)) makes it difficult to compare these three agents and need to be done with caution. If a comparison is made, it must be based on comparable ground (e.g. trial inclusion criteria must be matched (# of prior endocrine therapy (ET) lines; Chemotherapy (CT), e.g. naïve, etc.)).</p>	<p>The revised research questions are listed in section 10 of the scoping report. Please also see answers to comments 4, 5 and 42.</p> <p>Transitivity of the studies included in the NMA will be assessed and only studies that are sufficiently similar will be compared. Remaining heterogeneity will be discussed in the report. Additionally, we will provide a comprehensive discussion of heterogeneity and transitivity of the included studies and results of the NMA.</p>	GÖG	46
	<p>➤ Please clarify why Abemaciclib (ABE) and Ribociclib (RIB) were moved from Comparator to Intervention. Which concerns were mentioned by the reviewers for these two CDK4/6 inhibitors?</p> <p>➤ Please comment on how the HTA plans to address the mentioned heterogeneity, knowing that it can have a considerable influence on possible conclusions (Higgings 2002)</p> <p>➤ We would like to highlight the importance of being consistent and of including ABE and RIB in the full HTA report regarding the title of the HTA, policy question and context, research questions, medical background, technology, PICO and HTA questions</p>	<p>Two independent clinical experts suggested that the mentioned concerns regarding palbociclib are valid for all three CDK4/6 inhibitors. They suggested to conduct a class review rather than focusing on PAL only. Comparators and interventions are interchangeable in a network meta-analysis.</p> <p>Regarding heterogeneity see answers to comments 31, 46, 52 and 67.</p> <p>ABE and RIB will be integrated in the full HTA (title, research questions etc.) accordingly.</p>	GÖG, BAG	47
santésuisse	<p>Im vorliegenden Scoping werden die relevanten Fragen adressiert. Es gibt genügend Studien, um die Wirkung von Palbociclib in Kombination mit anderen Wirkstoffen im Vergleich mit einer Behandlung ohne Palbociclib zu zeigen. Die entsprechenden Studienfragen werden mittels Meta-Analyse indirekt beantwortet. Sofern die Daten robust sind, ist eine entsprechende Beurteilung möglich. Die Frage kann erst beantwortet werden, wenn die Primärdaten vorliegen. Das entsprechende Vorgehen, insbesondere die Umsetzung der Meta-Analyse, sollte vertieft erläutert werden. Die Durchführung einer de Novo-Studie zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit der Behandlung unter Berücksichtigung der Verhältnisse in der Schweiz ist zielführend.</p>	<p>Vielen Dank für die positive Rückmeldung.</p> <p>Kapitel 10 skizziert die mögliche methodische Vorgehensweise im full HTA, die detaillierte Methodik erfolgt im HTA.</p>	GÖG	48

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Respon der	Nr.
Verein Ethik und Medizin Schweiz (VEMS)	Es geht aus dem Bericht nicht klar hervor, warum Palbociclib (bzw. letztlich die CDK4/6 Klasse)Gegenstand eines umfassenden HTA Berichts werden soll, auch sprechen gewisse Formulierungen für eine Voreingenommenheit.	Das Kapitel „Policy Question“ erklärt, dass Palbociclib als HTA-Thema ausgewählt wurde, weil in anderen HTA-Berichten und Studien Fragen bezüglich der Wirksamkeit, Wirtschaftlichkeit und Sicherheit von Palbociclib aufgeworfen wurden. Die Formulierung der Policy Question wurde dementsprechend angepasst..	BAG	49
	Des weiteren fehlen klare Beschreibungen für die statistischen Grundlagen, welche es gestatten sollen, ein Assessment durchzuführen. Insbesondere bei der Quantifizierung von QALY besteht keine fassbare Methodologie und kein einheitliches Konzept für die Schweiz. Die Methodologie wird, wenn überhaupt, nur sehr schwammig dargestellt und öffnet damit Tür und Tor für willkürliche Beurteilungen. Unklar bleibt auch, mit welchen Cutoffs für CEA gearbeitet wird und wie QALY in die Budget Impact Analyse einfließen. Vor diesem Hintergrund muss der ganze Bericht betreffend Methodik komplett überarbeitet werden und wird in der jetzigen Form abgelehnt.	Die mögliche methodische Vorgehensweise ist im Kapitel 10 (Outlook) beschrieben, die detaillierte Darlegung der statistischen Methoden erfolgt im HTA (s. auch oben). Zu QALYs (und Budget-Impact-Analyse (BIA)): QALYs werden im entscheidungsanalytischen Modell über die Lebenszeit berechnet, indem die Zeit in den Gesundheitsstadien der Patientinnen mit den entsprechenden Utilities gewichtet und dann über die Lebenszeit kumuliert wird. In der CEA werden die alternativen Behandlungen bezüglich ihres Health Outcomes (Lebensjahre, QALY) und ihrer Kosten inkrementell verglichen. Eventuell vorliegende dominierte Alternativen sind unabhängig vom Cutoff. Für nicht dominierte Alternativen liefert der inkrementelle Vergleich eine wichtige Entscheidungsgrundlage für die Auswahl (siehe hierzu auch die Antwort zum Kommentar 14) und damit auch für mögliche Szenarien, die in der BIA angeschaut werden. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.	GÖG	50
Comments on PICO				
curafutura	Auf S. 73 erfolgt eine weitere Adaptation der PICO-Fragen. Die entsprechenden zwei PICO-Tabellen entsprechen der Intention des Antragsstellers und beziehen die verfügbaren Alternativen ein. Damit sind alle drei CDK 4/6 in den Scope miteinbezogen und man kann mit Recht die Frage stellen, ob die drei wirklich vergleichbar sind. Insbesondere im Nebenwirkungsprofil muss dies bezweifelt werden (vgl. u.a. Marra/Gurgiliana 2019 (Quelle 33), S. 27). Idealerweise sollte die Intervention gemäss der bestehenden Limitation untersucht werden. Dennoch erachten wir die Ausweitung der Fragestellung gegenüber dem ursprünglichen Antrag aufgrund der vertieften Analyse als legitim. Es ist sicher auch richtig die Fragestellung nicht auf eine spezifische Therapielinie zu beschränken, da seit der Eingabe der Idee durch das BAG die Limitation im November 2019 auf die Erstlinientherapie ausgeweitet wurde.	Vielen Dank für die positiven Rückmeldungen. Die drei CDK-4/6-Inhibitoren werden getrennt betrachtet und gehen als getrennte Interventionen in die NMA, CEA und BIA ein. Siehe auch die Antwort zu den Kommentaren 28 und 42.	GÖG	51

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Respon der	Nr.
Eli Lilly (Suisse) SA	<p>Für die hier zu untersuchende Indikation kann nicht mit Kombinationen CDK4/6i + Fulv. oder NSAI oder dann mit CDK4/6i + EXE verglichen werden.</p> <p>Die Subgruppen der Studien aller drei CDK4/6i sind nicht vergleichbar.</p>	<p>Alle angeführten Therapien wurden in Absprache mit BAG und klinischen Experten als potenziell zu untersuchende „treatments of interest“ definiert. Die PICO's sind so zu verstehen, dass alle diese Vergleiche potenziell durchgeführt werden sollen, falls es Daten dazu gibt, unabhängig davon, ob die Therapien in der Schweiz für die jeweilige Indikation zugelassen/vergütet sind oder nicht. Es sind keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.</p> <p>Zu Subgruppen: Die Transitivität der Studien wird geprüft und nur Vergleiche zwischen ausreichend ähnlichen Studien werden in der NMA durchgeführt. Verbleibende Heterogenität wird diskutiert. Siehe auch die Antworten zu den Kommentaren 31 und 46.</p>	GÖG	52
	<p>Es wird kein Bezug auf das Ende der Therapie der anderen verfügbaren Therapien gemäss Guidelines (z.B. Everolimus) im PICO gemacht, obwohl diese Studien eingeschlossen wurden - spezieller Bezug auf die Kosten.</p>	<p>Die (Kosten-)effektivität von Everolimus oder anderen Therapien ist nicht Teil der hier gestellten Forschungsfrage (welche in Kapitel 10 für den HTA nochmal präzisiert wurde). Die Studien sind eingeschlossen, weil für die NMA alle Studien eingeschlossen wurden, die mindestens ein treatment of interest enthalten (im Fall der Everolimus-Studie z.B. EXE).</p>	GÖG	53
	<p>Das BAG schlägt vor weitere "comparators" für die cost-effectiveness-analysis (CEA) einzuschliessen, diese werden im PICO jedoch nicht erwähnt, stattdessen wird wieder auf die Guidelines verwiesen. Ebenfalls sehr verwirrend und ungenau.</p>	<p>Im Zuge der Erweiterung der Fragestellung (Inklusion von RIB und ABE als Intervention) wurde gemeinsam mit dem BAG festgelegt, den Fokus der CEA auf den Vergleich der drei CDK4/6-Inhibitoren untereinander und mit der jeweiligen ET Monotherapie zu legen. Siehe überarbeitete PICO's in Kapitel 10 (auf die nun auch in Kapitel 5 verwiesen wird) und überarbeitete research questions.</p>	GÖG	54
	<p>Für die NMA wird nicht auf die Machbarkeit der Analyse mit Bezug auf die proportional hazards sowie den methodischen Ansatz allgemein eingegangen - ein Schlüsselpunkt für den Vergleich!</p>	<p>Die Methodik für die NMA wird im HTA im Detail beschreiben. Die Hazard Ratios werden in Log Hazards transformiert. Im Anschluss wird die NMA auf Basis der Log-Hazards äquivalent zu konventionellen bayesianischen univariaten Metaanalysen durchgeführt.</p>	GÖG	55

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	Kein Bezug auf die noch nicht reifen OS Daten in der CEA, was einen grossen Einfluss auf den ICER haben wird!	Wenn im HTA vorläufige Daten aus Interimsanalysen verwendet werden müssen, wird dies als Limitation diskutiert.	GÖG	56
<i>Interpharma</i>	-			
<i>Krebsliga Schweiz</i>	<p>Kommentar zum Punkt 6.1.1. Ethical issues What are the ethical consequences of the choice of endpoints in the assessment as well as in the included clinical studies? Zu den ethischen Fragestellungen sollte nicht nur die Wahl der Endpunkte diskutiert werden, sondern auch die Priorisierung dieser Outcomes. Welche Outcome sind für einen Patienten relevant und wie gewichtet ein Patient die Outcomes? Nimmt ein Patient Nebenwirkungen in Kauf, wenn er dafür 2 Monate länger leben kann? Ist vielleicht die Schmerzlinderung wichtiger als ein (kurzer) Überlebensvorteil ?</p>	Vielen Dank für die wertvollen Hinweise zu ethischen und sozialen Aspekte. Die genannten Aspekte spielen in die Frage, welche ethischen Konsequenzen die Wahl der Endpunkte haben kann, bereits mit hinein. Wie in HTAs häufig, gibt es gleichzeitig eine Überschneidung zu den sozialen Aspekten (siehe nächster Kommentar).	GÖG	57
	<p>Kommentar zum Punkt 6.1.2. Social issues "What expectations and wishes do patients have with regard to PAL combination therapy (either with an AI or with FUL as indicated) and what do they expect to gain from it?" Diese Frage ist ungünstig formuliert. Eine Patientin hat im Allgemeinen eine Erwartung an eine Behandlung oder an eine Therapie. Aber sie kann als Laie keine spezifische Erwartung bezüglich einer spezifischen Therapie haben. Allerdings sollte die behandelnde Person der Patientin/dem Patienten die Vor- und Nachteile einer Behandlung im Vergleich zu einer anderen Behandlung oder keiner Behandlung schildern. Und somit kann man mit der Patientin/dem Patienten herausfinden, welche Aspekte in der Behandlung für sie/ihn wichtig sind und somit eine partizipative Entscheidungsfindung bei der Behandlungswahl erreichen.</p>	Wir geben Ihnen Recht, dass die Formulierung dieser aus der EUnetHTA-Ontologie übernommenen Frage in dieser stereotypen Formulierung etwas ungünstig wirkt. Die Frage wurde folgendermaßen umformuliert: "What expectations and wishes do patients have with regard to PAL combination therapy (either with an AI or with FUL as indicated) and possible alternative treatment options?".	GÖG	58
<i>Médecins Fribourg - Ärztinnen und Ärzte Freiburg</i>	-			
<i>Novartis</i>	<p>Die Komplexität des HR+ HER2- Brustkrebsbereichs wird nicht abgebildet Die therapeutischen Optionen, welche zur Behandlung des Brustkrebses zur Verfügung stehen, hängen von vielfältigen Faktoren ab:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dem Stadium der Erkrankung, - dem Rezeptorstatus der Tumorzellen, - den Eigenschaften der Therapieoptionen - dem Alter der Patientinnen bzw. ihrem menopausalen Zustand - eventuellen Vortherapien im adjuvanten oder fortgeschrittenen Setting und - dem Zeitpunkt des Rückfalls und der endokrinen Sensitivität 	<p>Vielen Dank für diese Detailinformationen und die differenzierte Darstellung.</p> <p>Wie schon weiter oben dargestellt, werden die CDK4/6 Inhibitoren getrennt untersucht, und jeder der Wirkstoffe wird als eigener Knoten in der NMA repräsentiert. Siehe auch Kommentare 28 und 42.</p>	GÖG	59

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>Bei endokrin sensitiven Patientinnen geht man davon aus, dass die Brustkrebszellen biologisch noch besonders sensitiv gegenüber einer endokrinen Blockade sind, da die Patientinnen eine solche Therapie entweder nie hatten (<i>de novo</i>) oder eine langanhaltende Wirkung auch nach Ende der adjuvanten Therapie hatten (später Rückfall). Bei endokrin resistenten Patientinnen ist eine endokrine Therapie (entweder eine adjuvante endokrine Therapie bei frühem Rückfall oder eine endokrine Therapie für fortgeschrittenen Brustkrebs) schon gescheitert, so dass biologisch zu einem gewissen Ausmass eine Resistenz der Brustkrebszellen gegenüber der endokrinen Blockade vorliegt.</p> <p>In den vorgeschlagenen PICO's wird diese Komplexität des Brustkrebsbereichs vernachlässigt. Mit dem "simplifizierten" Ansatz einerseits alle CDK4/6 Inhibitoren und andererseits die unterschiedlichen Patientenpopulationen bezüglich menopausalen Zustand (prä-, peri-, postmenopausalen), Zeitpunkt des Rückfalls nach einer adjuvanten Therapie (früher vs. später Rückfall), <i>de novo</i> Erkrankung und Kombinationspartner (Fulvestrant oder Aromatasehemmer) zusammenzunehmen, entspricht nicht der klinischen Realität und verunmöglicht schlichtweg eine wissenschaftlich basierte Untersuchung, geschweige denn final sachgerechte Aussagen machen zu können.</p> <p>Der einzige Faktor, der berücksichtigt wurde, ist die «endokrine Sensitivität» der Patienten: mit der Aufspaltung in PICO 1 für endokrin sensitive «1L» Patientinnen und in PICO 2 für endokrin resistente «2L / progrediente» Patientinnen. Um der klinischen Realität gerecht zu werden und eine nützliche Aussage machen zu können, müssten jedoch jede der oben genannten Untergruppen einer separaten PICO zugewiesen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prä & perimenopausal vs. postmenopausal, - früher vs. später Rückfall vs. <i>de novo Patienten</i> und - Aromatasehemmer vs. Fulvestrant als Kombinationspartner. <p>Wissenschaftlich und medizinisch wäre es ohne Weiteres gerechtfertigt bezüglich jeder oberen Untergruppen eine separaten HTA Analyse mit explizierter Forschungsfrage zu definieren.</p>	<p>Bezüglich der angeführten zusätzlich notwendigen Differenzierungen bei der Patientenpopulation:</p> <ul style="list-style-type: none"> - prä & perimenopausal vs. postmenopausal: Es ist grundsätzlich nicht geplant, Ergebnisse aus Studien mit bezüglich Menopausenstatus gemischten Populationen getrennt zu untersuchen. - früher vs. später Rückfall vs. <i>de novo Patienten</i>: Der Zeitpunkt des Rückfalls ist insofern berücksichtigt, als er bei der Einteilung in „endokrine Sensitivität“ und „endokrine Resistenz“ eine Rolle spielt. Darüber hinaus wird er nicht berücksichtigt und ist auch in den verschiedenen Studien nicht einheitlich berichtet. - Aromatasehemmer vs. Fulvestrant als Kombinationspartner: Die Kombinationspartner AI und FUL werden generell getrennt untersucht. In der CEA sollen in zwei parallelen Modellierungen die CDK4/6-Inhibitoren in der Kombination mit entweder AI oder FUL untereinander und mit der jeweiligen ET Monotherapie verglichen werden. 		
	<p>Ribociclib Patientenpopulationen nicht korrekt abgebildet</p> <p>Ribociclib wurde in folgenden Patientenpopulationen untersucht, basierend auf welche die entsprechende Zulassung und Vergütung von Ribociclib in der Schweiz umgesetzt wurde:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Endokrin sensitive prä- / peri- und postmenopausale Patientinnen, Ribociclib in Kombination mit Aromatase Hemmer (MONALEESA-2 & MONALEESA-7) - Endokrin resistente prä-/perimenopausale Patientinnen, Ribociclib in Kombination mit Aromatase Hemmer (MONALEESA-7) - Endokrin sensitive postmenopausale Patientinnen, Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant (MONALEESA-3) 	<p>Die hier angeführten RCTs werden im HTA berücksichtigt.</p>	GÖG	60

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>- Endokrin resistente postmenopausale Patientinnen, Ribociclib in Kombination mit Fulvestrant (MONALEESA-3)</p> <p>Zusätzlich wird Ribociclib zurzeit mit über 3'000 Patientinnen in riesigen Realworld Phase IIIb internationalen Studien COMPLEEMENT-1 (CLEE011A2404, NCT02941926) und der deutschen RIBECCA (CLEE011XDE01, NCT03096847) untersucht. Die untersuchten Studiendaten von Abemaciclib und Palbociclib sind demnach eindeutig nicht mit Ribociclib identisch, was sich auch in dessen Zulassungen und Vergütungen widerspiegeln.</p> <p>In diesem Zusammenhang ist uns unklar, ob die PICO's sich auf die Zulassungsstudien oder die Vergütungslage beziehen. Eine Definition fehlt im Scoping Report.</p> <p>Durch die oben beschriebene Vermischung werden jedenfalls folgende spezifisch für Ribociclib wichtigen Eigenschaften unterschlagen:</p> <p><u>PICO 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ribociclib ist als einziger CDK4/6 Inhibitor in endokrin sensitiven postmenopausalen Patienten als Erstlinientherapie in Kombination mit Fulvestrant zugelassen und vergütet. - Ribociclib wird ebenso auch in prä- & perimenopausalen Patientinnen mit einem «frühem Rückfall» eingesetzt, welche jedoch aufgrund der «PICO» Fragestellung fälschlicherweise ausgeschlossen wird. - Abemaciclib und Palbociclib sind nicht in der ersten Linie in Kombination mit Fulvestrant vergütet und zugelassen. Diese werden hier fälschlicherweise aufgeführt. - Fulvestrant Monotherapie ist nicht in endokrin sensitiven Patientinnen («1L») vergütet in der Schweiz, weshalb die Berücksichtigung in PICO1 hinterfragt werden könnte. <p><u>PICO 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Ribociclib ist nur für postmenopausale (und nicht prä- & perimenopausalen) Patientinnen in Kombination mit Fulvestrant vergütet und zugelassen. Im Gegensatz zu Palbociclib. <p>Die oben genannten Beispiele unterstreichen die Problematik einer simplen Vermischung aller Patientenpopulationen, wodurch die einzelnen zugelassenen und vergüteten Indikationen der 7 Therapieoptionen falsch abgebildet werden. Deshalb fordern wir, dass einzelne Patientenpopulationen und die drei CDK4/6 Inhibitoren in unabhängigen HTAs untersucht werden.</p>	<p>Nicht-randomisierte Studien sollen im HTA zur Bewertung der Verträglichkeitsprofile herangezogen werden, nicht aber zur Bewertung der Wirksamkeit, da hier auf Ergebnisse aus den RCTs (höchstes Evidenzlevel) zurückgegriffen wird.</p> <p>Die PICO's wurden mit dem BAG und einem klinischen Experten abgestimmt und diskutiert. Generell müssen in einem HTA die PICO's nicht zwangsläufig exakt mit den Festlegungen in der Vergütung bzw. den Zulassungsstudien übereinstimmen.</p> <p>Der Zeitpunkt des Rückfalls ist insofern berücksichtigt, als er bei der Einteilung in „endokrine Sensitivität“ und „endokrine Resistenz“ eine Rolle spielt.</p> <p>Die zentralen Fragestellungen des HTA sind in den überarbeiteten PICO's im Kapitel 10 klarer dargestellt. Es sollen die drei CDK4/6-Inhibitoren in den Kombinationen und Populationen verglichen werden, in denen sie gleichermaßen vergütet werden: Kombination mit AI bei endokrin sensitiven Patientinnen, Kombination mit FUL bei endokrin resistenten Patientinnen. In der NMA soll allerdings potenziell (bei Vorhandensein der notwendigen Primärdaten) eine Reihe an weiteren Vergleichen durchgeführt werden, um ein Netzwerk zu erstellen, das die indirekten Vergleiche zwischen den CDK4/6-Inhibitoren ermöglicht. Bitte beachten Sie hierzu die Fußnote zu den revised research questions 1-4 in Kapitel 10.</p> <p>Zu bedenken ist auch, dass eine Aufspaltung der Metaanalysen in viele einzelne Patientengruppen zu einer Vergrößerung des statistischen Fehlers führt, siehe auch in den Antworten zu den Kommentaren 59 und 67.</p>		
	<p>Im «O» der PICO's stellt sich die Frage, welche Preise (SL- Listenpreis vs. vertraulicher Nettopreis) berücksichtigt werden.</p>	<p>Siehe hierzu auch die Antwort zum Kommentar 14: Nach Absprache mit dem BAG wird vorgeschlagen, die publizierten Preise der Spezialitätenliste heranzuziehen und entsprechende Sensitivitätsanalysen durchzuführen.</p>	GÖG	61

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	Ebenso ist hier herauszustreichen, dass OS als «kritischer Endpunkt» erachtet wird, gleichzeitig wird im hinteren Teil des Scoping Reports erwägt, den Endpunkt OS allenfalls aufgrund ungleicher Datenlage auszuschliessen.	Vielen Dank für den Hinweis. Auf Seite 71 wird darauf verwiesen, dass für den Endpunkt OS möglicherweise nicht genügend Primärdaten für ein vollständiges Netzwerk zur Verfügung stehen. Keinesfalls soll dieser Endpunkt ausgeschlossen werden. Eine Fußnote wurde im entsprechenden Absatz zusätzlich angefügt.	GÖG	62
	<p>Bezüglich der Forschungsfragen haben wir folgende Bedenken / Fragen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 1 bis 4: Wie oben erwähnt, wird hier fälschlicherweise von einer gemischten Patientenpopulation ausgegangen. Die Forschungsfragen müssten konkretisiert werden. 	Eine Aufspaltung der Metaanalysen in viele einzelne Patientengruppen führt zu einer Vergrößerung des statistischen Fehlers, siehe auch Antworten zu den Kommentaren 59 und 67. Generell wird die Transitivität zwischen den Studien geprüft. Verbleibende Heterogenität zwischen den Studien wird im Bericht diskutiert bzw. mittels Sensitivitätsanalysen untersucht.	GÖG	63
	<ul style="list-style-type: none"> - 3 und 4: Wie wird «sicher» / «verträglich» definiert? Unseres Erachtens sollten auch Lebensqualitätsdaten und nicht nur unerwünschte Ereignisse mitberücksichtigt werden. 	Vielen Dank für den Hinweis. „Safety“ wird über die Endpunkte „Treatment-related AEs“ und „Treatment discontinuation due to AEs“ (vgl. PICO) berücksichtigt. Der Endpunkt Lebensqualität ist im PICO ebenfalls enthalten und wird berücksichtigt.	GÖG	64
	<ul style="list-style-type: none"> - 5-7: Welcher Preis wird effektiv für die Berechnungen verwendet? Wie werden die einzelnen Kostenparameter herbeigezogen und definiert? Im Scoping Report werden keine Angaben gemacht, welche exakten Kosten untersucht & berücksichtigt werden, wie z.B. eingesparte Kosten aufgrund von Progressionsverzögerungen, Kosten nach Progression, Therapiekosten etc. – um nur einige zu nennen. 	Bezüglich Arzneimittelpreise siehe bitte die Antworten zu den Kommentaren 14 und 61. Grundsätzlich sollen, wie auf Seite 75 dargelegt, die direkten Kosten (soweit verfügbar) aus der Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung einbezogen werden. Die detaillierte Darstellung der einzelnen einbezogenen Kostenparameter erfolgt im HTA.	GÖG	65
	<ul style="list-style-type: none"> - 8 und 9: Wie werden diese einzelnen Bereiche definiert? Was beinhaltet was? Welche Kriterien sind relevant für die Berücksichtigung im HTA? Dazu wird im Scoping Report keine Angaben gemacht. <p>Nach der Erweiterung mit Ribociclib und Abemaciclib wurden die PICO und Forschungsfragen auf S. 73ff einzig mit «ABE» & «RIBO» ergänzt. Somit bleiben die oberen Bedenken bestehen.</p>	Siehe hierzu bitte die Antwort zum Kommentar 38.	GÖG	66
	<p>Grosse Limitierung von NMA bei inkonsistenten Daten</p> <p>Zudem wird darauf hingewiesen, dass aufgrund von fehlenden direkten Vergleichsstudien Frage 1-4 durch Netzwerk Meta Analysen (NMA) ermittelt werden sollen. Hier kommt erneut die medizinisch bzw. klinisch unzulässige Vermischung zwischen Studienpopulation stark zum Tragen. Speziell in der PICO2 sind die Studienpopulationen der drei CDK4/6 Inhibitoren sehr</p>	Die grundsätzliche Frage bei NMAs lautet: Sind die Populationen sich ausreichend ähnlich und die Treatments auch miteinander vertauschbar? Wenn ja: Dann ist eine NMA gerechtfertigt.	GÖG	67

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	unterschiedlich (1L & 2L, prä- & postmenopausal gemischt etc.). Diese Unterschiede können in NMA nicht wirklich ausgemerzt werden. Stattdessen müssten einzelne «Match adjusted indirect comparison», sogenannte MAIC durchgeführt werden (siehe auch unten unter «Analyse»). Jedoch auch diese Vergleichsanalysen beruhen natürlich auf grundlegende Annahmen, weshalb einzelne Populationen nicht ohne Weiteres verglichen werden können.	In der Scoping Phase wurde intensiv geprüft, ob ein Vergleich gerechtfertigt ist und welche NMAs durchführbar sind. Darüber hinaus gibt es auch schon NMAs zu dem Thema (siehe auch Antwort zum Kommentar 30). MAIC erfordern Individualdaten auf Patientenebene (liegen derzeit nicht vor).		
Pfizer	<p>Policy question and context (Page 11) Pfizer would like to provide context to the “policy question” and comment on some specific claims, made in this section.</p> <p>It is correct that Swissmedic granted approval to PAL in both combinations + FUL and + Aromatase inhibitor (AI) in 2017 (FUL: January 31st; AI: October 16th). The Marketing Authorization was granted separately, and in case of the combination with AI, in the fast track procedure. Reimbursement in combination with FUL was granted on March 1st, 2017. Reimbursement in combination with AI was granted on November 1st, 2019 - with a confidential pricing model applying to both combinations, and all treatment lines.</p>	The comments have been acknowledged. No changes required.	BAG	68
	According to this section and the PICO, it seems, that PAL and the other CDK4/6 inhibitors shall only be compared to each other or to endocrine monotherapy. Everolimus (EVE) + Exemestane (EXE), although approved and reimbursed in Switzerland for the treatment of HR+/HER2- MBC after progression on ET, is not considered. In case CDK4/6 inhibitors would be disinvested in Switzerland, a selected number of patients (e.g. endocrine resistant patients) are likely to be treated with EVE + EXE.	Clinical experts advised against including EVE + EXE as comparator because this treatment is not commonly prescribed in Switzerland due to more severe side effects. The HTA will only cover the most clinically relevant comparators to palbociclib. No changes required.	BAG	69
	➤ Pfizer believes, that for an informed decision, all available treatment options need to be considered. We suggest, that EVE + EXE shall be included as comparator. If EVE + EXE will not be included, we would like to understand why.	Please see answer above.	BAG	70
	<p>In addition to the above, Pfizer respectfully disagrees with following claims made in the Policy question & context section, and would like to provide (additional) evidence-based context to them:</p> <p>a) PAL + FUL has so far not shown an effect on the overall survival (OS). b) There is conflicting data concerning the role of PAL in improving Quality of Life (QoL). c) PAL leads to increased incidence of hematological adverse events. d) PAL has unfavorable cost effectiveness in combination with LET or FUL when compared with LET or FUL monotherapy.</p>	Please see answers below.		
	<p>a) “PAL + FUL has so far not shown an effect on OS”</p> <p>The statement is incorrect. PAL + FUL has shown an effect on OS. In PALOMA 3, PAL + FUL could show clinically relevant positive effects on OS. The median OS was 34.9 months in PAL + FUL and 28.0 months in the placebo (PBO) + FUL arm (hazard ratio (HR) for death, 0.81, p = 0.09) with an absolute difference of 6.9 months. Turner and colleagues</p>	Has been rephrased to: “has no statistically significant effect”.	BAG	71

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.																																
	<p>(2018) conclude "treatment with PAL + FUL resulted in longer overall survival than treatment with Placebo + FUL." (Serra 2019).</p> <p>OS – a CDK4/6 class effect</p> <p>The fact that the PALOMA 3 (PAL+FUL) study did not show a significant prolongation of the OS in the entire study group, whereas this was the case in the MONALEESA 3 (RIB + FUL) and MONARCH 2 (ABE + FUL) trials, was discussed in several publications.</p> <p>Firstly, it should be clarified that the PALOMA 3, MONALEESA 3 and MONARCH 2 trials are not directly comparable, as they show substantial differences.</p> <p>The most important difference, which is also recognized by clinical experts (Loibl 2019) and HTA institutes (NICE 2020) as the main reason for the divergence of OS results, is the fact that in the PALOMA 3 trial significantly more patients were pretreated as compared to the MONALEESA 3 and MONARCH 2 trials:</p> <table border="1" data-bbox="241 611 1178 932"> <thead> <tr> <th></th> <th>PALOMA 3 (n=521)</th> <th>MONARCH 2 (n=668)</th> <th>MONALEESA 3 (n=667)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Endocrine naive («De novo» included?)</td> <td>No, min. 1 ET in adjuvant or mBC</td> <td>No, min. 1 ET in adjuvant or mBC</td> <td>Yes (20% De novo)</td> </tr> <tr> <td colspan="4">Treatment in the metastatic setting (CDK4/6+ FUL arm)</td> </tr> <tr> <td>Chemotherapy</td> <td>30.8%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>≥ 3 ET</td> <td>11.8%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>2 ET</td> <td>25.9%</td> <td>0%</td> <td>0%</td> </tr> <tr> <td>1 ET</td> <td>38.0%</td> <td>38.3%*</td> <td>48.8%</td> </tr> <tr> <td>0 ET</td> <td>24.2%</td> <td>59.0%*</td> <td>49.2%, of which 20% «De novo»</td> </tr> </tbody> </table> <p>- 1/3 of the patients in PALOMA 3 received chemotherapy in the Locally Advanced or Metastatic Breast Cancer (LA/MBC) setting and 38% of the patients received 2 or more endocrine therapy lines.</p> <p>- In contrast, patients in MONALEESA 3 and MONARCH 2 were pretreated with max. 1 or 0 ET and had no CT in the LA/MBC setting.</p> <p>It is well-known that with increasing pretreatment and disease progression, drug response decreases. Among other reasons, advanced breast cancer is more difficult to treat because the cancer mutations process continues and its heterogeneity increases (Loibl 2019). It is widely acknowledged that CDK 4/6 inhibitors have similar efficacy, and it has been stated, that, had the population in PALOMA-3 been similar to the trial populations for ABE and RIB, a larger benefit with PAL + FUL would probably have been seen (NICE 2020). The following publications also come to this conclusion:</p> <p>- An analysis of the PALOMA 3, MONALEESA 3 and MONARCH 2 trials using Matching Adjusted Indirect Comparison (MAIC) - a recognized statistical method, matching Patient level data with</p>		PALOMA 3 (n=521)	MONARCH 2 (n=668)	MONALEESA 3 (n=667)	Endocrine naive («De novo» included?)	No, min. 1 ET in adjuvant or mBC	No, min. 1 ET in adjuvant or mBC	Yes (20% De novo)	Treatment in the metastatic setting (CDK4/6+ FUL arm)				Chemotherapy	30.8%	0%	0%	≥ 3 ET	11.8%	0%	0%	2 ET	25.9%	0%	0%	1 ET	38.0%	38.3%*	48.8%	0 ET	24.2%	59.0%*	49.2%, of which 20% «De novo»	<p>The NMA will exclusively incorporate actual study data. Differences in the primary study data will be discussed. In the CEA, the applied OS values might be varied in a sensitivity analysis.</p>		
	PALOMA 3 (n=521)	MONARCH 2 (n=668)	MONALEESA 3 (n=667)																																	
Endocrine naive («De novo» included?)	No, min. 1 ET in adjuvant or mBC	No, min. 1 ET in adjuvant or mBC	Yes (20% De novo)																																	
Treatment in the metastatic setting (CDK4/6+ FUL arm)																																				
Chemotherapy	30.8%	0%	0%																																	
≥ 3 ET	11.8%	0%	0%																																	
2 ET	25.9%	0%	0%																																	
1 ET	38.0%	38.3%*	48.8%																																	
0 ET	24.2%	59.0%*	49.2%, of which 20% «De novo»																																	

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>trial patient inclusion criteria and adjusted for treatment effect modifiers - showed a comparable OS from PAL + FUL vs. ABE + FUL vs. RIB + FUL (Rugo 2020 MAIC Poster).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Additionally, a meta-analysis recently published by Schettini et al. (2020) showed that CDK4/6 + ET combinations compared to ET alone improve OS independent of age, menopausal status, endocrine sensitiveness and visceral involvement, and should, therefore, be preferred as upfront therapy instead of endocrine monotherapy. - Another meta-analysis by Ramos-Esquivel and colleagues (2018) found that the combination of CDK 4/6 inhibitors (either PAL, PAL, or RIB) and FUL significantly improved PFS and OS in comparison with FUL alone in patients previously treated with ET. <p>➤ In light of the above, Pfizer kindly requests to remove following statement made in the scoping report “in contrast to RIB and ABE, PAL has not yet demonstrated a prolongation of OS” as well as the “has so far not shown an effect on OS”.</p>	<p>The statement “in contrast to RIB and ABE, PAL has not yet demonstrated a prolongation of OS” in the executive summary has been rephrased. The statement “has so far not shown an effect on OS” in the policy question has been rephrased to “PAL + FUL has so far not shown a statistically significant effect on OS”.</p>		
	<p>b) “There is conflicting data concerning the role of PAL in improving QoL”</p> <p>The report does not mention why QoL data are perceived as conflicting. Due to the importance of this aspect, Pfizer would like to provide some additional context.</p> <p>Important objectives in treating HR+/HER2- LA/MBC patients are to delay disease progression, improve or maintain QoL, and effectively manage symptoms. (NCCN 4.2020, NICE 2020)</p> <p>As summarized in the ESMO guidelines (ESMO 2018), the addition of a CDK 4/6 inhibitor to an AI results in maintenance of the QoL compared to AI monotherapy. The addition of a CDK 4/6 inhibitor to FUL, led to a significant improvement in terms of QoL.</p> <p>When introducing new therapies with increased efficacy (as demonstrated for PAL) it is crucial to ensure that there is no significant QoL deterioration compared to the current standard of care. Furthermore, the perception of QoL differs in the different treatment lines for advanced breast cancer. Therefore, we review QoL separately for first or second line (1L or 2L):</p> <ul style="list-style-type: none"> - ET in 1L is generally very well-tolerated and therefore associated with elevated Patient-reported outcomes (PRO). In fact, in PALOMA 2, at baseline, patients in both treatment arms had scores equal to healthy individuals. Time to deterioration (TTD) analyses showed a positive trend in favor of PAL+AI. Important to note, is that TTD by progression status demonstrated a significantly greater TTD in QoL in patients who had not progressed compared to those who did. (HR 0.53 p<0.001 combined). Consequently, it can be considered a good result if a new therapy 	<p>The policy question summarizes results from studies and HTA reports to explain why palbociclib was chosen as a topic for re-evaluation within the HTA-programme. The term “conflicting data” refers to the fact that (as referenced within the scoping report) some studies have shown an improvement of QoL with PAL while others have not. In the HTA report, a more detailed assessment of all the available studies will be performed. The wording of the policy question was adapted accordingly.</p>	BAG	72

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>in 1L shows no deterioration or even - as PALOMA 2 indicates in some outcomes - an improvement over the standard of care. In PALOMA 2, QoL was maintained at a high level and was clinically meaningful. In addition, the analysis for PAL + AI showed, that in patients with neutropenia – being the main treatment-related adverse event associated with CDK4/6 therapy – there was no detrimental effect on patients' QoL observed (Rugo 2018).</p> <p>- In 2L, patients treated with ET monotherapy show deterioration of QoL. In contrast, patients treated with PAL + FUL showed significantly higher PROs and delayed deterioration in global QoL compared to FUL alone (Harbeck 2016).</p> <p>These findings have been confirmed by several peer-reviewed publications:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Serra 2019: This review concludes, that “tolerability profile of PAL was manageable, with neutropenia occurring most commonly, without detrimental impact on QoL”. - Richardson 2020: The recently published abstract, analyzes the effect of neutropenia on patient-reported functioning and QoL among PAL participants of the MADELINE study. It showed that “patients with neutropenia did not experience decrease QoL compared to patients without neutropenia nor did patients as a whole experience numerically, or clinically meaningful decrease in QoL throughout the follow-up period. Daily PROs collected suggest a low level of pain/fatigue that did not change substantially over time. - Stearns 2018: In this expanded-access study, patients in Canada received access to PAL + AI before marketing authorization was granted. PRO results were similar to those of the PALOMA 2 trial. General health status was maintained over the first 6 treatment cycles in most cases. - Darden 2019: This observational study evaluated the treatment satisfaction of patients with LA/MBC receiving PAL + AI or PAL + FUL. 92.2% of patients reported that the side effects of PAL were “exactly as,” “much better,” or “somewhat better” than expected. In addition, almost all patients (96.4%) enrolled met or exceeded their expectations regarding the treatment. <p>➤ Referenced analyses (Rugo 2018, Harbeck 2016), international guidelines (ESMO 2018) as well as above listed recent publications have shown consistent QoL results regarding PAL in different treatment lines. Please consider revisiting the word “conflicting” in this context or – otherwise please clarify what “conflicting” data were observed.</p>			
	<p>c) PAL leads to increased incidence of hematological adverse events</p> <p>This statement is <u>provided without relevant background information.</u></p> <p>Hematological adverse events in PAL – as referred to in the Scoping Report – consist mainly of “uncomplicated neutropenia” (ASCO 2016), which is not necessarily associated with symptoms (NICE 2020, Danish Medicines Council 2020). In fact, as shown in the abstract by Richardson (2020 - see summary in previous section b)) neutropenia does not impact QoL of patients. It is</p>	<p>Clinical experts are consulted regarding the necessary treatments for certain side effects. The costs for treatment of side effects will be correctly reflected in the HTA report. No changes required.</p>	BAG	73

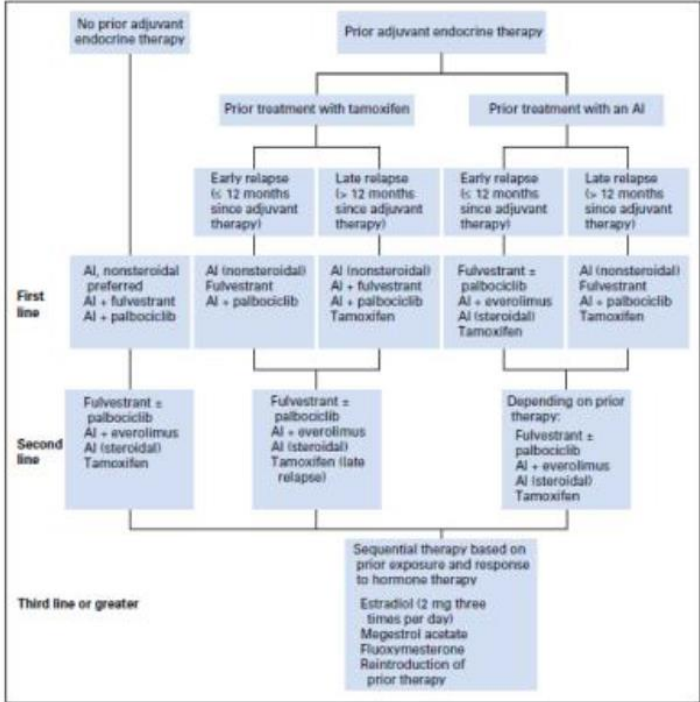
Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>important to note that CDK4/6 inhibitor-induced neutropenia is generally less severe than e.g. chemotherapy-induced neutropenia (CIN) (Thill 2018).</p> <p>CIN is the most common toxicity caused by the administration of anticancer drugs. This side effect is associated with life-threatening infections and may alter the chemotherapy schedule, thus impacting early and long-term outcomes. Neutropenic cancer patients may develop febrile neutropenia and CIN-related severe medical complications. Patients with higher risk of severe complications should be hospitalized and should receive intravenous antibiotic therapy (Fontanella 2014).</p> <p>In contrast, the incidence of febrile neutropenia was relatively low in CDK4/6 trials (PAL, 1.8%; RIB, 1%; ABE, < 1%), suggesting CDK4/6 inhibitor-induced neutropenia rarely leads to infection (Thill 2018). As stated in international guidelines, CDK4/6 inhibitor-induced neutropenia, is qualified as uncomplicated and is not associated with a clinically meaningful risk of infections, or with febrile neutropenia (ESMO 2018, Ramos- Esquivel 2018).</p> <p>Finally, the CDK4/6 induced neutropenia is rapidly reversible by means of treatment interruption or dose reduction. (ESMO 2018, Fachinformation). Thus, costs associated with CDK4/6 inhibitor-induced neutropenia are limited to monitoring costs for regular complete blood count (CBC) test – which is routinely done in clinical practice – therefore does not cause any additional financial burden.</p> <p>In PALOMA-2 and PALOMA-3, only 1.1% and 0.6% of patients permanently discontinued IBRANCE + ET because of neutropenia (PAL Patient Info).</p> <p>> Please ensure that costs for treatment of side effects are correctly reflected in the HTA.</p>			
	<p>d) “PAL has unfavorable cost effectiveness ratio compared with other breast cancer treatment” / “PAL has an unfavorable cost effectiveness in combination with LET or FUL when compared with LET or FUL monotherapy”</p> <p>There is no evidence for these statements.</p> <p>Pfizer would like to point out, that a statement about “cost effectiveness in Switzerland” cannot be made, since:</p> <p>(1) Cost effectiveness criteria are not defined in Switzerland, and</p> <p>(2) Outcomes / conclusions from other cost effectiveness assessments, especially when they were done in other countries, cannot be taken as evidence.</p> <p>Two of the three referenced cost effectiveness assessments (page 11) are unrelated to Switzerland:</p> <ul style="list-style-type: none"> o Mamiya 2017: This cost effectiveness is based on an US price from 2017. No conclusion can be drawn to the Swiss situation. o Sweegers 2017: The publication is in Dutch (a non-included language). The price used in the assessment, is the “pre-negotiation” price, before reimbursement. The assumed EUR 3’600 per 		BAG	74

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>pack (> CHF 4'000) is significantly higher than today's confidential net price in Switzerland. No conclusion can be drawn to the Swiss situation.</p> <p>Further, a comparison to other breast cancer treatments is made, without providing evidence and related publications.</p> <p>➤ As such, we respectfully request that any conclusions regarding cost effectiveness should be removed from the scoping report and that the evidence leading to the conclusion "compared with other breast cancer treatment" shall be provided</p> <p>➤ Please comment, how - in absence of cost effectiveness criteria - the HTA will conclude about cost effectiveness of the assessed technologies?</p> <p>It is Pfizer's understanding that the cost effectiveness assessment of planned HTA shall be based on the "existing Swiss model" from the Matter-Walstra (2016) publication. We therefore want to address some limitations observed in this publication:</p> <ul style="list-style-type: none"> - The study only assessed one of the two combinations. The assessed indication is PAL + AI (1L), and input parameters were based on efficacy data from PALOMA 1 (Phase II) and not from PALOMA 2 (Phase III). - The initial analysis in 2016 was based on US price, since PAL was not approved by Swissmedic at that time (thus no Swiss price). - After Swiss reimbursement was granted in 2L (PAL + FUL) in 2017, the analysis for PAL + AI (1L) was updated based on the Swiss 2L price. This price was based on a TCC with Everolimus + Exemestane (other 2L treatment). On the basis of the 2L price no statement about cost effectiveness in 1L can be made. - "Surveillance and treatment for grade 3-5 neutropenia" costs have been highly overestimated (unit costs CHF 1'000). <p>According to label (Fachinformation) and international guidelines neutropenia is managed by dose reduction or dose interruption. No additional intervention is required, hence "unit costs" of CHF 1'000 is not appropriate (see earlier comment on hematological adverse events).</p> <ul style="list-style-type: none"> - The budget impact analysis (BIA) in this assessment, assumed a 1L Market Share of 70%. There are no data available for Switzerland, however, data from Germany shows 1L share for PAL of 30% and a total MS of all CDK4/6 inhibitors of 40%, indicating that the MS is highly overestimated. - Confidential net prices have been implemented as of 1st of November 2019 (in both combinations and in all lines) - significantly changing the basic assumptions made in this assessment. - The assessment is based on a Markov model. 	<p>No conclusions were made within the scoping report about the cost effectiveness of PAL. The quoted statements are from the chapter "Policy Question", which summarizes the results from other studies and HTA reports and do not reflect conclusions from this report. The wording of the policy question was adapted accordingly.</p> <p>Please refer to answer of comment 6, point 1.</p> <p>Available data on MS is insufficient because (1) RIB and ABE have only been included in the SL recently and (2) the data does not allow to differentiate between indications (treatment line, combination, patients ...). Clinical experts will be consulted for estimations of MS.</p>		

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Market Share assumptions significantly influence BIA, therefore precise MS assumptions (for both lines) for Switzerland need to be generated. Please comment on what basis this will be done. ➤ Please clarify what is meant with “budget impact analysis will include changes in overall drug costs”. We recommend adapting the costs assumption regarding additional treatment costs, in line with the label and international guidelines. ➤ Please comment, how confidential net prices will be reflected in the cost effectiveness model? Please comment on how the confidentiality will be secured (with external stakeholders and in-between companies)? ➤ The only study that was conducted for the Swiss context used a Markov model. In line with international standard and given that OS was designated as “critical outcome” a partitioned survival model should be used 	<p>The scoping report foresees that budget impact analysis calculates predicted changes in the drug costs budget for several reimbursement scenarios. Additional drug monitoring and management costs can be included. Detailed methods will be described in the HTA.</p> <p>Please see answers to comments 14 and 27.</p> <p>It is planned to use a partitioned survival model.</p>		
	<p>Medical background (Page 13-15) HR+/HER2-LA/MBC is a heterogeneous disease. To determine the treatment algorithm correctly, very specific details are important to be considered, that are currently not or not completely correctly included in the Scoping Report: Pfizer would like to provide additional context on following statements / summaries made in the “medical background” section:</p> <ol style="list-style-type: none"> a) The stage of breast cancer is determined by the [...] receptor status. b) Tumor biology influences the prognosis of breast cancer patients and determines the treatment options. c) Current treatment for LA/MBC focus on [...] improving QoL. d) Treatment recommendation does not include CDK4/6 inhibitor. e) Treatment path / Treatment algorithms is too simplified and not in line with the Population defined in PICO 1 and PICO 2. 	<p>See comments below.</p>		
	<p>a) Cancer Staging: “The stage of breast cancer is determined by the [...] receptor status”. This is <u>not correct</u>.</p> <p>The receptor status does not determine the “cancer stage”. Cancer stage is determined by tumor size, lymph node involvement and presence of metastases. (Andreopoulou 2008)</p>	<p>In 2018, the AJCC updated the breast cancer staging guidelines to add other cancer characteristics to the T, N, M system to determine a cancer’s stage: tumor grade, estrogen- and progesterone-receptor status, HER2 status and Oncotype DX score, if the cancer is estrogen-receptor-positive, HER2-negative, and there is no cancer</p>	GÖG	75

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>b) Treatment prognosis / Treatment options: “Tumor biology influences the prognosis for breast cancer patients and determines the treatment options.” In general, this is correct, tumor biology does influence the prognosis as well as the treatment options.</p> <p>However, it should be mentioned that also other parameters, such as the extent of the disease, disease-free intervals (DFI), prior adjuvant therapy, and performance status feature a relevant prognostic value (Andreopoulou 2008). Additionally, it is known that the response to medication decreases with increasing numbers of pre-treatments and as the disease progresses (Lobbezoo 2015).</p> <p>The aspect - whether a patient is “Endocrine sensitive” or “Endocrine resistant” – also plays an important role, when choosing the appropriated treatment option (NICE 2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> - endocrine sensitive patients: the term “endocrine-sensitive” describes patients who have either never had endocrine therapy and are therefore expected to be “sensitive” to its effects or patients who have completed a course of endocrine therapy in the (neo)adjuvant setting (e.g. following surgery) and who completed that course and did not relapse within the 12 months period following treatment. Due to previously successful treatment, these patients are also expected to be “sensitive” to the effects of endocrine therapy in the advanced setting. - “endocrine resistant” patients: patients who have previously been classed as developing resistance to prior therapy. This would include patients treated in the (neo)adjuvant setting but whose disease is now advanced or metastatic following progression on, or within 12 months of completing, (neo)adjuvant endocrine therapy. Also, in the “endocrine resistant” population are those who have previously received endocrine therapy in the advanced setting (such as aromatase inhibitor or anti-estrogen based therapy) but have experienced disease progression whilst on treatment and so require an alternative therapy for their advanced disease <p>The major clinical challenge of managing HR+/HER2- MBC is that most patients eventually develop resistance to endocrine therapy (Harbeck 2016). Therefore, new strategies to reverse or postpone that resistance and to improve the outcomes of these patients are very important. (Ramos-Esquivel 2018, Serra 2019).</p>	<p>in the lymph nodes (AJCC Cancer Staging Manual, Eighth Edition). No changes required.</p> <p>The aim of this specific sentence was not to provide an exhaustive list of factors that influence prognosis and treatment options but to point out – within a paragraph that discusses breast cancer receptor status – that tumour biology is important due to said influence. More details can be provided in the HTA. No changes required</p> <p>Endocrine sensitive and endocrine resistant patients will be assessed separately in PICO 1 and PICO 2, respectively.</p>	GÖG	76
	<p>c) Treatment goals in LA/MBC: “Current treatment for LA/MBC focus on [...] improving QoL”. This statement is incomplete.</p> <p>As recognized and confirmed by international guidelines (NCCN 4.2020), publications (e.g. McShane 2018) and renowned HTA authorities (CADTH 2018, NICE 2020) the “goal of palliative systemic therapy is to maintain or improve QoL.”</p>		GÖG	77

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>➤ The importance of a treatment to either maintain or improving QoL, while prolonging life, is essential for the evaluation of treatment. Please add “maintain” QoL as a treatment goal for LA/MBC.</p>	<p>The word „maintain“ will be added.</p>		
	<p>d) Treatment recommendation for HR+/HER2- LA/MBC – NCCN, ASCO, and ESMO</p> <p>The summary of the AGO recommendation (page 14) does not include CDK4/6 inhibitors. Please find below an overview of the recommendation from major international guidelines:</p> <ul style="list-style-type: none"> – NCCN, ASCO, and ESMO guidelines currently recommend endocrine-based therapies such as CDK4/6 inhibitor combination therapy as initial treatment for patients with HR+ metastatic breast cancer, except for patients with immediate life-threatening disease or those experiencing rapid visceral recurrence crisis – NCCN, ASCO, and ESMO guidelines recommend AI as a first-line endocrine partner for CDK4/6 inhibitor therapy for postmenopausal patients – ASCO guidelines recommend that FUL and CDK4/6 inhibitors may be offered to patients who experienced progression on ET within 12 months of prior neo/adjuvant therapy or 1 month of MBC treatment – NCCN guidelines recommend CDK4/6 inhibitors in combination with FUL (on the basis of high-level evidence and uniform consensus) for recurrent or stage IV disease in pre-, peri-, and postmenopausal women <p>➤ We would like to highlight the importance of presenting a neutral and comprehensive picture of the Swiss treatment landscape. CDK4/6 inhibitors are recommended by all international guidelines, are approved by Swissmedic and are reimbursed.</p>	<p>“endocrine-based therapy” was meant to include combination therapies of ET and CDK4/6-inhibitors. For more clarity, the sentence was rephrased as follows: “endocrine-based therapy (including combination therapies with CDK4/6-inhibitors) should be considered first choice”.</p> <p>An overview of the latest recommendations from international guidelines will be provided in the HTA.</p>	GÖG	78
	<p>e) Treatment path / Treatment algorithms is too simplified and is not in line with the Population defined in PICO 1 and PICO 2</p> <p>The presented treatment algorithm (Figure 2, page 15) simplifies the treatment sequence too much.</p> <p>According to figure 2, treatment choice in 1L is made depending on whether a patient</p> <ul style="list-style-type: none"> - is ET naïve (“No prior ET”) or - was pre-exposed to ET (“Prior ET”). <p>This simplification is not consistent with the Population (as defined in PICO 1) and not in line with the “Swiss Limitatio” (http://www.spezialitaetenliste.ch).</p> <p>As correctly reflected in PICO 1 and PICO 2, the treatment choice depends on</p> <ol style="list-style-type: none"> (a) Menopausal status (Pre-, Peri-, Postmenopausal) (b) Type of previous ET 	<p>The treatment algorithm (figure 2) was taken from the original treatment figure from mdy192_supplementary-figures (esmo.org/Guidelines/Breast-Cancer/4th-ESO-ESMO-International-Consensus-Guidelines-for-Advanced-Breast-Cancer-ABC-4) but have been modified in so far as the chemotherapy treatment arm was not taken into account. The treatment algorithm is an example and does not claim to be in line with the “Swiss Limitatio”. No changes in the Scoping-report required.</p> <p>In the HTA, a more sophisticated treatment algorithm from the most recent international guideline shall be provided.</p>	GÖG	79

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>(c) Time until relapse (link to endocrine resistance / endocrine sensitivity)</p> <p>Translated into an example, this means, that for example, a postmenopausal patient who progressed within 12 months (Disease free interval (DFI) <12 month) after completion of her adjuvant AI therapy (relapse during treatment “pause”) will less likely be treated with an AI in MBC setting, but rather switched to another Mode of Action, e.g. FUL, or CDK4/6 + FUL</p> <p>The ASCO Guideline (Rugo 2016) provides a helpful presentation of the treatment algorithm, in line with PICO 1 und PICO 2</p>  <p>The flowchart details treatment options for breast cancer patients based on their prior adjuvant endocrine therapy and the timing of relapse. It is organized into three lines of therapy:</p> <ul style="list-style-type: none"> First line: <ul style="list-style-type: none"> No prior adjuvant endocrine therapy: AI, nonsteroidal preferred; AI + fulvestrant; AI + palbociclib. Prior adjuvant endocrine therapy: <ul style="list-style-type: none"> Prior treatment with tamoxifen: <ul style="list-style-type: none"> Early relapse (< 12 months since adjuvant therapy): AI (nonsteroidal) preferred; AI + fulvestrant; AI + palbociclib. Late relapse (> 12 months since adjuvant therapy): AI (nonsteroidal) preferred; AI + fulvestrant; AI + palbociclib; Tamoxifen. Prior treatment with an AI: <ul style="list-style-type: none"> Early relapse (< 12 months since adjuvant therapy): Fulvestrant ± palbociclib; AI + everolimus; AI (steroidal); Tamoxifen. Late relapse (> 12 months since adjuvant therapy): AI (nonsteroidal) preferred; Fulvestrant; AI + palbociclib; Tamoxifen. Second line: <ul style="list-style-type: none"> From 'No prior adjuvant endocrine therapy': Fulvestrant ± palbociclib; AI + everolimus; AI (steroidal); Tamoxifen. From 'Early relapse (< 12 months...)' and 'Late relapse (> 12 months...)' under 'Prior treatment with tamoxifen': Fulvestrant ± palbociclib; AI + everolimus; AI (steroidal); Tamoxifen (late relapse). From 'Early relapse (< 12 months...)' and 'Late relapse (> 12 months...)' under 'Prior treatment with an AI': Depending on prior therapy: Fulvestrant ± palbociclib; AI + everolimus; AI (steroidal); Tamoxifen. Third line or greater: <ul style="list-style-type: none"> Sequential therapy based on prior exposure and response to hormone therapy: Estradiol (2 mg three times per day); Megestrol acetate; Flouxymesterone; Reintroduction of prior therapy. 			
	<p>➤ Please review treatment path, to ensure it is in line with PICO 1 and PICO 2 and reflects all relevant decision criteria, but especially the decision criteria around “endocrine sensitive / resistance”.</p>			

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>In Switzerland, in addition to the regulatory approval (label) the limitation decreed by the FOPH determines how a drug can be prescribed. In the case of the three CDK4/6 inhibitors, the Limitatio is slightly different, to what guidelines recommend, and not similar for all three CDK4/6 inhibitors.</p> <p>➤ In order to reflect the Swiss treatment algorithms, the Limitatio (www.spezialitaetenliste.ch) needs to be taken into consideration when defining potential treatment paths.</p>			
	<p>Technology & Alternative technologies (Page 16-18) CDK4/6 inhibitor</p> <p>The approval of CDK4/6 inhibitors for HR+/HER2- LA/MBC has transformed the treatment landscape of breast oncology, arguably representing one of the most important new treatments in breast oncology over the past two decades (Spring 2020).</p> <p>It is widely acknowledged, that CDK4/6 inhibitors share common efficacy but are quite different in terms of safety. Due to baseline risk factors, not all patients can receive all CDK4/6 inhibitors, meaning that these drugs are not interchangeable. As pointed out by the Danish Medicines Council (2020), “patients’ comorbidity must be taken into account when choosing a drug”. As such, “RIB should be avoided in patients who have already developed or are at significant risk of developing QTc prolongation”. “Real-world data indicates that almost 1 in 3 women with HR+/HER2- MBC had congenital long QT syndrome, cardiovascular disease, and/or electrolyte abnormalities or received a concomitant medication that could increase the risk of developing QTc prolongation (Ward 2019). Therefore, as noted by Thill (2018) an accurate patient monitoring and management of side effects is crucial. However, altogether, the CDK4/6 inhibitor side effects are less severe compared with CT-associated side effects and through dose reductions and treatment interruptions, they are well managed.</p> <p>mTOR</p> <p>Everolimus in combination with Exemestane was the first targeted combination therapy approved and reimbursed in Switzerland in 2L for HR+/HER2- LA/MBC. According to the ESMO Guidelines (ESMO 2018) the addition of EVE to an AI is a valid option for some patients previously exposed to ET, since it significantly prolongs PFS, albeit without evidence of OS benefit. The decision to treat must take into account the toxicities associated with this combination, lack of statistically significant OS benefit, cost and availability.</p> <p>➤ The Scoping Report did not include EVE + EXE as comparator. Pfizer believes, that for an informed decision, all available treatment options need to be considered. We suggest, that EVE + EXE shall be included as comparator.</p>	<p>The different safety profiles of the three CDK4/6 inhibitors will be considered in the report based on the assessment of adverse events reported in RCTs as well as non-randomised studies.</p> <p>An assessment of EVE+EXE is not within the scope of this HTA, please see answers to comments 69 and 70. EVE+EXE will be included in the description of alternative technologies in the HTA report.</p>	GÖG	80
	<p>Population</p> <p>The revised PICO 1 and 2 reflect the Swissmedic label of CDK4/6 inhibitors. Treatment path should be adapted accordingly.</p>	<p>Treatment paths will be adapted, also see answers to comments 78 and 79.</p>	GÖG	81

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>Intervention</p> <p>➤ Please clarify why Abemaciclib (ABE) and Ribociclib (RIB) were moved from Comparator to Intervention. Which concerns were mentioned by the reviewers for these two CDK4/6 inhibitors?</p>	Please see answer to comment 47.	GÖG, BAG	82
	<p>Comparators</p> <p><u>Revised PICO 1:</u> According to the Limitatio on the Swiss positive list (SL), CDK4/6 inhibitors in combination with AI may only be prescribed, if ET is justifiably not (Original text: “wenn eine endokrine Monotherapie begründet nicht angezeigt ist”) (www.spezialtaetenliste.ch). Consequently ET, in this case ANA, LET and EXE, cannot be considered as comparator to CDK4/6 inhibitors.</p> <p>➤ Please adjust the list of Comparators in line with the SL Limitatio.</p>	PICOs have been discussed and accorded with BAG and with a clinical expert. They do not have to correspond exactly with reimbursement or limitation. No changes required.	GÖG,	83
	<p><u>Revised PICO 2:</u> In line with guidelines, the treatment options for endocrine resistant patients are:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CDK4/6 inhibitor + FUL, - FUL alone - or EVE + EXE <p>➤ Pfizer believes, that for an informed decision, all available treatment options need to be considered. We suggest, that EVE + EXE shall be included as comparator.</p>	An assessment of EVE+EXE is not within the scope of this HTA, please see answers to comments 69 and 70. EVE+EXE will be included in the description of alternatives technologies in the HTA report.	GÖG	84
	<p>Outcomes</p> <p>Efficacy and effectiveness</p> <p>As mentioned in the Scoping Report, PFS is the most frequently reported endpoint, and the preliminary quality assessment of the Scoping Report has been made based on PFS/TTP only (page 29). Yet, the outcome has been ranked as being “important” instead of “critical”. The ranking is based on the fact, that PFS is a surrogate parameter.</p> <p>At the same time, OS is ranked as critical outcome, acknowledging, that only “about half of the studies under consideration reported OS data. Therefore, there is a risk that we cannot provide a full treatment network due to missing links between the studies. We might have to include heterogeneous population in the final NMA” (page 68). Based on this knowledge, it can already be assumed that no meaningful results can be made based on the “critical outcome” OS. Several international expert committees recently highlighted the importance of PFS in the context of CDK4/6 assessments:</p> <ul style="list-style-type: none"> - In fact, in their recent appraisal, UK clinical experts have indicated that in the face of cancer, one of the primary goals of treatment is to allow patients to carry on living a ‘normal’ life for as long a period as possible. This relies on a treatment being non-intrusive (i.e. oral therapy), limiting the impact on QoL (i.e. a manageable safety profile), and halting disease for as long as possible (i.e. PFS) (NICE 2020). 	<p>It is critical in the HTA process that outcomes are defined at the beginning (within PICO), with regard to topic and patient relevance - not with regard to expected data availability.</p> <p>The ranking was decided by BAG because of PFS/TTP being a surrogate parameter.</p> <p>Regarding the <u>preliminary</u> quality assessment done for the Scoping Report: PFS/TTP was chosen as endpoint for preliminary quality assessment for practical reasons. It has no meaning with regard to outcome ranking. No changes required.</p>	BAG GÖG	85

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>- The Danish Disciplinary Committee “emphasized that it is particularly important for patients to remain on CDK4/6 inhibitor therapy as it delays the time for patients to need CT. The specialist committee therefore considers that PFS is a critical impact endpoint”. Although they acknowledge that overall survival is crucial for the patient, they point out “that OS is a difficult effect parameter to assess as patients in the study’s placebo arm were offered treatment with CDK4/6 inhibitor after they left the study. In addition, there are a number of treatment options after finishing treatment with CDK4/6 inhibitors. Therefore, it is difficult to assess whether an effect in OS is solely due to the treatment with CDK4/6 inhibitor. Therefore, the specialist committee considers that OS is an important target” (Danish Medicines Council 2020).</p> <p>Considering the above, it surprises Pfizer, that PFS is ranked as “important”, whereas OS, side effects and QoL are all ranked as being “critical”. To assess QoL of a patient, it is important to understand the effect of treatment (Rugo 2018). As reflected in the ESMO guidelines (ESMO 2018) “disease progression is associated with degradation of QoL”. Yet PFS is not considered being a critical outcome.</p> <p>➤ The ranking of outcomes (critical vs. important) seems inconsistent and will likely (especially regarding OS) not lead to any (meaningful) result. In line with international authorities, PFS should be ranked as “critical outcome” since an extensive data set on PFS is available, a significant association between PFS/TTP and OS has been demonstrated in the HR+/HER2-MBC population (Forsythe 2018), and PFS is considered being an important indicator for QoL.</p>			
	<p>➤ Patient-reported outcome measures (PROM) are used to measure HRQoL. Please clarify why these outcomes shall be looked at separately and why both are considered being “Critical”? We would suggest combining them.</p>	<p>PROM do not only (or necessarily) refer to HRQoL, but no “interpretation of the patient’s response by a clinician or anyone else” is allowed¹. Data availability will be discussed in the HTA.</p>	<p>GÖG</p>	<p>86</p>
	<p>Economics</p> <p>➤ In the revised PICO 1 & PICO 2, please change “costs after stopping treatment with PAL”, to “stopping treatment with PAL, RIB or ABE”.</p>	<p>Suggested revision accepted.</p>	<p>GÖG</p>	<p>87</p>
	<p>➤ Why are “costs of severe side effects” not part of the “costs for complete treatment path”? We would recommend including them in one outcome.</p>	<p>For clarity reasons we decided to have AE costs as a separate bullet point (see also comment below).</p>	<p>GÖG</p>	<p>88</p>
	<p>➤ Please clarify, if “less severe but common” side effects will be included in the “complete treatment path” costs? Please provide a list of all costs to be considered.</p>	<p>It is intended to mainly include cost intensive adverse events in the modelling on the cost side. A list of all (AE) costs to be considered can, however, only be decided after complete extraction of AEs in the clinical studies and judgements on cost intensity together with clinical experts. - We put “severe” in brackets to indicate that this is, strictly speaking, not a final determination.</p>	<p>GÖG</p>	<p>89</p>

¹ <https://training.cochrane.org/handbook/current/chapter-18>

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>➤ The report states “the budget impact analysis will include changes in overall drug costs”. Please clarify what this means?</p>	The scoping report foresees that budget impact analysis calculates predicted changes in the drug costs budget for several reimbursement scenarios. Details (kind and number of scenarios) can only be determined, together with clinical experts, after having the results of the cost effectiveness analysis. No changes in the Scoping-report required.	GÖG	90
	<p>Revised HTA key questions (Page 74-75)</p> <p>➤ Question 5: Please change to “What are the costs of PAL, RIB and ABE compared with alternative treatment options?”</p>	This question does not refer to a comparison. No changes required.	GÖG	91
	<p>➤ Question 5: What price will be used for the calculation and how will confidentially be secured especially when the HTA report will be published.</p>	See answers to comments 14 and 61.	GÖG	92
	<p>➤ Question 6: Please change to “What is the potential budget impact of divesting in PAL, RIB or ABE” to “What is the potential budget impact of PAL, RIB or ABE”</p>	As PAL, RIB and ABE at the moment are reimbursed, a budget impact analysis can only refer to a potential change in reimbursement. The question as suggested seems rather unclear. See answer to comment 8 for the suggested adaptation in the scoping report.	GÖG	93
<i>santésuisse</i>	Die Forschungs- und PICO-Fragen sind nachvollziehbar. Es werden die Kombinationen von Palbociclib mit Aromatasehemmer oder mit Fulvestrant gemäss den zugelassenen Indikationen in der Schweiz untersucht. Der Ansatz, wonach Palbociclib in Kombination mit Aromatasehemmer oder Fulvestrant mit allen Behandlungsoptionen ohne Palbociclib verglichen wird, wird unterstützt. Die Wirkung der Behandlungen wird insbesondere anhand des Gesamtüberlebens ermittelt. Diesen Ansatz begrüßen wir sehr. Die Kennzahlen zur Messung der Wirtschaftlichkeit der Behandlung sind zweckmässig. Die Berücksichtigung von Nebenwirkungen bei der Beurteilung der Behandlung wird unterstützt.	Vielen Dank für die positive Rückmeldung.	GÖG	94
<i>Verein Ethik und Medizin Schweiz (VEMS)</i>	Bei der Kostenfrage, insbesondere betreffend Monetarisierung von QALY und verschiedenen Dysutilities (welche noch genauer ausformuliert werden müssten) sowie die Monetarisierung der Nebenwirkungen und des Werts des Lebens sowie die dazu verwendeten Datengrundlagen werden nicht offen gelegt. Es wird einfach behauptet, man könne diese Berechnungen durchführen, wieweit dies aber tatsächlich möglich ist und wie gross der erwartete Fehlerbereich ist, wird nicht diskutiert.	In der cost effectiveness analysis bzw. cost utility analysis werden die Health Outcomes in Natural Units (LY oder QALY) dargestellt. Anders als bei der Cost-Benefit Analysis werden Gesundheitsoutcomes nicht monetär dargestellt. QALYs quantifizieren gewonnene Lebenszeit und Lebensqualität. Die hierbei verwendeten Utilities werden aus Studien extrahiert und in einer Sensitivitätsanalyse (SA) wird der Einfluss der Unsicherheit auf das Ergebnis beschrieben. Hierbei ist jedoch auch immer die Unsicherheit in weiteren Parameterwerten mit zu berücksichtigen (z.B. probabilistische SA mit cost-	GÖG	95

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
		effectiveness frontier). In der Scoping-Phase wird die Durchführbarkeit einer cost effectiveness bzw. cost utility analysis evaluiert. Detaillierte Angaben zur Berechnung sowie dem erwarteten Fehlerbereich sind in der Scoping-Phase nicht vorgesehen.		
Comments on literature search				
<i>curafutura</i>	Die Literatursuche erfolgte professionell und nachvollziehbar mit den üblichen, objektiven Kriterien. Damit wurde eine gute Basis für die Beantwortung der Fragen gelegt. Wichtig ist die Literatursuche im Rahmen des Assessments zu aktualisieren, um sicher zu gehen, dass vermehrt vorhandene Evidenz miteinbezogen werden kann, wie z.B.:	Vielen Dank für diese Rückmeldung. Die eingeschlossene Literatur wird in der HTA-Phase aktualisiert.	GÖG	96
	Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien? Ja Serra F; Lapidari P et al; Palbociclib in metastatic breast cancer: current evidence and real-life data; in: Drugs in Context 2017; 6: 212309. DOI: 10.7573/dic.212579 Palbociclib (Neubewertung nach Fristablauf) veröffentlicht am 2. Januar 2019 Vorgangsnummer 2018-10-01-D-395 IQWiG Bericht Nr. 701	Die IQWiG Bewertungen wurden im Rahmen der Literatursuche bzw. bei der Durchsicht der systematischen Reviews bereits berücksichtigt. Narrative Reviews (Serra et al. 2017) wurden in der Literatursuche ausgeschlossen. Keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.	GÖG	97
<i>Eli Lilly (Suisse) SA</i>	Es scheint als ob die Literatursuche vollständig sei.	Vielen Dank für die positive Rückmeldung.	GÖG	98
	Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien? Nein	Vielen Dank für diese Rückmeldung.	GÖG	99
<i>Interpharma</i>	-		-	-
<i>Krebsliga Schweiz</i>	Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien? Eventuell fehlt dieser Bericht vom Ludwig Boltzmann Institut : Palbociclib (Ibrance®) in combination with fulvestrant for the treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative advanced or metastatic breast cancer http://www.evidencebasedhealthcare.co/uploads/2/1/6/1/21616670/lbi-hta-palbociclib_2017.pdf	Vielen Dank für den Hinweis. Der Bericht des LBI-HTA wurde als Hintergrundinformation und bei der Durchsicht der systematischen Reviews berücksichtigt.	GÖG	100
<i>Médecins Fribourg - Ärztinnen und Ärzte Freiburg</i>	-		-	-
<i>Novartis</i>	Grundsätzlich erscheint uns die Methodik der Literatursuche den üblichen Standards entsprechend. Jedoch sind folgende Kernproblematiken anzuführen. Fehlende essentielle Publikationen von Ribociclib	Explizit genannte Studien werden überprüft. Die systematische Literatursuche nach RCTs hat bereits alle 3 CDK4/6-Inhibitoren eingeschlossen. Die zweite	GÖG	101

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>- Mit der nachträglichen Ausweitung des HTA auf Ribociclib und Abemaciclib sollte zwingendermassen eine komplette Anpassung der Literaturrecherche, vor allem auch aus der Sicht von Ribociclib und Abemaciclib durchgeführt werden. Denn aktuell werden aufgrund der Palbociclib bezogenen Literatursuche etliche Publikationen der anderen CDK4/6 Inhibitoren nicht berücksichtigt.</p>	<p>Literatursuche, in der nicht-randomisierte Studien identifiziert wurden, die zur erweiterten Bewertung des Verträglichkeitsprofils herangezogen werden, war auf PAL beschränkt. In der HTA-Phase wird diese Suche auf RIB und ABE erweitert. Keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.</p>		
	<p>- Das zeitliche Fenster der Literatursuche ist veraltet (14. Nov 2019 – 27. Januar 2020). Somit fehlen essentielle neue Ribociclib Publikationen.</p>	<p>Ein Literaturupdate wird in der HTA-Phase durchgeführt.</p>	GÖG	102
	<p>- Der Ausschluss von relevanten Poster und Abstracts an international anerkannten Kongressen bezüglich RCT von Ribociclib vernachlässigt mögliche relevante Daten.</p>	<p>Kongresspublikationen u.ä. können nur berücksichtigt werden, wenn von den Studienautoren ausreichend (nicht vertrauliche) Daten zur Verfügung gestellt werden.</p>	GÖG	103
	<p>- Es wäre essentiell die aktuellsten Leitlinien miteinzuschliessen (ABC5), welche im November 2019 diskutiert wurden und bald publiziert werden sollten. Zudem sollte das geprüfte Evaluationssystem MCBS verwendet werden.</p>	<p>Die ABC5 Leitlinie kann, falls sie zu diesem Zeitpunkt publiziert ist, im HTA im Kapitel Medical Background berücksichtigt werden.</p> <p>Die ESMO-MCBS (European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale) ist eine validierte Bewertungsskala um den relativen klinischen Benefit innovativer Krebsmedikamente abschätzen zu können. ESMO-MCBS ist ein Instrument für behandelnde ÄrztInnen, um Krebsmedikamente in Hinblick auf ihr klinisches Ergebnis und ihr Nebenwirkungsspektrum zu wählen, und kann Entscheidungsträger im Bereich der öffentlichen Gesundheit bei der Priorisierung zur Erstattung von neuen Therapien unterstützen.</p> <p>Im HTA wird entsprechend den methodischen Vorgaben für HTAs eine Netzwerk-Metaanalyse zur Bewertung von Benefits und Harms durchgeführt.</p>	GÖG	104
	<p>Aus Sicht von Ribociclib fehlen vor allem die neusten Gesamtüberlebensdaten der MONALEESA-3 Studie, welche einen signifikanten Überlebensvorteil von Ribociclib nachweisen konnten. Zudem sollten die grosse internationale Phase IIIb Studie COMPLEMENT-1 (CLEE011A2404, NCT02941926) und die deutsche RIBECCA Studie (CLEE011XDE01, NCT03096847) in der Analyse mitberücksichtigt werden. Dies gilt auch für zahlreiche Poster und Kongresspublikationen von Ribociclib, welche eine wichtige Informationsquelle darstellen.</p>	<p>Ein Literaturupdate wird in der HTA-Phase durchgeführt. Nicht-randomisierte Studien werden im HTA zur Bewertung der Verträglichkeitsprofile herangezogen, nicht aber zur Bewertung der Wirksamkeit, da hier auf Ergebnisse aus den RCTs (höchstes Evidenzlevel) zurückgegriffen wird. Von den genannten Beobachtungsstudien sind derzeit keine Daten in Publikationen mit peer-review verfügbar.</p>	GÖG	105

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	Bitte finden Sie nachfolgend als Beispiele eine (nicht umfassende) Liste von fehlenden relevanten Daten bezüglich Ribociclib, die an Kongressen bereits gezeigt worden sind, sich auf die Zulassungsstudien beziehen, doch im Scoping Report nicht aufgeführt sind:	Siehe Antwort auf Kommentar 103.	GÖG	106
	<p>Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien?</p> <ul style="list-style-type: none"> - Yardley DA, Nusch A, Yap Y, et al. Overall survival in patients with advanced breast cancer with visceral metastases, including those with liver metastases, treated with ribociclib plus endocrine therapy in the MONALEESA-3 and -7 trials. <i>J Clin Oncol.</i> 2020;38(Suppl):Abstract 1054 and Poster Presentation at American Society of Clinical Oncology - 2020 Annual Meeting;2020;Poster 139 - Fasching P, Esteva FJ, Pivot X, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3. Oral Presentation at European Society of Medical Oncology (ESMO) 2018 Congress;October 19-23rd, 2018;2900 - Fasching PA, Neven P, Jerusalem G, et al. Patient-reported outcomes (PROs) in advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib (RIB) + fulvestrant (FUL) as first-line (1L) or second-line (2L) therapy in MONALEESA-3. Poster Presentation at ESMO-BC 2020;May 23-24, 2020;Poster 144P - Jerusalem G, Delea T, Martin M, et al. Quality-adjusted survival with ribociclib plus fulvestrant versus placebo plus fulvestrant in postmenopausal women with HR+/HER2- advanced breast cancer in the MONALEESA-3 trial. Poster Presentation at ESMO-BC 2020;May 23-24, 2020;Poster 142P - Harbeck N, Hurvitz,S, Bardia,A, et al. Patient-reported outcomes, including work productivity, from the MONALEESA-7 trial of ribociclib plus endocrine therapy in patients with HR+/HER2- advanced breast cancer. In: Proceedings from the Meeting of the 42nd annual San Antonio Breast Cancer Symposium (SABCS); December 10-14th, 2019;San Antonio TX and Poster Presentation P1-19-06 - O'Shaughnessy J, Campone,M, Andre,F, et al. First-line (1L) ribociclib (RIB) plus letrozole (LET) for postmenopausal women with hormone receptor-positive (HR+), HER2- advanced breast cancer (ABC): MONALEESA-2 long-term safety results. In: Proceedings from the Annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO); May 31st-June 4th, 2019;Chicago IL and Poster Presentation a 1078 - Tripathy D., et al. Pooled Safety Analysis of First-Line Ribociclib Plus Endocrine Therapy in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. Presented at ESMO Breast Cancer Annual Congress. May 2-4, 2019. Berlin, Germany Poster 166P - Tripathy D., et al. Pooled Efficacy Analysis of First-Line RibociclibPlus Endocrine Therapy in HR+/HER2- Advanced Breast Cancer. Presented at ESMO Breast Cancer Annual Congress. May 2-4, 2019. Berlin, Germany Poster 155P 	Es handelt sich ausschließlich um conference abstracts, siehe Kommentar 103. Keine Änderungen notwendig.	GÖG	107

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	Analog befürchten wir (ohne detaillierte Recherche), dass aufgrund der oberen Kernproblematiken (Palbociclib Fokus, unklare Kriterien, veraltete Literatursuche) auch in anderen Untergruppen gewisse Studien fehlen. Darauf möchten wir hier jedoch nicht im Detail eingehen.			
	<p>Unklare Einschlusskriterien</p> <p>- Auch wenn unter Tabelle 4-6 die Ein- und Ausschluss Kriterien der Literatursuche für die Kriterien «Wirksamkeit, Verträglichkeit und den ökonomischen Studien» aufgeführt ist, wird im Scoping Report nicht ersichtlich, wie Publikationen anderen Sektionen «legal, social, ethical» und organisational issue» aus- oder eingeschlossen worden sind. Sätze wie auf S. 62: <i>“We still felt that they might provide relevant evidence with regard to the choice of endpoints and potential ethical consequences.”</i> geben Hinweis auf mögliche Bias, welche vermieden werden sollten.</p>	Siehe dazu die Antworten zu den Kommentaren 38 und 40. Aufgrund des iterativen Vorgehens bei diesen Domänen war die Literatursuche ursprünglich, nach Absprache mit dem BAG, auf Treffer zu Palbociclib ausgerichtet (beschrieben in Abschnitt 7.1.2.1 des Berichts). In der Selektion der für die ethische Frage in Abschnitt 6.1 relevanten Artikel wurden jedoch sinngemäß alle relevanten Treffer ausgewählt, unabhängig davon, ob sie spezifische Ausführungen zu Palbociclib inkludierten oder die Frage allgemein beleuchteten. Im full HTA wird dies, auch angesichts der Erweiterung der Fragestellung, entsprechend angepasst. Um nicht zu unnötigen Missverständnissen zu führen, wurde der Satz im Scoping entfernt.	GÖG	108
	<p>- Als weiteres Beispiel: Studien bezüglich HRQoL wurden teilweise berücksichtigt (Bottomley et al. 2002). Ebenso Studien, welche die Korrelation zwischen OS und PFS vergleichen. Aber die von Studie Krohe et al. 2016 scheint keiner klaren Gruppe zugeordnet zu werden. Gleichermassen existieren viele weitere Studien bezüglich «utilites» und Surrogatmarker PFS für OS, welche in der Tabelle 11 des Reports nicht aufgeführt wurden (z.B. Liu et al., Bull Cancer 2016 Apr;103(4):336-44.) welche vergleichbare Studienresultate zeigten wie Forsythe et al. 2018.</p>	Siehe die Antwort zum Kommentar 108. Bezüglich „Zuordnung zu einer klaren Gruppe“ – siehe Titel der Tabellen 11 und 12. Zusätzlich genannte Studien können im HTA geprüft und ergänzt werden.	GÖG	109
	<p>- Analog ist unklar, weshalb z.B. Studien von Buparlisib und Lapatinib aufgeführt werden, obgleich Buparlisib nicht zugelassen/auf dem Markt ist und Lapatinib für die untersuchende Populationen nicht relevant ist.</p>	Es wurden Studien eingeschlossen, die mindestens ein „treatment of interest“ untersucht haben. Die genannten Studien vergleichen BUP und LAP mit FUL bzw. LET. Siehe auch die Antwort zum Kommentar 60.	GÖG	110
Pfizer	<p>Quality of evidence (Page 29)</p> <p>Observational data / Real world evidence</p> <p>Real world evidence should be considered in the class review as it supplements the clinical value of treatments in a real life setting where there is diversity in physician practice and patient types.</p> <p>➤ We would suggest including observational studies not only for “Safety questions” but also regarding other efficacy data, such as OS.</p> <p>➤ New data on CDK4/6 inhibitors is constantly generated, especially around congresses. Why were Conference proceedings not searched?</p>	<p>Efficacy data is available from RCTs, which provide the highest level of evidence. Observational studies were included in safety assessment because rare and late onset side effects might not be captured by RCTs. No changes required.</p> <p>We did consider conference proceedings on studies on CDK4/6 inhibitors (see footnotes in PRISMA schemes). Generally speaking, the data provided in conference proceedings is often insufficient to be included in an</p>	GÖG	111
			GÖG	112

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
		assessment and also lacks peer-review. The data provided in relevant conference proceedings on studies on CDK4/6 inhibitors will be checked and if suitable included in the NMA.		
	> Please comment, why only IQWiG was searched. Why was for example NICE, CADTH, etc. not searched?	We did not assess HTA reports from other institutions in a systematic way. This may be done for the full HTA.	GÖG	113
santésuisse	Die Literatursuche findet in allen relevanten Quellen statt. Der Beschreibung des Suchprozesses ist nachvollziehbar und zielführend. Die Suchprozess mit einem Algorithmus unterstützt santésuisse. Der Algorithmus sollte erläutert werden. Auch sollte dargelegt werden, warum dieser angewendet wird.	Die genaue Darstellung der Suchstrategie ist im Anhang des Scopingberichts zu finden. Die Erläuterung und Begründungen dazu sind in den Abschnitten 7.1.1.1 und 7.1.2.1 dargelegt.	GÖG	114
	Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien? Nein	Vielen Dank für diese Rückmeldung.	GÖG	115
Verein Ethik und Medizin Schweiz (VEMS)	Die AGO Richtlinien scheinen nicht korrekt wiedergegeben worden zu sein. Wichtig ist auch, dass der Überlebensvorteil mit HR 0.8 bei längerer Beobachtungszeit wahrscheinlich signifikant würde, die überwiegende Evidenz der Therapie ist somit ohne hinzutreten von neuen negativen Studien als positiv zu werten, wodurch der Sinn dieser HTA Übung zusätzlich erheblich eingeschränkt wird.	Für die gesundheitsökonomische Modellierung werden grundsätzlich die HRs herangezogen, die in der NMA berechnet werden.	GÖG	116
	Fehlen Ihrer Ansicht nach bestimmte Studien? -			
Comments on analysis/synthesis				
curafutura	Die erste Ergebnisdarstellung zeigt kein eindeutiges Bild, die Analyse dürfte schwierig werden. Insbesondere bei den Nebenwirkungen basiert man weitgehend auf Laborbefunde, klinisch relevante adverse events sind weniger dokumentiert. Auch die Lebensqualitätsdaten zeigen je nach verwendetem Instrument kontroverse Resultate. Die Analyse der Kosten sollte transparent erfolgen. Der Preis in der Spezialitätenliste ist ein Listenpreis mit einem Preismodell und nichttransparenten Rückvergütungen auf Packungsebene. Die Berechnung im Rahmen des HTAs hat zu den effektiven Kosten zu erfolgen. Zu berücksichtigen und klar auszuweisen sind auch die Begleit- und Folgekosten zur Überwachung der Therapie und des Managements von Nebenwirkungen.	Zu den zu verwendenden Preisen siehe die Antworten zu den Kommentaren 14 und 61. Die Modellierung soll im HTA die direkten Kosten aus Sicht der obligatorischen Krankenversicherung umfassen, somit sind die Kosten von Therapie-Monitoring und -Management enthalten und werden im HTA auch klar ausgewiesen.	GÖG	117
	Studien zu sozialen, ethischen und legalen Sachverhalten gibt es weniger. Diese Themen sind aufgrund der hohen Prävalenz von Brustkrebs jedoch sehr wichtig. Kapitel 10 Outlook zeigt Vorschläge, wie diese Themen auch ohne Studien untersucht werden können.	Vielen Dank für diese Rückmeldung.	GÖG	118
Eli Lilly (Suisse) SA	Die Ungenauigkeiten dieses Scoping Reports sind mannigfaltig und beeinträchtigen die Analyse/Synthese in hohem Ausmass. Besonders hervorheben möchten wir an dieser Stelle die fehlerhaften PICO, die aus unserer Sicht unbeantworteten Fragen bezüglich der Machbarkeit der NMA sowie die nicht schlüssige Methodik zur Durchführung eines «Multi Technology Appraisal». Auch die zum Teil nicht durchführbaren Vergleiche aufgrund der unterschiedlichen Patientenpopulationen der Abmaciclib Studien M2 &	Die bemerkten Ungenauigkeiten dürften sich vor allem auf die PICO-Änderung beziehen, siehe hierzu bitte die Antworten zu den Kommentaren 4 und 5. Generell ist im Rahmen international gängiger HTA- bzw. Evidence-based-Medicine (EbM)-Methoden zu beachten, dass in einem PICO Schema die interessierenden Forschungsfragen beschrieben werden und diese nicht notwendigerweise die Zulassungs- oder	GÖG	119

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>M3 für die Erstlinie oder dann die off-label Verwendung der AI + Fulvestrant Kombination werden nicht genügend erklärt.</p> <p>Für Eli Lilly ist es zudem sehr schwierig auf die einzelnen Aspekte einzugehen, da sich der ganze Bericht bis auf Seite 72 fast ausschliesslich auf Palbo konzentriert. Wir würden gerne zu unserem Produkt Stellung nehmen, aufgrund der fehlenden Information ist dies jedoch nicht möglich.</p>	<p>Vergütungssituation genau abbilden müssen bzw. können. Bitte beachten Sie auch die Antworten zu den Kommentaren 39, 52 und 60.</p> <p>Bezüglich „Multi Technology Appraisal“ siehe bitte die Antwort zum Kommentar 3.</p> <p>Auch in der HTA-Phase ist eine Stakeholder-Konsultation vorgesehen.</p>		
Interpharma	-			
Krebsliga Schweiz	-			
Médecins Fribourg - Ärztinnen und Ärzte Freiburg	-			
Novartis	<p>Fehlende Informationen zu Kernelementen des HTA</p> <p>Die gibt keine idealen Durchführungen von Netzwerk Metaanalysen (NMA) ohne Annahmen, falls keine direkten Vergleichsstudien vorhanden sind. Jedoch können NMA nur «relative» Wirksamkeiten ausdrücken. Normalerweise, wie im Report beschrieben, auf Basis von resultierenden Hazard Ratios (HR). Doch es fehlen jegliche Angaben bezüglich des «Referenz» Überlebensarms, mit welchem die Resultate effektiv verglichen werden.</p>	<p>In einer NMA kann jede Behandlung mit jeder anderen verglichen werden. Da es sich um lineare Vergleiche handelt, ist es unerheblich, welche der eingeschlossenen Behandlungen als Referenz herangezogen wird.</p>	GÖG	120
	<p>Auch wenn im Scoping Report vorgeschlagen wird nur sensitive HR zu berücksichtigen, wird nicht beschrieben, wie beabsichtigt wird eine Sensitivitätsanalyse der HR's der NMA durchzuführen. Dies erachten wir als Kernlimitation. Denn schlussendlich müssen die Kaplan Meier Kurven überprüft werden können. Ebenso existieren keine Angaben auf Heterogenität und Inkonsistenz Analysen in den Netzwerken. Auch wenn sehr technisch, ist dieser Punkt sehr wichtig, um verlässliche Aussagen zu treffen. Denn gerade im Brustkrebsbereich mit starken «Ungleichheiten» zwischen Studienpopulation sind NMA schwer auszuwerten. Zwingendermassen müssten einzelne «Match adjusted indirect comparison», sogenannte MAIC durchgeführt werden. Jegliche Erklärungen diesbezüglich fehlen im Scoping Report.</p> <p>Nachfolgend werden wir kurz auf die Hauptlimitationen nach Untersuchungskriterien eingehen:</p>	<p>Die Kaplan-Meier Kurven der Primärstudien werden überprüft und Studien bei Hinweisen auf fehlende Proportionalität gekennzeichnet.</p> <p>Bezüglich der Vergleichbarkeit der Studien ist sowohl ein fixed effect model als auch ein random effects model geplant. Der Vergleich der Ergebnisse dieser beiden Modelle kann als wesentliche Sensitivitätsanalyse betrachtet werden. Außerdem führen wir nach Bedarf Netzwerk Meta-Regressionen durch, um potentielle Moderatorvariablen konstant zu halten.</p> <p>Zur Heterogenität siehe die Antworten zu den Kommentaren 31, 46, 52 und 67.</p>	GÖG	121
	<p>Wirksamkeit und Verträglichkeit («Efficacy, effectiveness and safety»)</p> <p>- Aufgrund der äusserst heterogenen Datenlage und Patientenpopulationen ist die geplante Analyse und Synthese mittels 10 Netzwerk Metaanalysen nicht nur medizinisch aber vor allem</p>	<p>Siehe dazu die Antworten zu den Kommentaren 52 und 67.</p>	GÖG	122

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>auch technisch sehr fraglich. Denn es müssen derart viele Annahmen getroffen und so viele Faktoren vermisch werden, dass wir bezweifeln, damit relevante Aussagen machen zu können.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Mit der Erweiterung auf alle CDK4/6 Inhibitoren erhöht sich erneut die Komplexität. Die Durchführung und Analyse von Multi-HTA bedürfen konsistente und vergleichbare Studiendaten der einzelnen Interventionen, was für die CDK4/6 Inhibitoren und im Brustkrebsbereich nicht der Fall ist. 			
	<ul style="list-style-type: none"> - Der Endpunkt Gesamtüberleben (OS) darf auf keinen Fall ausgeschlossen werden, auch wenn aktuell nur ca. 50% der gefundenen Publikationen OS Daten aufweisen. Dies widerspricht nicht nur der PICO Beschreibung, in der OS als kritischer Endpunkt beschrieben wird, sondern ist gerade im Bereich Brustkrebs auch für die Klinik und Patienten äusserst relevant. Es ist eine Notwendigkeit, dass dieser Endpunkt vollständig und ausgeglichen in den NMA mitberücksichtigt wird, um die Wirksamkeit und die Kosten einer Intervention zu beurteilen. Das Gesamtüberleben weist dabei die höchste Aussagekraft aus. 	<p>Siehe Antworten zu den Kommentaren 36 und 62, sowie neu eingefügte Fußnote auf Seite 74-71 des Scoping Berichts. OS wird als Endpunkt im HTA berücksichtigt (vgl. PICO). Er wird in der NMA berücksichtigt, soweit es die Daten erlauben.</p>	GÖG	123
	<ul style="list-style-type: none"> - Der Ausschluss von QoL Daten hinterfragen wir aus den gleichen Gründen , auch wenn dieser Endpunkt in gewisser Weise mittels PFS und OS Verlängerungen abgedeckt wird. Wichtig diesbezüglich ist anzumerken, dass selbst bei gleichbleibender QoL verschiedener Therapievergleichsarme durch die Verlängerung der Progressionsfreiheit die effektive Lebensqualität der Patienten erhöht wird. Dies sollte unbedingt in die NMA einfließen. 	<p>Analog zur Antwort zum Kommentar 123. QoL wird als Endpunkt im HTA berücksichtigt (vgl. PICO). Er wird in der NMA berücksichtigt, soweit es die Daten erlauben.</p>	GÖG	124
	<ul style="list-style-type: none"> - Wir haben Mühe mit der Absicht den Endpunkt der Verträglichkeit einzig mit einem narrativen qualitativen Assessment abzuhandeln. Diese Faktoren sollten idealerweise durch separate NMA beurteilt werden und dafür möglichst umfangreiche gepoolte Verträglichkeitsanalysen herbeigezogen werden. Ansonsten besteht eine grosse Gefahr eines Bias gegenüber CDK4/6 Inhibitoren. Je nach Fallbeispiel oder Einschätzung der Reviewer würden so in einem narrativen Bericht gewisse unerwünschte Ereignisse überproportionales Gewicht erhalten (unabhängig von der Häufigkeit) und mögliche unerwünschte Ereignisse nicht verglichen werden. Es ist zwingend, dass basierend auf den aktuellen Fachinformationen alle relevanten unerwünschten Ereignisse der CDK4/6 Inhibitoren inklusive genauen Häufigkeiten und die damit verbundenen entsprechenden Kosten einfließen. Im Scoping Report kommen die offensichtlichen Unterschiede bezüglich Charakteristika und Inzidenz der Verträglichkeit der CDK4/6 Inhibitoren nicht hervor. 	<p>Eine NMA für AEs wird durchgeführt werden. Die nicht randomisierten Studien wurden systematisch gesucht und selektiert, die relevanten Daten werden extrahiert und tabellarisch dargestellt. Dies erfolgt jedoch erst im full HTA. Keine Änderungen im Scoping-Bericht notwendig.</p>	GÖG	125
	<ul style="list-style-type: none"> - Verträglichkeitsanalysen sollten bei HTA's unbedingt «relativ» zu einer vorab definierten anderen Therapie untersucht werden. Dies wird im Scoping Report nicht beschrieben. 	<p>Für die vorgesehenen Vergleichstherapien bzw. Komparatoren siehe das PICO-Schema.</p>	GÖG	126
	<ul style="list-style-type: none"> - Gleichermassen müssen wichtige Faktoren wie längere Exposition aufgrund bessere Wirksamkeit der CDK4/6 vs. frühere Therapien und Unterschiede in Studien Follow-up's mitberücksichtigt werden und Studienabbruchraten auf die unterschiedlichen Therapiedauern korrigiert werden. Dies ist essentiell sowohl für quantitative als auch qualitative Beurteilungen. Im Scoping Report fehlen jegliche Angaben diesbezüglich. 	<p>Die genannten Faktoren werden im HTA-Bericht abhängig von der methodischen Machbarkeit bzw. Sinnhaftigkeit berücksichtigt bzw. diskutiert.</p>	GÖG	127

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<ul style="list-style-type: none"> - Wie oben bereits erwähnt, sollte natürlich die Gesamtanalyse (Literaturrecherche, NMA) und Verträglichkeitsbeurteilung auch aus der Sicht von Ribociclib durchgeführt werden. 	Dies erfolgt (im HTA). Siehe auch die Antworten zu den Kommentaren 28, 30 und 33.	GÖG	128
	<ul style="list-style-type: none"> - Mögliche Post-hoc Analysen und Poster Publikationen der einzelnen Medikamente sollten auch mitberücksichtigt werden, da diese wichtige Erkenntnisse beinhalten (siehe Auflistung oben). 	Siehe die Antworten zu den Kommentaren 103, 107 und 112.	GÖG	129
	<p>Kosten bezogene Analysen (<i>“Costs, cost effectiveness and budget impact”</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> - Es wird nirgends dargelegt welche Kostenparameter (Kosten nach Progression, Therapiekosten etc.) effektiv für das HTA und die Kostenanalyse untersucht und herangezogen werden. Typischerweise benötigt man ein separates «survival model» bezüglich Zeit bis zum Therapieabbruch (TTD). Diese Berechnung ist essentiell, da es einer der Kernfaktoren für die Therapiekosten darstellt. Jegliche Beschreibung diesbezüglich fehlt im Scoping Report. 	Die genauere methodische Beschreibung erfolgt im HTA. Der Scoping-Bericht kann hier nur eine mögliche Vorgehensweise skizzieren: eine Modellierung basierend auf einer Adaption und Erweiterung des bereits publizierten Schweizer Modells vorzunehmen. Wie oben erwähnt, wäre im Gegensatz zum publizierten Schweizer Modell ein partitioned survival Modell geplant.	GÖG	130
	<ul style="list-style-type: none"> - Zudem existiert kein politisch und gesellschaftlich anerkannter Schwellenwert bezüglich Kosteneffizienz für Medikamente, noch wird erklärt, inwiefern die aktuell vertraulichen Preisen der CDK4/6 Inhibitoren mit einer HTA Analyse vereinbar sind oder mit den sich im Laufe der Zeit verändernden Preisen umgegangen wird. Wir verweisen hier auch auf die Stellungnahme der Interpharma vom 5. Juni 2020. 	Siehe hierzu die Antworten zu den Kommentaren 14 und 74.	GÖG	131
	<ul style="list-style-type: none"> - Die gefundenen Kosteneffizienz Analysen in Tabelle 10 haben zudem auch erhebliche Limitationen: <ul style="list-style-type: none"> o Die existierenden CEM Publikationen sind alle älteren Datums: Der neuste untersuchte Kostenzeitraum ist vom Jahr 2018 (Zhang et al. 2019) o Zu PICO 2 existiert nur eine CEM Analyse (Zhang et al. 2019), was eine Auswertung stark einschränkt. o Palbociclib ist aufgrund der früheren Zulassung disproportional überrepräsentiert. Ribociclib wurde nur in 3 von 8 Publikationen und Abemaciclib in keinem CEM untersucht. o Gerade auch die Unterschiede bezüglich Preisbildung (linear Preise von Ribociclib vs. einheitliche Preise), Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten der einzelnen CDK4/6 Inhibitoren mahnt zur Vorsicht. o Die meisten CEM berücksichtigen nur PALOMA-1 (Phase II) veraltete Daten (Matter-Walstra et al. 2106; 2017) oder extropolieren nicht existierende OS Daten von Palbociclib von anderen Studien (Mistry et al. 2018). Es wäre mehr als wünschenswert, dass aktuelle Studien mit Berücksichtigung von zumindest Phase III Studiendaten in den CEM berücksichtigt werden. 	Vielen Dank für die Hinweise. Die aufgefundenen ökonomischen Analysen werden mit Ausnahme des Schweizer Modells (das in weiten Teilen zu adaptieren ist) im HTA nicht direkt verwendet.	GÖG	132

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	- Das Fehlen einer Budget Impact Analyse Studie kann unser Erachtens nicht einfach durch qualitative Interviews von 1-2 Experten ersetzt werden. Dies bürgt ein grosses Bias Risiko und stellt keine Basis für sachgemässe Entscheidungsfindungen dar.	Eine Budgetauswirkungs-Analyse ist für den HTA vorgesehen. Expertenschätzungen werden (nur) benötigt für den Abgleich verschiedener Input-Parameter für die ökonomischen Analysen, für die keine oder nur wenige Datenquellen vorliegen.	GÖG	133
	- Ob es Sinn macht, sich auf die ursprüngliche Walstra-Matter Publikation von 2016 zu stützen, erachten wir auch als zweifelhaft. Denn nicht nur sind alle Daten, die Preise und Kostenpunkte dieser Publikation veraltet, sondern entspricht das angewandte Modell auch nicht mehr dem «aktuellen Wissenstandard von Modellen». Stattdessen würden wir vorschlagen ein komplett neues Modell zu erarbeiten.	Siehe auch die Antwort zum Kommentar 130. Das Modell muss in vielen Teilen adaptiert und erweitert werden, der Einsatz eines partitioned survival Modell ist geplant. Preise und Kostenpunkte aus dem Modell werden im Rahmen der Adaption aktualisiert oder inflationsangepasst. Die genaue Beschreibung der Methodik erfolgt im HTA.	GÖG	134
	- Analog zu den NMA und den Wirksamkeitspunkten erachten wir aber auch bei CEM die Vermischung aller CDK4/6 und gleichzeitige Berücksichtigung aller Studienpopulationen auf einmal als nicht zielführend. Das Resultat wird aufgrund der vielen Annahmen keine validen Aussage machen können. Dies wurde uns von verschiedenen CEM Experten bestätigt.	Die CDK4/6-Inhibitoren werden im HTA sowohl in der NMA als auch in CEA und BIA getrennt beurteilt. Siehe hierzu die Antworten zu den Kommentaren 28 und 42. Auch die beiden Studienpopulationen (PICO 1 und 2) werden getrennt betrachtet. In der CEA werden die alternativen Interventionen inkrementell verglichen. Eine umfassende Sensitivitätsanalyse wird durchgeführt.	GÖG	135
	Legale, ethische, soziale und organisatorische Analysen - Wie für die anderen Punkten ist eine Analyse dieser Punkte aus der Sicht von Ribociclib und Abemaciclib durchzuführen.	Im Rahmen des HTA sind diese Erweiterungen entsprechend des erweiterten PICO-Schemas vorgesehen.	GÖG	136
	- Wie die jeweiligen Publikationen ausgesucht wurden, ist uns schleierhaft. Es fehlen jegliche Erläuterungen oder Definitionen im Scoping Report.	Siehe hierzu die Antwort zum Kommentar 40.	GÖG	137
	- Es muss sichergestellt werden, dass die aktuellsten Leitlinien, Publikationen berücksichtigt werden.	Siehe die Antworten zu den Kommentaren 78, 79 und 104.	GÖG	138
	- Ausschliesslich narrative und qualitative Resultate unterliegen erneut grossem Bias. Vor allem, da gemäss Scoping Report diese durch ausgewählte Interviews und Expertenmeinungen generiert werden sollen. - Wir begrüssen jedoch die Absicht Patientenorganisationen miteinzubeziehen.	Für die Beantwortung von Fragen in diesen Domains wird in HTAs regelhaft auf sehr unterschiedliche Quellen zurückgegriffen (vgl. auch z. B. das HTA Core Model for the production of core HTAs (version 3.0)), neben empirischen Untersuchungen (soweit vorhanden), können das auch narrative und qualitative Literatur, theoretische Abhandlungen, Experten- oder Patienteninterviews sein.	GÖG	139
	Die oben beschriebenen Punkte erscheinen uns als die relevantesten. Doch aufgrund der kargen Erläuterungen bezüglich effektiven Analyse, Durchführung und Synthese des HTA im Scoping Report können wir weitere, mögliche Problemen nicht ausschliessen.	Auch beim HTA-Bericht ist die Möglichkeit der Stellungnahme vorgesehen.	BAG	140
Pfizer	-			

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Respon der	Nr.
santésuisse	Die Synthese der vorliegenden Evidenz kann nachvollzogen werden. Die Durchführung einer Meta-Analyse zur Beurteilung der Wirksamkeit ist plausibel. Die entsprechenden Studienfragen können so mit hoher Plausibilität beantwortet werden. Die Systematik der Meta-Analyse sollte erläutert werden, insbesondere das Vorgehen, wie Effekte wie OS indirekt geschätzt werden.	Die genaue Beschreibung der Methodik erfolgt im HTA.	GÖG	141
Verein Ethik und Medizin Schweiz (VEMS)	Die geplanten Analysen betr. Kosten/QALY (CEA, ICER) sind durch diverse Bias als experimentell zu bezeichnen und dürfen deshalb nicht für Entscheide zur medizinischen Versorgung verwendet werden. Grund dafür sind die zahlreichen Unwägbarkeiten von QALY, sowohl in der prospektiven wie der retrospektiven Analyse, siehe dazu 10.1016/j.jval.2014.10.007: "Treatment effects on health-related quality of life (QOL) often differ depending on whether they are measured prospectively (before and after treatment) or retrospectively (after treatment only). These two approaches can be subject to different sorts of bias: Prospective evaluations may be biased by scale recalibration (a changed understanding of the response scale), and retrospective evaluations may be biased by recall bias (a wrong assessment of former QOL)." Wir halten es deshalb zum jetzigen Zeitpunkt für falsch, Kostenberechnungen mit QALY durchzuführen und möchten anregen, dass dazu ein Diskurs eröffnet wird.	Vielen Dank für diesen Hinweis. QALYs sind ein nicht unumstrittenes, aber weithin eingesetztes Konzept in der gesundheitsökonomischen Bewertung von Technologien, und es stellt sich hier natürlich die Frage nach einem alternativ vorzuschlagenden Instrument. Es soll aber angemerkt werden, dass neben den QALYs im HTA auch die life years (LY) in die gesundheitsökonomische Bewertung miteinfließen werden.	GÖG	142
Durchführbarkeit HTA				
curafutura	Wie schätzen Sie aufgrund des Scoping-Berichts die Durchführbarkeit eines Full-HTA ein? Teilweise durchführbar			
Eli Lilly (Suisse) SA	Wie schätzen Sie aufgrund des Scoping-Berichts die Durchführbarkeit eines Full-HTA ein? Nicht durchführbar			
	Die Abänderung des Scopes des HTAs ist elementar, da damit nicht nur eine Unternehmung, sondern gleich deren drei betroffen sind. Zu beachten ist dabei, dass ein HTA für die gesamte CDK4/6 Klasse die Komplexität erhöht und hinsichtlich der Methodik (im Unterschied zum eigentlich geplanten «Single Technology Appraisal») ein «Multi Technology Appraisal» notwendig macht. Dies ist mit dem vorliegenden Scoping-Bericht nicht gegeben.	Bezüglich „Multi Technology Appraisal“ siehe bitte die Antwort zum Kommentar 3.	GÖG	144
	In unseren Augen kann ein stichhaltiges HTA nur basierend auf einem systematischen, transparenten und in allen Belangen einwandfreien Prozess erstellt werden. Ein Mindestmass an Genauigkeit – angefangen beim Titel und dem umfassenden Einschluss aller berücksichtigten Arzneimittel, korrekt referenziertem PICO und korrekter Vergleiche, scheint vertretbar.	Siehe hierzu die Antworten zu den Kommentaren 4 und 5.	GÖG	145
	Uns ist es zudem nicht klar welchen Schwellenwert das BAG für die Analyse der Cost-Effectivness Studie einsetzen wird. Weder gesellschaftlich noch politisch wurde ein solcher definiert.	Siehe Antwort zu Kommentar 6, Punkt 1..	GÖG, BAG	146
Interpharma	-			

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Respon der	Nr.
Krebsliga Schweiz	Wie schätzen Sie aufgrund des Scoping-Berichts die Durchführbarkeit eines Full-HTA ein? Durchführbar			
Médecins Fribourg - Ärztinnen und Ärzte Freiburg	-			
Novartis	Wir verweisen hier auch auf unsere Rückmeldung unter "Allgemeiner Kommentar" und die Interpharma Stellungnahme vom 5. Juni 2020. Grundsätzlich würden wir von einer Durchführung dieses äusserst komplexen «Multi-Healthtechnology Assessments» abraten. Natürlich können diese per se durchgeführt werden, doch essentiell dafür sind konsistente Fragestellungen, heterogene Patientenpopulationen in vergleichbaren Indikationen und Studiendaten in den zu untersuchenden Massnahmen. Dies ist im Bereich Brustkrebs mit den CDK4/6 Inhibitoren nicht gegeben, in dem nur wenige direkte Vergleichsstudien existieren und viele indirekte Vergleiche hergeleitet werden müssen. Somit würde die geplante Beurteilung aller CDK4/6 Inhibitoren und aller Patientenpopulationen auf einmal, neben der fraglichen medizinisch wissenschaftlichen Korrektheit der Vermischung, einzig auf unzählige Annahmen mit einem grossen Bias Risiko beruhen.	Siehe auch die Antworten zu den Kommentaren 28, 42 und 135 (auch bezüglich des Missverständnisses, dass die CDK 4/6 Inhibitoren nicht getrennt behandelt würden). Generell ist aber zu sagen, dass Limitationen der NMA natürlich zu sehen sind und in einem HTA jedenfalls sehr klar zu diskutieren sein werden.	GÖG, BAG	147
Novartis	Zudem ist es für uns essentiell, dass die aktuellsten Daten bezüglich signifikanten Überlebensvorteil von Ribociclib in der MONALEESA-3 und MONALEESA-7, sowie den Phase IIIb Studien COMPLEEMENT-1 und RIBECCA im HTA mitberücksichtigt werden. Ausserdem müssen die Unterschiede zwischen den Vergütungen, Zulassungen und Studiendaten der einzelnen CDK4/6 Inhibitoren miteinfließen: Ribociclib besitzt die umfangreichste Datenlage zu signifikanten Überlebensvorteilen in Phase III Studien (2 RCT Studien vs. 1 RCT Abemaciclib vs. keine für Palbociclib). Ribociclib hat als einziger CDK4/6 Inhibitor lineare Packungspreise, wurde in einer selbstständigen prä- & perimenopausalen Phase III Studie untersucht und ist als einziger CDK4/6 Inhibitor in der 1L in Kombination mit Fulvestrant vergütet. Es kann somit nicht davon ausgegangen werden, dass alle CDK4/6 Inhibitoren identisch sind, weshalb wir eindeutig für separate HTA Beurteilungen der CDK4/6 Inhibitoren plädieren. Idealerweise sollen auch separate Assessments bezüglich folgender Patientencharakteristika gemacht werden: - Menopausaler Zustand (prä-/peri- vs. postmenopausal) - Kombinationspartner (Fulvestrant vs. Aromatasehemmer) - Endokrine Sensitivität der Patienten (1L vs. 2L) (spät vs. früher Rückfall, <i>de novo</i>) Aus rein technischer Sichtweise fehlen im Report essentielle Angaben bezüglich unteren Punkten, womit eine finale Einschätzung der Machbarkeit sich als schwierig erweist.	Bezüglich MONALEESA Studien siehe Antworten zu den Kommentaren 31, 36 und 60. Bezüglich der Beobachtungsstudien siehe Antwort zum Kommentar 60. Bezüglich Heterogenität, Subgruppen und separater Analysen siehe Antworten zu den Kommentaren 31, 52, 59, 60 und 67. Die Methodik der NMA wird im HTA ausführlich beschrieben werden.	GÖG	150

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<ul style="list-style-type: none"> - Sensitivitätsanalyse der NMA - Umgang mit Heterogenität und inkonsistenter Datenlage - Referenz Vergleichsverfahren zur Bestimmung der relativen Wirksamkeit & Kosten - Einschluss von Überlebensdaten und neusten Daten - Definitionen der einzelnen Untersuchungsaspekte, der Kostenparameter und der Ein- und Ausschlusskriterien 			
Pfizer	<p>Durchführbarkeit HTA (Page 68-75)</p> <p>We agree that under the premise that compromises in accuracy (e.g. inclusion of heterogeneous populations (page 69)) are acceptable, an HTA could be performed. However, Pfizer strongly questions that a recommendation - as to whether CDK4/6 inhibitors should still be reimbursed in future – should be based on such compromises.</p>	<p>The HTA report will transparently present and analyse the available evidence. The limitations of the available evidence will be discussed. The conclusions of the report will regard the evidence. The report will not contain any recommendations with respect to reimbursement. The Federal Commission will formulate a reimbursement proposal and the Federal Office of Internal Affairs will define a decision.</p>	BAG	152
	<p>As pointed out by the scoping report, the body of evidence for CDK4/6 inhibitor is small (page 68), since on the one hand, clinical trials (for CDK4/6 inhibitor + AI) are not yet completed, or for those which are completed, the set of data is “very heterogenic” and thus do not permit a meaningful comparison. In fact, cross-trial comparisons are likely to be confounded by various factors, such as differences in inclusion/exclusion criteria and baseline patient characteristics, and such comparisons can lead to inaccurate conclusions and suggest misleading similarities or differences among agents.</p>	<p>Please see answers to comments 31, 52 and 67.</p>	GÖG	153
	<p>Irrespective of this technical consideration, we are surprised that the reimbursement of CDK4/6 inhibitors is fundamentally questioned in Switzerland and that the delisting from the SL is being considered. As mentioned earlier, the approval of CDK4/6 inhibitors for HR+/HER2- LA/MBC has transformed the treatment landscape of breast oncology, arguably representing one of the most important new treatments in breast oncology over the past two decades (Spring 2020).</p> <p>End of 2018, PAL had been submitted to be reviewed by the HTA department of the BAG, since the price was considered as being “too high”, given the “lack of significant prolongation of OS, the increased incidence of grade 3 or 4 adverse events (i.e. neutropenia), and the controversial interpretation of the data regarding the improvement of QoL and health status“. It was suggested, that the price should be reduced, to compensate for the “lack of data“.</p> <p>Since then, an important amount of evidence (as laid out in detail in our feedback) was generated, showing that</p>		BAG	154

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>1) all three CDK4/6 inhibitors show an overall survival advantage (NICE 2020, Schettini 2020, Ramos-Esquivel 2018, Rugo 2020, Danish Medicines Council 2020),</p> <p>2) Side effects of CDK4/6 inhibitors are well manageable (Thill 2018, Loibl 2019) and</p> <p>3) QoL in 1L is considered to be at the same level of very well tolerated ET, and in 2L to improve QoL (ESMO 2018).</p> <p>In summary, we are convinced - supported by guidelines, international experts, numerous publications and patient feedback - that the introduction of CDK4/6 inhibitors has brought significant improvement to the treatment landscape for HR+/HER2- LA/MBC patients. In a very heterogeneous disease, all three CDK4/6 inhibitors have shown clinically significant results and tolerability. It is important to note that despite comparable results in terms of clinical efficacy, each CDK4/6 inhibitor has specific properties that make them unique and not interchangeable (Marra 2019). We believe that patients in Switzerland should continue to have access to as many effective and well-tolerated treatment options as possible.</p>	<p>The HTA will present and analyse the available evidence in an objective and transparent matter. The HTA report will not contain a reimbursement recommendation. Differences between CDK4/6 inhibitors are being acknowledged. No changes required.</p>		
	<p>References</p> <p>Andreopoulou, E and Hortobagyi GN. Prognostic Factors in Metastatic Breast Cancer: Successes and Challenges Toward Individualized Therapy. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2008; pp3660-3662 DOI: 10.1200/JCO.2008.16.1026 (Andreopoulou 2008)</p> <p>Rugo HS, Rumble RB, Macrae E, et al. Endocrine Therapy for Hormone Receptor-Positive Metastatic Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Guideline. <i>Journal of Clinical Oncology</i> 2016;34(25):3069-103. doi.org/10.1200/JCO.2016.67.1487 (ASCO 2016)</p> <p>CADTH - pERC Final Recommendation – Ribociclib in combination with Fulvestrant (CADTH 2020)</p> <p>CADTH - pERC Final Recommendation – Final economic guidance Report (CADTH 2018)</p> <p>Medicines Council. “Background for The Medicine Council’s treatment guide for CDK4/6 inhibitors for ER+/HER2- locally advanced or metastatic breast cancer”. January 2020. www.medicinraadet.dk. (Danish Medicines Council 2020)</p> <p>Darden C, Mitra D, McSorley D, et al. Treatment satisfaction in women receiving palbociclib combination therapies for advanced/metastatic breast cancer. <i>Future Oncology</i> 2018 ;15(2):141-50. doi: https://dx.doi.org/10.2217/fo-2018-0531 (Darden 2019)</p> <p>Cardoso F, Senkus E, Costa A, et al. 4th ESO-ESMO International Consensus Guidelines for Advanced Breast Cancer (ABC 4)dagger. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> 2018;29(8):1634-57. doi: 10.1093/annonc/mdy192 [published Online First: 2018/07/23] (ESMO Guidelines 2018)</p> <p>Fontanellaa, C, Bolzonelloa, S, Lederer, B, Aprilea, G. Management of Breast Cancer Patients with Chemotherapy-Induced Neutropenia or Febrile Neutropenia. <i>Breast Care</i> 2014; 9:239–245 DOI: 10.1159/000366466 [published Online: August 22, 2014] (Fontanella 2014)</p>	-	-	-

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>Forsythe A, Chandiwana D, Barth J, et al. Is progression-free survival a more relevant endpoint than overall survival in first-line HR+/ HER2? Metastatic breast cancer? <i>Cancer management and research</i> 2018;10:1015-25. doi: 10.2147/CMAR.S162714 (Forsythe 2018)</p> <p>Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. <i>Annals of Oncology</i> 2016;27(6):1047-54. doi: https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdw139 QoL in PALOMA 3 (Harbeck 2016)</p> <p>Higgins, J, Thompson, S. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. <i>Statistics in medicine</i> 2002; 21:1539–1558 (DOI: 10.1002/sim.1186) (Higgins 2002) IBRANCE Patient Information (PI) [Zuletzt aufgerufen am 01-05-2020]</p> <p>Lobbezoo, D, van Kampen, R, Voogd, A et al. Prognosis of Metastatic Breast Cancer: Are There Differences Between Patients With De Novo and Recurrent Metastatic Breast Cancer? <i>British Journal of Cancer</i> 2015; 112, 1445–1451 doi: 10.1038/bjc.2015.127 (Lobbezoo 2015)</p> <p>Loibl, Sibylle 2019 – ESMO Kongress. HR+/HER2- Advanced breast cancer: what are the latest developments in CDK4/6 inhibition from the ESMO Breast Cancer Congress 2019? Recording https://esmo-breast-2019-webinar.touchoncology.com/ [Zuletzt aufgerufen am 27-05-2020] (Loibl 2019 – ESMO)</p> <p>Loibl, Sibylle 2019 – ESMO Kongress (Touchoncology). “Expert insight into key data presented at the ESMO Breast Cancer Congress 2019 and latest developments in CDK4/6 inhibitors “ https://esmo-breast-2019-interviews.touchoncology.com/professor-sibylle-loibl/ [Zuletzt aufgerufen am 01-05-2020] (Loibl 2019 – Touch) (Prognosis / Resistance: 5min12; Safety: 6min40)</p> <p>Mamiya H, Tahara RK, Tolaney SM, et al. Cost-effectiveness of palbociclib in hormone receptor-positive advanced breast cancer. <i>Annals of Oncology</i> 2017;28(8):1825-31. doi: https://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdx201 (Mamiya 2017)</p> <p>Marra A, Curigliano G. Are all cyclin-dependent kinases 4/6 inhibitors created equal? <i>npj Breast Cancer</i> 2019;5(1):27. doi: 10.1038/s41523-019-0121-y (Marra 2019)</p> <p>Matter-Walstra K, Ruhstaller T, Klingbiel D, et al. Palbociclib as a first-line treatment in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer not cost-effective with current pricing: a health economic analysis of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). <i>Breast cancer research and treatment</i> 2016;158(1):51-57. doi: 10.1007/s10549-016-3822-z [published Online First: 2016/06/10] (Ramos-Esquivel 2018)</p> <p>McShane, T, Wolfe, T, Ryan, J. Updates on managing advanced breast cancer with palbociclib combination therapy. <i>Therapeutic Advances in Medical Oncology</i> 2018; doi/10.1177/1758835918793849 (McShane 2018)</p> <p>Gradishar, W, Anderson, B, Abraham, J et al. Breast Cancer, Version 4.2020, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. (NCCN Guideline 4.2020)</p>			

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Responder	Nr.
	<p>National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Palbociclib with fulvestrant for treating hormone receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer. October 2019 [Published January 2020] (NICE 2020)</p> <p>Ramos-Esquivel, A, Hernández-Steller, H, Savard, MF, Ulises Landaverde, D. Cyclin-dependent kinase 4/6 inhibitors as first-line treatment for post-menopausal metastatic hormone receptor-positive breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis of phase III randomized clinical trials. <i>Breast Cancer</i> 2018; 25:479-488, doi.org/10.1007/s12282-018-0848-6 (Ramos-Esquivel 2018)</p> <p>Richardson D, Zhan L, Reynolds M et al. Daily Mood, Pain, and Fatigue Among Participants in the MADELINE Study. <i>SABCS Abstract P1-19-35.2020</i> (Richardson 2020)</p> <p>Rugo HS, Dieras V, Gelmon KA, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. <i>Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology</i> 2018;29(4):888-94. doi: 10.1093/annonc/mdy012 [published Online First: 2018/01/24] (Rugo 2018)</p> <p>Rugo HS, Haltner, A, Zhan, L et al. Matching-adjusted indirect comparison of Palbociclib versus Ribociclib and Abemaciclib in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer. <i>ESMO Breast Cancer 2020 Poster 156P</i> (Rugo 2020 MAIC)</p> <p>Schettini, F, Giudici, F, Giuliano, M et al. Overall survival of CDK4/6-inhibitors-based treatments in clinically relevant subgroups of metastatic breast cancer: systematic review and meta-analysis. <i>Journal of the National Cancer Institute</i>. 2020 May 14; djaa071. doi: 10.1093/jnci/djaa071. Online ahead of print. (Schettini 2020)</p> <p>Serra, F, Lapidari, P, Quaquareni, E et al. Palbociclib in metastatic breast cancer: current evidence and real-life data. <i>Drug in context</i>. 2019; 8: 212579 DOI: 10.7573/dic.212579 (Serra 2019)</p> <p>Spring, Laura, et al. "Cyclin-dependent kinase 4 and 6 inhibitors for hormone receptor-positive breast cancer: past, present, and future. <i>The Lancet</i>. 2020; 395: 817.27 (Spring 2020)</p> <p>Stearns V, Brufsky AM, Verma S, et al. Expanded-Access Study of Palbociclib in Combination With Letrozole for Treatment of Postmenopausal Women With Hormone Receptor-Positive, HER2-Negative Advanced Breast Cancer. <i>Clinical breast cancer</i> 2018;18(6):e1239-e45. doi: https://dx.doi.org/10.1016/j.clbc.2018.07.007 (Stearns 2018)</p> <p>Sweegers C. Farmacotherapeutisch rapport palbociclib (Ibrance®) bij de behandeling van hormoonreceptor-positieve, HER2-negatieve gevorderde of gemetastaseerde borstkanker: Onderdeel van de initiële beoordeling van specialistische geneesmiddelen. Diemen, NL, 2017. (Sweegers 2017)</p> <p>Thill M, Jackisch C, Janni W, et al. AGO Recommendations for the Diagnosis and Treatment of Patients with Locally Advanced and Metastatic Breast Cancer: Update 2019. <i>Breast care (Basel, Switzerland)</i> 2019;14(4):247-55. doi: 10.1159/000500999 [published Online First: 2019/09/29] (Thill 2018)</p>			

Stakeholder	Stakeholder comment	Response	Respon der	Nr.
	<p>Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall Survival with Palbociclib and Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> 2018;379(20):1926-36. doi: https://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1810527 (Turner 2018)</p> <p>Ward, M, Harnett, J, Bell, J, Mardekian, J. Risk Factors of QTc Prolongation in Women With Hormone Receptor–positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–negative Metastatic Breast Cancer: A Retrospective Analysis of Health Care Claims Data. <i>Clinical Therapeutics</i> 2019 Mar;41(3):494-504.e1. doi: 10.1016/j.clinthera.2019.01.012. Epub 2019 Feb 18. (Ward 2019)</p>			
santésuisse	<p>Wie schätzen Sie aufgrund des Scoping-Berichts die Durchführbarkeit eines Full-HTA ein? Durchführbar</p>			
	Die Studienlage ist für die Durchführung des HTA im Rahmen der Beurteilung der Wirksamkeit ausreichend. Zur Beurteilung der Wirtschaftlichkeit sollen die Kostendaten in der Schweiz berücksichtigt werden.	Die Berücksichtigung der Schweizer Kostendaten ist für den HTA-Bericht, abhängig von deren Verfügbarkeit, geplant.	GÖG	155
Verein Ethik und Medizin Schweiz (VEMS)	<p>Wie schätzen Sie aufgrund des Scoping-Berichts die Durchführbarkeit eines Full-HTA ein? Nicht durchführbar</p> <p>Keine Datengrundlage für die Schweiz und die Plausibilisierungen der Analysen. Auch zu den ethischen Fragen besteht Forschungsbedarf, bevor überhaupt an eine Implementierung im Full-HTA gedacht werden kann. Die Berechnungen basieren auf zahlreichen Hypothesen, welche ungenügend validiert sind. Dies führt dazu, dass die medizinische Effizienz falsch beurteilt wird. Auch die Effizienz zur Vermeidung von indirekten Kosten / sozialen Kosten und der Dysutility Effekt einer verweigerten aber wirksamen Therapie (Rationierung aus Kostengründen wegen zu hohen Kosten / QALY) sowie die künstliche Reduktion der Auswahl einer wirksamen Behandlung sind alles Effekte, welche nicht diskutiert werden. Es scheint im Scoping Bericht einseitig auf die Vermeidung von Kosten geschaut zu werden, was für eine Voreingenommenheit der Prüferinnen und Prüfer spricht. Es fehlt ferner eine Analyse früherer Budget Impact Analysen und deren Fehlerhaftigkeit (beobachtete Kosteneffekte viel tiefer als behauptet).</p>	<p>Zur Frage der Verwendung von QALYs und dem Umgang mit Unsicherheiten in den Berechnungen siehe bitte die Antworten zu den Kommentaren 50, 95 und 142.</p> <p>HTA und CEA zielen nicht auf Rationierung im Gesundheitswesen ab. Ziel ist es, Ressourcen so zu verteilen, dass der Gesamtnutzen maximiert wird. In der entscheidungsanalytischen Modellierung werden sowohl langfristige Kosten, als auch Nutzen analysiert. Dies beinhaltet somit auch Kostenreduktionen z.B. aufgrund geringerer Nebenwirkungen oder Folgebehandlungen.</p> <p>Die Analyse früherer BIAs gibt keinen Aufschluss über Kosteneffizienz.</p> <p>Die Ergebnisse der CEA werden im Rahmen der Validierung auch mit bisherigen CEA Modellierungsstudien verglichen unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Inputparameter und des Analysekontexts.</p>	GÖG	156

Literatur:

1. Matter-Walstra K, Ruhstaller T, Klingbiel D, et al. Palbociclib as a first-line treatment in oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer not cost-effective with current pricing: a health economic analysis of the Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK). *Breast cancer research and treatment* 2016;158(1):51-57. doi: 10.1007/s10549-016-3822-z [published Online First: 2016/06/10]
2. Guo Q, Lin X, Ye L, et al. Comparative Efficacy of CDK4/6 Inhibitors Plus Aromatase Inhibitors Versus Fulvestrant for the First-Line Treatment of Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer: A Network Meta-Analysis. *Targeted Oncology* 2019;14(2):139-48. doi: <https://dx.doi.org/10.1007/s11523-019-00633-9>
3. Zhang T, Feng F, Zhao W, et al. Comparative efficacy of different targeted therapies plus fulvestrant for advanced breast cancer following progression on prior endocrine therapy: a network meta-analysis. *Cancer management and research* 2018;10:5869-80. doi: <https://dx.doi.org/10.2147/CMAR.S176172>
4. El Rassy E, Bakouny Z, Assi T, et al. Different inhibitors for the same target in metastatic luminal breast cancer: is there any difference? *Future Oncology* 2018;14(9):891-95. doi: <https://dx.doi.org/10.2217/fon-2017-0532>
5. Zhang T, Feng F, Zhao W, et al. Effect of first-line endocrine therapy in patients with hormone-sensitive advanced breast cancer: a network meta-analysis. *OncoTargets and therapy* 2018;11:2647-56. doi: <https://dx.doi.org/10.2147/OTT.S165681>
6. Rossi V, Berchiolla P, Giannarelli D, et al. Should All Patients With HR-Positive HER2-Negative Metastatic Breast Cancer Receive CDK 4/6 Inhibitor As First-Line Based Therapy? A Network Meta-Analysis of Data from the PALOMA 2, MONALEESA 2, MONALEESA 7, MONARCH 3, FALCON, SWOG and FACT Trials. *Cancers (Basel)* 2019;11(11):26. doi: <https://dx.doi.org/10.3390/cancers11111661>

Formular B: Allgemeine Kommentare und Stellungnahmen der Stakeholder zum HTA-Prozess des BAG

Stakeholder	Stakeholder comment	Lfd. Nr.
curafutura	<p>Das BAG hatte ein HTA zur Plausibilisierung und Überprüfung der Wirksamkeit, Sicherheit und Wirtschaftlichkeit der Behandlung mit Plabociclib vorgeschlagen.</p> <p>An sich hätte das BAG bereits die Verpflichtung im Rahmen der 3-Jahresüberprüfung zu überprüfen, ob die Aufnahmekriterien noch immer erfüllt sind. Dabei können auch bestehende ausländische HTAs oder Beurteilungen verwendet werden.</p> <p>Es stellt sich die Frage ob im Rahmen der 3-Jahresüberprüfung nicht schon genügend Elemente für eine Einschränkung der Verwendung vorliegen, wenn sich wie in diesem Fall berechnete Fragen bezüglich der Wirksamkeit und Sicherheit stellen.</p>	2
Interpharma	<p>Mit vorliegendem Scoping-Report «Palbociclib zur Behandlung von fortgeschrittenem Brustkrebs» nimmt das BAG erstmals ein HTA zu einem innovativen, noch nicht abschliessend erforschten Arzneimittel in Angriff. Wir lehnen insbesondere das formale Vorgehen des BAG ab. Hauptsächlich sehen wir folgende Kritikpunkte:</p> <ol style="list-style-type: none"> 2. Fokus auf Desinvestment bei einer neuen hoch-innovativen Produktklasse 3. Mangelhafte Prozesse und Methodik. So zum Beispiel: Die Begründung für die Durchführung des HTA ist offenkundig voreingenommen. Zudem wurde das Thema vom HTA-betreuenden Amt selbst eingereicht. 5. Erstmals will das BAG ein HTA in einem sich dynamisch entwickelnden und innovativem Umfeld durchführen. Der Umgang mit den laufend generierten neuen Daten ist nicht geregelt. 	6
	<p>Das BAG selbst hat das Thema im 2018 zur Prüfung eingereicht. Gemäss Eingabe und Plausibilisierung war der Grund für das HTA folgender: «Es handelt sich bei der Therapie mit Palbociclib um eine sehr teure Behandlung welche sehr hohe Kosten verursacht und nicht kosten-effektiv ist». Als mögliche Lösung und Massnahme wurde bisher in allen Dokumenten (Eingabe und Plausibilisierung) eine Kostensenkung vorgeschlagen.</p>	7
	<p>Auch wenn das HTA-Programm in der Schweiz grundlegend das Ziel verfolgt, «nicht wirksame und nicht effiziente Leistungen zu reduzieren, die Qualität des Gesundheitswesens zu erhöhen und die Kosten zu verringern», so kann der Beweis, dass dies für ein Produkt zutrifft, nicht allein durch die Einreichung des Themas gegeben sein. Vielmehr sollte davon ausgegangen werden, dass wenn das BAG (Abteilung Arzneimittel-aufnahme) die Aufnahme auf die SL nach allerneuester Praxis verfügt hat, ein Arzneimittel nicht innerhalb von weniger als 12 Monaten obsolet wird.</p>	11
	<p>Aus Sicht des Verbands verwundert es, dass das BAG die CDK4/6 Hemmer derart in Frage stellt, dass selbst nach substanzieller Preissenkung die Intention besteht und die voreingenommene Meinung herrscht, die Leistung müsse gestrichen werden.</p> <p>Wir bitten das BAG Stellung zu nehmen, weshalb es eine erst kürzlich als WZW-konform erachtete Therapie, die von internationalen Leitlinien empfohlen wird, als «obsolete OKP-Leistung» betrachtet. In wie weit wird der Wunsch, CDK4/6 tendenziell aus dem Leistungskatalog zu streichen, von Schweizer Brustkrebsexperten, Patientenorganisationen und EAK-Mitgliedern gestützt? Wir bitten das BAG – bevor ein zeitaufwendiges und kostspieliges HTA durchgeführt wird – eine entsprechende Handlungsempfehlung zu prüfen und dazu Stellung zu nehmen.</p>	13
	<p>Auch fehlen klar kommunizierte Rahmenbedingungen sowie Prozess- und Ablaufstrukturen. Entgegen etablierter HTA-Verfahren werden in der Schweiz beispielsweise die Zulassungsinhaberinnen der betroffenen Produkte nicht gebeten, relevante Studiendaten bzw. eigene Berechnungsmodelle einzureichen. Der Scoping-Bericht erfolgt allein auf Literatursuche von publizierten Daten. Das BAG plant gemäss Scoping Report zwar bei Studien, in denen Details fehlen, auf Autoren von Publikationen zuzugehen; eine Einbindung der Zulassungsinhaberinnen, wie es in etablierten HTA-Märkten üblich ist, wird jedoch nicht vorgesehen.</p>	15
	<p>Bis dato war das Vorgehen nicht sonderlich problematisch. Einerseits, da das BAG alte, bereits «ausgeforschte» Therapiegebiete mittels HTA überprüft hat, wo wenig bis keine neuen Daten entstehen. Andererseits, da sich das Thema des HTAs aus dem Titel und der Plausibilisierung schlussfolgern lassen konnte.</p>	16

Stakeholder	Stakeholder comment	Lfd. Nr.
	<p>Beides trifft auf den vorliegenden HTA-Bericht nicht zu:</p> <ul style="list-style-type: none"> - CDK4/6-Hemmer sind noch nicht abschliessend erforscht und neue Daten werden laufend generiert. Das derzeitige HTA-Verfahren in der Schweiz ist auf das dynamische Umfeld von innovativen, nicht abgeschlossenen Therapiegebieten nicht ausgerichtet. Zwar kann eine Zulassungsinhaberin proaktiv Daten anbieten, muss dies aber innert 20 Tagen nach Erhalt des Scoping Reports tun. NICE beispielsweise gewährt Zulassungsinhaberinnen acht Wochen, um ihre Dossiers einzureichen. 	
	<p>Wir bitten das BAG, aufgrund der offensichtlichen Limitationen des aktuellen HTA-Vorgehens den aktuellen Prozess grundlegend zu überdenken.</p>	18
	<p>Selbst wenn das BAG überzeugt ist, dass der Scoping Report erlaubt, den geplanten HTA zu kommentieren, so wird aufgrund der oben dargelegten Punkte klar, dass das Vorgehen des BAGs und vor allem die Ausrichtung des Schweizer HTA-Programms auf «Disinvestment» noch nicht ausreichend ausgereift ist.</p> <p>Es verwundert nicht, dass Carlabro et al. zu folgendem Schluss gelangt:</p> <p><i>«Disinvestment is a relatively new concept in HTA that could pose challenges also from a methodological point of view. To tackle these challenges, it is necessary to construct experiences at international level with the aim to develop new methodological approaches to produce and grow evidence on disinvestment policies and practices.»</i></p> <p>Wir bitten das BAG, zu den methodischen Schwierigkeiten, die im Zusammenhang mit «Disinvestment»-Entscheidungen auftreten, Stellung zu nehmen und schlagen vor, dass zunächst grundlegende gesundheitspolitische Abklärungen getroffen werden, bevor das HTA-Projekt weiterverfolgt wird.</p>	19
<p>Médecins Fribourg - Ärztinnen und Ärzte Freiburg</p>	<p>Cependant pourquoi cette nouvelle évaluation? En effet ces traitements sont déjà enregistrés par Swissmedic et ces études ont également été réalisées par l'OFSP.</p>	21
<p>Novartis</p>	<p>Wir haben grundsätzliche Bedenken bezüglich des beabsichtigten HTAs, welche wir nachfolgend auflisten. Wir verweisen gleichzeitig auch auf die Stellungnahme von Interpharma vom 5. Juni 2020. Vertiefende Ausführungen einzelner Punkte finden Sie zudem auch in den unteren Abschnitten 2-5.</p> <p>Generelle Punkte (siehe auch Stellungnahme von Interpharma vom 5. Juni 2020)</p> <p>Die Initiierung des HTA wurde unseres Wissens durch das BAG veranlasst, bevor Palbociclib (wie auch Ribociclib und Abemaciclib) sich vor weniger als 12 Monaten einer neuerlichen Wirtschaftlichkeitsprüfung unterzogen haben und dabei als «wirtschaftlich» erachtet wurden. Womit uns die jetzige Durchführung eines HTA mit dem Ziel einer drastischen Kostensenkung für überholt und unzweckmässig erscheint. Dies steht im Gegensatz zu anderen noch nie überprüften Leistungen der OKP.</p> <p>Es fehlen klare Rahmenbedingungen und Prozessstrukturen für eine Durchführung des HTA bei innovativen Medikamenten, geschweige denn ein politisch und gesellschaftlich getragener Schwellenwert der bezüglich Kosteneffizienz herbeigezogen werden kann.</p> <p>Der HTA Scoping Bericht und das HTA dürfen die gesetzlich vorgesehene Wirtschaftlichkeitsprüfung nach Art. 65b KVV nicht vorwegnehmen oder ersetzen. Im geplanten HTA sollen die WZW Kriterien von drei Vergleichspräparaten, darunter Ribociclib, untersucht werden. Damit sehen wir als Zulassungsinhaberin ein erhebliches Risiko, dass die Ergebnisse des HTA für eine künftige WZW Prüfung des BAG vorwegnehmen.</p>	22
	<p>Es fehlen klare Rahmenbedingungen und Prozessstrukturen für eine Durchführung des HTA bei innovativen Medikamenten, geschweige denn ein politisch und gesellschaftlich getragener Schwellenwert der bezüglich Kosteneffizienz herbeigezogen werden kann.</p>	23
	<p>Der HTA Scoping Bericht und das HTA dürfen die gesetzlich vorgesehene Wirtschaftlichkeitsprüfung nach Art. 65b KVV nicht vorwegnehmen oder ersetzen. Im geplanten HTA sollen die WZW Kriterien von drei Vergleichspräparaten, darunter Ribociclib, untersucht werden. Damit sehen wir als Zulassungsinhaberin ein erhebliches Risiko, dass die Ergebnisse des HTA für eine künftige WZW Prüfung des BAG vorwegnehmen.</p>	26

Stakeholder	Stakeholder comment	Lfd. Nr.
	Eine indirekte Veröffentlichung der vertraulichen Preise durch das BAG im Rahmen eines HTA verstiesse aus unserer Sicht gegen den Vertrauensschutz. Die Frage ist angesichts der geplanten Veröffentlichung des HTA wichtig und vor der Vergabe des Auftrags für das HTA zu klären und uns darüber zu informieren. Wir bitten diesbezüglich um eine Klärung unter Einbezug der Sektion Arzneimittelaufnahmen.	27
Verein Ethik und Medizin Schweiz (VEMS)	Bevor ein solches HTA weitergeführt wird, sollten grundlegende Regeln hinsichtlich Beurteilungen in der Schweiz ausgearbeitet werden.	50
	Besonders peinlich sind massive Überschätzungen der Kosten / QALY, die dann im Nachhinein korrigiert werden müssen (10.1007/s10549-017-4209-5) und auch dann noch für zahlreiche Fragen und Unklarheiten sorgen.	95
curafutura	Grundsätzlich scheint die Datenlage vorhanden zu sein, wenn auch die Ergebnisse sehr kontrovers sind. Wahrscheinlich wird jedoch die Realität die HTA überholen und allfällige Schlussfolgerungen kaum zu entsprechenden Entscheidungen führen. Anstelle von HTA wäre daher zu prüfen, dass Arzneimittel mit fehlender oder unvollständiger Evidenz entsprechend niedrig zu bepreisen, den Lizenznehmer aber zuzugestehen die Preise bei nachgewiesener Evidenz erhöhen zu können.	143
Novartis	Falls der Zweck des HTA tatsächlich sein sollte, die Erkenntnisse in die Wirtschaftlichkeitsprüfung der CDK4/6 Inhibitoren einfließen zu lassen, dann sind etwaige Resultate aufgrund der etlichen Annahmen und qualitativen Beschreibungen nicht sinnvoll. Dies stellt erneut den ganzen Nutzen des HTA mit den aufzubringenden Ressourcen in Frage. Als Alternative würden wir vorschlagen, sich auf <i>einen</i> Themenbereich zu konzentrieren, um daraus auch aussagekräftige Schlussfolgerungen machen zu können.	148
	<p>Alles in allem erscheint uns die geplante HTA Untersuchung «zu viel auf einmal zu wollen», ohne genauen Prozessstrukturen, die nötige Genauigkeit und klare Zielvorgabe. Das Letztere scheint gerade aufgrund der kürzlich durchgeführten Wirtschaftlichkeitsprüfung aller CDK4/6 Inhibitoren und der damit überholten ursprünglichen HTA Frage relevant. Dies lässt uns hinterfragen, ob eine Durchführung eines HTA der CDK4/6 Inhibitoren aus technisch, klinisch und Ressourcen Sicht, Sinn macht. Wir würden behaupten: Nein.</p> <p>Denn eine gänzliche Streichung / Desinvestment einer dringend gebrauchten, innovativen Therapie aus der Spezialitätenliste und die gänzliche Verlagerung auf Art. 71 KVV wäre mit dem Grundgedanken des KVG, den Schweizer Patienten einen einheitlichen Zugang zu den neusten Medikamenten zu gewähren, nicht vereinbar und auch rein ethisch äusserst fragwürdig.</p>	151
Pfizer	But, more importantly, the financial impact of CDK4/6 inhibitors on the Swiss health care system was significantly reduced, by the agreement on confidential prices for all CDK4/6 inhibitors (in all combinations, and in all treatment lines), as well as by restricting the reimbursement to those patients “not eligible for ET monotherapy”(SL Limitatio). Consequently, an HTA seems no longer necessary or justifiable.	154