

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Pertuzumab (neues AWG)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Januar 2016  
von 10.05 Uhr bis 12.07 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Isbary  
Herr Dr. Knoerzer  
Herr Prof. Dr. Ruof  
Frau Dr. Scherer

Angemeldeter Teilnehmer für die **Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO):**

Herr Prof. Dr. Untch

Angemeldete Teilnehmerin für das **Klinikum der Universität München:**

Frau Dr. Würstlein

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

Herr Dr. Büttner  
Frau Dr. Hanne

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Wallwiener

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS):**

Herr Prof. Dr. Schneeweiss

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

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

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch  
Frau Vogel

Beginn der Anhörung: 10.05 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss zur mündlichen Anhörung im Rahmen des frühen Nutzenbewertungsverfahrens zu Pertuzumab, zweiter – ich sage es jetzt einmal untechnisch – Durchgang, also neues Anwendungsgebiet. Basis des heutigen Anhörungstermins ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 1. Dezember 2015, die Ihnen allen bekannt ist, eine Dossierbewertung, die in diesem Anwendungsgebiet partiell geringeren Nutzen als die zweckmäßige Vergleichstherapie als Ergebnis zeitigt. Deshalb ist sicherlich auch ein Schwerpunkt der Anhörung heute, ob und inwieweit bei Zugrundelegung der gleichen Studie, die sowohl von der Zulassungsbehörde wie auch vom G-BA bewertet worden ist, die Bindungswirkungen der Zulassung erreicht werden. Das ist eine Rechtsfrage, über die wir sicherlich zu sprechen haben, auch über eine Reihe von technischen Dingen.

Stellungnahmen haben abgegeben zum einen Roche Pharma AG als pharmazeutischer Unternehmer, dann die Deutsche Gesellschaft für Pathologie und der Bundesverband Deutscher Pathologen, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Senologie, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie, Lilly Deutschland, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Frau Dr. Würstlein, Klinikum der Universität München, der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und – ich sage es der guten Ordnung halber – das Paul-Ehrlich-Institut, das in einer umfänglichen Stellungnahme eben auch noch einmal die Problematik Zulassung/frühe Nutzenbewertung/Bindungswirkungen bei den zugrundeliegenden Prozessen dargestellt hat.

Ich begrüße zur heutigen Anhörung als Teilnehmer Herrn Dr. Isbary, Herrn Dr. Knoerzer, Herrn Professor Dr. Ruof und Frau Dr. Scherer von Roche, Herrn Professor Dr. Untch von der Kommission Mamma der AGO, Frau Dr. Würstlein vom Klinikum der Universität München, Herrn Dr. Büttner und Frau Dr. Hanne von Lilly, Herrn Professor Dr. Wallwiener von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, Herrn Professor Dr. Schneeweiss von der Deutschen Gesellschaft für Senologie, Frau Professor Dr. Lüftner und Herrn Professor Dr. Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie Herrn Dr. Rasch und Frau Vogel vom vfa. – Alle sind da.

Der guten Ordnung halber der übliche Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb jeweils Namen und entsendendes Unternehmen bzw. entsendende Gesellschaft, die Sie vertreten, nennen.

Ich würde zunächst das Wort dem pharmazeutischen Unternehmer geben, um die wesentlichen Punkte seiner Stellungnahme zur IQWiG-Dossierbewertung darzulegen. Wir werden uns heute schwerpunktmäßig mit der Fragestellung zu beschäftigen haben, inwieweit pCR ein so valider Endpunkt ist, dass er am Ende berücksichtigt werden kann. Wenn das dem Grunde nach der Fall ist, werden wir uns im zweiten Schritt mit der Frage zu beschäftigen haben: Kann pCR dann berücksichtigt werden, wenn es keine vollständige Surrogatvalidierung gibt? Dann werden wir uns schwerpunktmäßig auch mit den Fragestellungen im Zusammenhang mit den Abbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse zu beschäftigen haben, aus denen das IQWiG in der Dossierbewertung ja einen geringeren Nutzen gegenüber der zVT gefolgert hat. Da werden wir sicherlich ein bisschen dezidiert über die einzelnen hier zugrundeliegenden Ereignisse zu sprechen haben. Das ist aber nur das, was mir jetzt am Herzen liegt. Es steht natürlich jedermann frei, auch andere Themenkomplexe hier anzusprechen.

Ich gehe davon aus, Herr Professor Ruof, dass Sie beginnen werden. Dann erteile ich Ihnen das Wort für den pharmazeutischen Unternehmer. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Verehrte Mitglieder des G-BA! Verehrter Herr Hecken! Vielen Dank für die Möglichkeit, heute Pertuzumab in einem erweiterten Anwendungsgebiet mit Ihnen zu diskutieren. Wie Sie schon gesagt haben, Herr Hecken, beschäftigen wir uns zum zweiten Mal mit diesem Produkt. Das erste Mal, vor circa zwei Jahren, haben wir uns mit dem metastasierten Mammakarzinom befasst, das heißt, genau mit dem anderen Ende des Therapiespektrums, nämlich der weit fortgeschrittenen Erkrankung. Heute befassen wir uns mit der ganz frühen Erkrankung, häufig Erstdiagnose, in der Regel eben vor der Operation, wo die neoadjuvante Therapie stattfindet.

Mit mir zusammen – Sie haben die Namen schon genannt; ich erwähne die Personen mit ihren Funktionen noch einmal – sind hier: Herr Privatdozent Isbary, der den Bereich Medizin in unserem Hause vertritt, Frau Dr. Scherer, die als Ärztin im Bereich Market Access das Dossier verantwortet, und Herr Dr. Knoerzer, der die Statistik im Haus vertritt und den Sie aus bisherigen Anhörungen bereits kennen.

Die Grundlage für die erweiterte Zulassung ist die sogenannte NeoSphere-Studie. Das ist eine vierarmige Studie, von der zwei Arme für uns heute von Relevanz sind: zum einen die Einfachblockade des HER2-Rezeptors mit Trastuzumab und zum anderen die Doppelblockade des HER2-Rezeptors mit Trastuzumab und Pertuzumab. Hintergrundtherapie in beiden Therapiearmen ist Docetaxel als Chemotherapeutikum. Das zentrale Erfolgskriterium in dieser Studie war die pathologische Komplettremission, also die Abwesenheit bösartiger Tumorzellen im Operationsresektat zum Zeitpunkt der Chirurgie, also zum Ende der neoadjuvanten Phase. Hier haben wir einen Vorteil von 18 Prozent gezeigt, was in etwa knapp einer Verdopplung des Therapieeffektes entspricht, den man durch eine Monoblockade erreichen kann, also durch eine Einfachblockade mit Trastuzumab.

Vor diesem Hintergrund haben wir gesagt, dass dieses Produkt in dieser Indikation einen Zusatznutzen hat. Diesen haben wir wegen methodischer Herausforderungen als derzeit nicht quantifizierbar eingeschätzt. Sie hatten es schon erwähnt, Herr Hecken, dass das IQWiG in seiner Bewertung zu einer gegenteiligen Einschätzung kommt. Dort geht man von einem geringen Zusatzschaden für dieses Produkt aus. Grundlage der Bewertung des IQWiG sind eigentlich zwei Kritikpunkte: zum einen eine Nichtanerkennung des primären Studienendpunktes, also der pathologischen Komplettremission, als patientenrelevant und zum anderen eine unterschiedliche Einschätzung der Wertigkeit der Therapieabbrüche bei den sechs Patientinnen, die die Therapie abgebrochen haben.

Zum Hintergrund: Der Bewertung des IQWiG liegt aus unserer Sicht auch eine Herausforderung in dem spezifischen Studiendesign zugrunde. Die NeoSphere-Studie umfasst drei Zeitintervalle: zum einen die Zeit vor der Operation, wo die Doppelblockade mit Trastuzumab und Pertuzumab durchgeführt wurde, zum anderen die Zeit nach der Operation, in der nur noch eine Einfachblockade mit Trastuzumab durchgeführt wurde, und dann eben die Nachbeobachtungsphase. Bei der ganzen Diskussion dieser Studie ist eben wichtig, dass man sehr spezifisch auf den Teil der Neoadjuvanz, das heißt vor der Operation, blickt, weil selbstverständlich eine Beeinflussung der Gesamtergebnisse durch die anderen Therapiephasen eintritt.

Für die Wahl des geeigneten Endpunktes bedeutet dies, dass er die Spezifika der frühen Therapiephase, also der Therapiephase vor Operation, abbilden muss. Als geeigneter Endpunkt ist an dieser Stelle aus unserer Sicht die Zellfreiheit im pathologischen Resektat relevant, das heißt, die Freiheit von Tumorzellen im Operationsresektat des Pathologen. Aus unserer Sicht ist das in dieser frühen Erkrankungsphase, wo alle Therapien ja noch eine kurative Zielsetzung haben, ein relevanter und an

und für sich valider Parameter und von Relevanz für die betroffenen Patientinnen. Nun ergibt sich selbstverständlich im Kontext der Nutzenbewertung in diesem Hause immer die Frage: Wie korreliert dieser Parameter mit den anderen statistischen, methodischen Parametern, Outcome-Parametern, mit denen Sie und wir alle vertraut sind? Dabei sind drei Aspekte zu berücksichtigen:

Wie ich schon gesagt habe, findet durch die adjuvante Therapiephase, in der Pertuzumab nicht mehr gegeben wurde, also eine Monoblockade durchgeführt wurde, notwendigerweise eine Beeinflussung der Gesamttherapieergebnisse statt, die jede Interpretation herausfordernd macht.

Zum anderen besteht auf der Ebene der einzelnen Patienten – dazu gibt es vielfach Literatur, die wir im Dossier und in der Stellungnahme auch beigefügt haben – ein Hinweis, dass für den einzelnen Patienten eine Verbesserung der pCR mit einem besseren Überleben einhergeht.

Zum Dritten haben wir in unserer Stellungnahme auch noch einmal herausgearbeitet, wie sich die Zellfreiheit zum Zeitpunkt der neoadjuvanten Phase in die 5-Jahres-Rezidivfreiheit abbildet. Es geht also um die Frage: Kommen die bösen Zellen nach fünf Jahren wieder? Und auch dort haben wir festgestellt, dass sich der Therapieeffekt, den wir neoadjuvant sehen, in der Fünfjahressituation abbildet. Die Doppelblockade ist aus unserer Sicht somit ein wichtiger Baustein für den Gesamttherapieerfolg in dieser Situation.

Zum zweiten Kritikpunkt des IQWiG, zu den unerwünschten Wirkungen: Das IQWiG beurteilt die Tatsache, dass sechs Patientinnen die Therapie vorzeitig wegen unerwünschter Wirkungen abgebrochen haben, als Anhaltspunkt für einen Zusatzschaden. Wir haben in unserer Stellungnahme alle sechs Fälle einzeln diskutiert. Nur vier dieser sechs Fälle waren so einzuschätzen, dass ihnen schwere oder schwerwiegende unerwünschte Wirkungen zugrunde lagen. Bei vier dieser sechs Patientinnen traten diese Ereignisse erst 150 Tage oder später nach der letzten Pertuzumab-Gabe auf. Aus unserer Sicht besteht da kein Zusammenhang mehr mit der neoadjuvanten Pertuzumab-Gabe. Bei den beiden verbliebenen Patientinnen fand sich in einem Fall eine Hypersensitivitätsreaktion gegen die zugrundeliegende Chemotherapie Docetaxel, in dem anderen Fall fand sich bei der Patientin eine asymptomatische linksventrikuläre Dysfunktion, die als unerwünschtes Ereignis klassifiziert wurde, wobei die Trastuzumab-Gabe jedoch bis zum vorgesehenen Therapieende durchgeführt wurde, und es wurden nur die zwei Zyklen der FEC-Therapie ausgesetzt.

Pertuzumab ist zwischenzeitlich mehrere Jahre auf dem Markt verfügbar. Das Nebenwirkungsprofil ist hinlänglich bekannt. Aus unserer Sicht entbehrt es einer Evidenzgrundlage, hier von einem Zusatzschaden zu sprechen.

Basierend auf der Verdopplung der pCR-Rate am Ende der neoadjuvanten Therapiephase haben wir den Zusatznutzen für das Produkt als nicht quantifizierbar eingeschätzt. Wir würden uns natürlich freuen, wenn das Gremium dieser Einschätzung folgen kann, und freuen uns auf die Diskussion. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ruof. – Ich schaue in die Runde: Fragen? – Frau Dr. Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Ruof, vielen Dank. Ich denke, Sie haben die relevanten Punkte, die wir heute diskutieren sollten, gut dargestellt.

Ich möchte die Diskussion mit der Frage beginnen, ob es Sinn macht, die drei Zeitintervalle, die diese Studie bilden, tatsächlich getrennt zu betrachten. Überlegen wir uns einmal, warum man diese Therapie macht – das haben Sie ja auch angesprochen –: Es geht in dieser Situation um den Versuch einer kurativen Behandlung. Das relevante Ergebnis für die Patientin ist also: Ist die Kuration gelungen, ja

oder nein? Das können wir zum Zeitpunkt der OP, also nach der neoadjuvanten Phase, nicht beurteilen. Das können wir auch nicht anhand des Ergebnisses des Operationsresektats beurteilen. Also eine Auskunft darüber, ob der Pathologe in dem Gewebe, das entnommen wurde, noch Tumorzellen findet, ermöglicht uns leider nicht eine sichere Aussage darüber, ob dieser kurative Ansatz erfolgreich war oder nicht. Wir wissen nicht, ob es Mikrometastasen gibt, die sich bereits außerhalb des Primärtumors angesiedelt haben und zu Rezidiven führen. Aus diesem Grund gehen wir davon aus, dass die pCR an sich nicht patientenrelevant ist.

Die Frage ist: Erlaubt uns die pCR eine Aussage über die Wahrscheinlichkeit, dass der kurative Therapieansatz gelungen ist? Der Endpunkt dafür ist das Gesamtüberleben, gegebenenfalls auch die Rezidivrate. Deshalb macht es aus unserer Sicht Sinn, diese Endpunkte zu betrachten. Ich glaube, wenn wir das Therapieergebnis aus Sicht der Patientin betrachten, macht es keinen Sinn, diese Studie in eine neoadjuvante Phase, eine Operation, eine adjuvante Phase und eine Nachbeobachtung aufzuteilen. Vielmehr ist die Frage: Haben wir weniger Rezidive und haben wir ein längeres Gesamtüberleben? Die Studie hatte in den Armen, die wir betrachten, zweimal etwa 100 Patienten. Da haben wir natürlich – da stimme ich mit Ihnen überein – nicht die Power, diese Frage zu untersuchen, ob wir ein besseres Ergebnis bezüglich der Rezidive und des Overall Survivals haben.

Dann bleibt die Frage: Können wir aus dem pCR-Ergebnis eine Projektion auf diese Endpunkte machen? Also: Ist pCR ein Surrogat für Disease-free Survival oder Overall Survival? Diese Frage müssen wir zum heutigen Zeitpunkt mit Nein beantworten. Es gibt zwei unabhängige, hochwertige Studien, die diese Frage untersucht haben: eine aus der FDA heraus, die das auf Basis individueller Patientendaten untersucht hat, und eine weitere Studie, die das auf Basis aggregierter Daten getan hat. Beide Untersuchungen kommen zu dem Ergebnis, dass pCR nicht als Surrogat validiert ist. Es ist richtig, dass beide Arbeiten diskutieren, ob es gegebenenfalls Teilbereiche der Erkrankung „früher Brustkrebs“ geben kann, in denen pCR ein solides Surrogat wäre. Dieser Nachweis steht aber aus. Deshalb ist es für uns erst einmal nicht möglich, in dieser Situation, wo wir diese Surrogatvalidierung in Teilaspekten nicht haben, pCR als valides Surrogat für das rezidivfreie Überleben oder das Gesamtüberleben zu akzeptieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Professor Ruof, Herr Professor Schneeweiss, Frau Teupen.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank, Frau Wieseler. – Aus unserer Sicht entspricht es unserem gegenwärtigen Verständnis von diesem Erkrankungsbild, so früh wie möglich alle pathologischen Zellen aus dem Körper zu entfernen. Die Studie war nicht geeignet und nicht designt dafür, die Frage zu klären, ob eine neoadjuvante vs. eine adjuvante Therapie hier Vor- und Nachteile bietet. Die Studie ist designt, um zu prüfen, ob, wenn ich neoadjuvant behandle, eine Einfachblockade gegenüber einer Doppelblockade ein unterschiedliches Ergebnis bringt, das heißt, eine Doppelblockade, wenn ich neoadjuvant therapiere, einen Vorteil bringt.

Wichtig ist für mich in diesem Kontext auch, noch darauf hinzuweisen: Sie kennen den jüngsten Bericht des Robert-Koch-Instituts zu onkologischen Erkrankungen. In der Epidemiologie zeigt sich, dass in der letzten Dekade die 10-Jahres-Sterblichkeit beim Brustkrebs von 81 auf 88 Prozent [sic!] gesunken ist – eine deutliche Abnahme. Ich denke, diese Therapieeffekte sind nicht durch eine Studie, durch ein Verfahren zu erreichen. Das sind Mosaiksteine. Das ist ein stückweises Sich-Herantasten an die Krankheitsintensität. Und wir sind eben der Überzeugung, dass eine intensive neoadjuvante Therapie einen wichtigen Mosaikstein für den Gesamttherapieerfolg darstellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ruof. – Herr Professor Schneeweiss, Frau Teupen, Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Vielen Dank für die Gelegenheit, dass ich hier Stellung nehmen darf. Ich möchte vorausschicken: Ich spreche hier für die Deutsche Gesellschaft für Senologie, für alle Therapeuten, die in dieser Gesellschaft organisiert sind, und für unsere Patienten mit einer schweren, lebensbedrohenden Erkrankung.

Ich muss Ihnen leider widersprechen. Die totale pathologische Komplettremission ist auf individueller Patientenebene gemäß aller Metaanalysen und Studieneinzelanalysen ein hervorragender Surrogatmarker, sowohl für das Event-free als auch für das Overall Survival. Das haben alle Metaanalysen und Einzelstudienanalysen konsistent gezeigt. Es gibt keine einzige Analyse, die auf individueller Patientenanalyse dem widerspricht. Und das gilt brustkrebssubtypenunspezifisch.

Ganz anders ist die Situation, wenn man das auf Studienebene betrachtet. Hier muss man die Brustkrebsformen separat betrachten, weil bei bestimmten Brustkrebsformen, vor allem bei den hormonrezeptorpositiven Brustkrebsformen, eine adjuvante postoperative, effektive medikamentöse Therapie zur Verfügung steht, die diese Assoziation zwischen dem pathologischen Ansprechen und dem Überleben verwässert. Dies ist nicht der Fall für die aggressiven Brustkrebsformen, dem triple-negativen Brustkrebs und dem HER2-positiven Brustkrebs. Hier haben wir eben bei den Patienten, die keine totale pathologische Komplettremission erreichen, keine effektive postoperative Therapie, um sie vor ihrem schlechten Outcome zu bewahren. Diese Patienten haben – und das sagen auch alle aktuellen Daten – weiterhin ein hohes Rückfall- und damit Sterberisiko. Wenn man dann eben die tpCR nicht so undifferenziert betrachtet, wie es die beiden Metaanalysen tun, die Sie gerade zitiert haben, sondern differenzierter herangeht – dazu gibt es übrigens gerade auch aktuelle Publikationen –, sich nur auf die aggressiven Brustkrebsformen bezieht, auch hier nur bestimmte Therapieformen betrachtet, von denen wir wissen, dass sie auf den Primärtumor in der Brust genauso wirken wie auf die Mikrometastasen – das heißt, ein Verschwinden des Primärtumors ist assoziiert mit einem Verschwinden der Mikrometastasen und damit mit einem verbesserten Überleben –, dann hat diese totale pCR durchaus auch auf Studienebene eine Surrogatvalidität. Das haben wir jetzt gerade für die GeparSixto-Studie und Carboplatin wieder gesehen. Das haben wir bei NOAH gesehen, wo Trastuzumab neoadjuvant getestet wird.

Es ist eben in unseren Augen unethisch, wirklich unethisch – hier spreche ich erneut für alle Therapeuten in Deutschland, insbesondere für die, die in der DGS organisiert sind –, einer Patientin mit HER2-positivem, primärem Hochrisiko-Mammakarzinom eine Therapie angesichts des hohen Rückfallrisikos vorzuenthalten, die sie eventuell heilen kann. Wir glauben, dass das Risiko sehr viel größer einzuschätzen ist, dass eine solche Patientin, wenn sie in High-Risk-Situationen kein Pertuzumab bekommt, rezidiert stirbt, als das Risiko, dieser Patientin einen Schaden zuzufügen. Deswegen lehnen wir es kategorisch ab, diese Substanz in der Neoadjuvanz mit einem negativen Effekt zu belegen, denn das wäre in unseren Augen absolut falsch und würde nicht unserem alltäglichen Erfahren entsprechen.

Ich kann Ihnen nur sagen: Ich persönlich war und bin begeistert von der Substanz. Ich habe die TRYPHAENA-Studie geleitet, und ich habe noch nie in meiner beruflichen Laufbahn einen Tumor so rasch wegschmelzen sehen wie einen HER2-positiven Tumor unter einer dualen Blockade plus Chemotherapie. Das sind meine persönlichen Erfahrungen. Aber die decken sich mit denen anderer Kollegen von mir. Ich kann Sie nur bitten, dass Sie diese Substanz nicht beschädigen, denn Sie würden uns Therapeuten in eine sehr, sehr ungünstige Situation bringen. Und die Daten geben es aus unserer Sicht auch nicht her.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Knoerzer, haben Sie dazu etwas? – Nein. Dann machen wir in der Rednerliste weiter. Frau Teupen, Herr Wörmann, Frau Müller, Herr Untch, Herr Knoerzer und Herr Wallwiener. – Bitte schön.

**Frau Teupen:** Ich habe an den Hersteller noch eine Frage jenseits von pCR. Sie haben ausgeführt, warum Sie Daten zur Lebensqualität nicht erhoben haben. Das ist ja für die Diskussion sehr schade. Man hätte gut den SF36 nehmen und zum Beispiel die psychische Komponente auswerten können, weil es – Sie sagen und schreiben das ja auch – auch gerade für die psychische Belastung der Frauen sehr wichtig ist. Das hätte man ja eigentlich gut abbilden können und hätte dann eine andere Diskussion gehabt. Das wäre die erste Frage. Das leuchtet mir nicht ganz ein, auch Ihre Erklärung dazu nicht.

Die zweite Frage, die ich habe: Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme etwas von einer Patientenpräferenzstudie. Haben Sie die publiziert? Ich kann die jetzt in den Unterlagen nicht finden. Vielleicht können Sie dazu ein paar Worte sagen.

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Zur ersten Frage zur Lebensqualität. Da haben Sie Recht, prinzipiell kann man die Lebensqualität in solchen Situationen messen. Wir haben die Lebensqualität in der NeoSphere-Studie nicht gemessen, weil es das primäre Ziel dieser Studie gewesen ist, festzustellen, ob Unterschiede in der pathologischen Komplettremission existieren. Jetzt muss man sich in die Situation der Patientin versetzen, die plötzlich mitgeteilt bekommt, entweder weil sie es selbst getastet hat oder weil es zufällig im Mammografie-Screening festgestellt wird: Du hast einen Tumor. – Für diese Patientin bricht die Welt zusammen, und dieses Weltzusammenbrechen – das haben uns Experten gesagt – dominiert die Situation so sehr, dass es schwierig ist, in diesem kurzen Zeitraum der neoadjuvanten Therapie einen relevanten Unterschied in der Lebensqualität zu finden. Außerdem bekommen in der NeoSphere-Studie alle nach der Operation die gleiche Therapie. Da stellt sich dann für uns schon die Frage: Könnte man da einen relevanten Unterschied in der Lebensqualität zeigen? Wahrscheinlich nicht. Das gilt für diese spezielle Studie. Aber prinzipiell haben Sie Recht: Man könnte die Lebensqualität messen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich möchte noch kurz dafür sensibilisieren, dass wir ein ungewöhnliches Verfahren heute hier haben. Es ist ja das erste Mal bei den ganzen neuen Medikamenten, dass wir über Heilung reden. Alles, was bisher in der Onkologie diskutiert wurde, ist palliative Situation. Wir sind zum ersten Mal in einem Verfahren, wo wir eigentlich hinwollen, dass am Ende mehr geheilte Patienten herauskommen und nicht Menschen, die ein paar Monate länger leben.

Die Geschichte in der Onkologie ist bisher so gewesen, dass aus den verschiedensten Bestandteilen, die wir haben, insgesamt ein Therapiekonzept herauskommt, das möglichst hohe Heilungsraten mit sich bringt. Wir haben bisher nur bei Kindern die Situation, dass wir anfangen, die Therapie zu reduzieren, weil wir vielleicht dasselbe Ergebnis mit weniger Toxizität hinbekommen. Wir fangen gerade beim Hodgkin-Lymphom damit an. Bei allen anderen Krankheiten gehen wir im Moment davon aus, dass wir eine möglichst hohe Remissionsrate hinbekommen, um am Ende möglichst viele geheilte Patienten zu erhalten.

Ich fand es ja ein bisschen arrogant, Frau Wieseler, zu sagen: Das ist nicht patientenrelevant. Wenn Sie irgendeine Patientin fragen, ob sie Pertuzumab und damit eine höhere Remissionsrate haben möchte, sagen alle Patientinnen, dass sie das wollen. Wenn wir ihr das nicht geben, dann deswegen, weil wir oder andere der Meinung sind, dass wir sie vor irgendetwas schützen müssen, entweder die



Gesellschaft vor Kosten schützen müssen oder die Patientin vielleicht vor Nebenwirkungen. Patientinnen sagen, wenn wir ihnen das vorschlagen, nie, dass sie Pertuzumab nicht haben wollen. Also, wenn ich das ein bisschen boshaft sagen darf: Das war eine Definition von Patientenrelevanz ohne die Patientin.

Die kritische Diskussion über die Metaanalysen ist, glaube ich, genau so, wie sie von Herrn Schneeweiss, aber auch von Frau Wieseler dargestellt wurde. Die Metaanalyse insgesamt zeigt keine Korrelation, pCR korreliert nicht mit Gesamtüberleben. Wir sehen nur Korrelation in Hochrisikosituationen; das ist triple-negativ und HER2-positiv. Wir sollten allerdings kritischerweise sagen: HER2-positiv, hormonrezeptornegativ. Bei den Hormonrezeptorpositiven kommt es nicht so deutlich raus. Das ist die Hälfte der Patientinnen dieser Studie. Das heißt dann allerdings, dass wir nur die Hälfte der Patientinnen aus den Studien, die wir heute diskutieren, als Grundlage für diese Metaanalyse haben würden. Das macht eine relativ dünne Datenbasis.

Meine Frage zielt im Grunde genommen auf eine Diskussion, die Sie übergeordnet diskutieren müssen: Ist zum jetzigen Zeitpunkt die Remissionsrate schon ein patientenrelevanter Endpunkt? Wir können nicht sicher in allen diesen Subgruppen zeigen, dass da ein Überlebensvorteil herauskommt. Aus ärztlicher und, ich glaube, sicher auch aus Patientensicht ist es zurzeit ein patientenrelevanter Punkt, weil eine möglichst hohe Remissionsrate das angestrebte Ziel in der Onkologie bei diesen Patientinnen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Direkt dazu Frau Wieseler, weil sie auch angesprochen war. Dann hat Herr Knoerzer auch dazu eine Anmerkung, und Frau Scherer beantwortet noch den zweiten Teil der Frage. Dann gehen wir in der Rednerliste weiter. – Frau Wieseler, bitte.

**Frau Dr. Wieseler:** Herr Wörmann, es ist mir natürlich vollkommen klar, dass die Frage, ob eine Remission erreicht werden würde, für die individuelle Patientin ein relevantes Ergebnis ist. Das ist unbestritten. Unsere Aufgabe hier ist es aber, zu prüfen, ob Daten vorliegen, die uns eine Aussage darüber erlauben, ob wir am Ende – und darum geht es in diesem Therapievergleich – mit hinreichender Sicherheit ein besseres Ergebnis unter der dualen Blockade haben als unter der einfachen Blockade. Das ist die Aufgabe, die wir hier haben. Es ist nicht unsere Aufgabe, zu interpretieren, ob das für die einzelne Patientin gegebenenfalls in der Prognose ein relevantes Ergebnis ist.

Herr Schneeweiss, ich stimme Ihnen vollkommen zu, dass die Daten zeigen, dass das eine gute prognostische Aussage erlaubt. Die Frage ist aber, ob in diesem Therapievergleich – und darum geht es – der Unterschied von 18 Prozent, den wir in der Studie sehen, zu einem besseren Ergebnis bei den Rezidiven und dem Overall Survival führt. Ich möchte in diesem Zusammenhang nur auf das Beispiel Neo-ALTTO – ALTTO hinweisen. Da gab es ein besseres Ergebnis bei der pCR in der neoadjuvanten Therapie, das sich in der adjuvanten Therapie nicht in einer verbesserten Rezidivrate und besserem Overall Survival niederschlug.

Ich möchte des Weiteren darauf hinweisen, dass auch die Zulassungsbehörden diese Unsicherheit, die wir mit den Ergebnissen der NeoSphere-Studie im Moment noch haben, durchaus berücksichtigen. Wenn Sie sich die Unterlagen der Zulassungsbehörden durchlesen, dann sehen Sie, dass die Frage, ob pCR relevant ist – nicht umsonst hat die FDA die Surrogatvalidierung versucht –, mit einer hohen Unsicherheit belastet ist, dass eine Antwort auf die Frage, ob diese 18 Prozent ausreichen, um in dieser Patientenpopulation am Schluss einen Unterschied für Rezidive und Overall Survival zu haben, offen gelassen worden ist und die Zulassung ausschließlich erfolgt ist, weil die große Studie, die das klären wird, die APHINITY-Studie, zu Ende rekrutiert ist und man im nächsten Jahr die Ergebnis-

se sehen will. Das wird explizit von den Zulassungsbehörden so formuliert. Also diese Unsicherheit ist da, und wir diskutieren hier darüber, welche Aussagen wir sicher machen und welche Aussagen wir nicht machen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu direkt Herr Knoerzer, dann Herr Schneeweiss noch einmal, danach Frau Scherer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich glaube, wir sind alle bei Ihnen. Für uns ist es wichtig, zu sagen, dass es Korrelationen auf patientenindividueller Ebene und auf Studienebene gibt. Auf patientenindividueller Ebene – ich glaube, da sind wir alle beieinander – können wir für die einzelnen Patientinnen einen Vorteil sehen.

Der Punkt, der hier gerade ein bisschen kurz kommt, ist eigentlich, dass wir immer nur darüber reden, ob tpCR ein Surrogat von Mortalität ist. Das ist ja gleichzeitig auch ein Morbiditätskriterium im Sinne von Abwesenheit von Krankheitslast. Für diesen Aspekt haben wir fünf Jahre lang geschaut, um festzustellen, dass sich diese grosso modo Verdopplung der Patienten, die eine tpCR erreichen, nach fünf Jahren immer noch widerspiegelt. Es ist ja, wenn wir im Bereich der asymptomatischen Morbidität sind, hier offensichtlich möglich, fünf Jahre lang diese Verdopplung des Behandlungseffektes darzustellen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Schneeweiss und dann noch einmal Frau Scherer.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Danke. – Frau Wieseler, ich bin vollkommen bei Ihnen, dass die EMA und die FDA tpCR hinterfragen. Aber im Gegensatz zum IQWiG kommen EMA und FDA bei Bewertung aller Daten zu dem Ergebnis, dass es viel risikoreicher ist, Pertuzumab nicht zuzulassen, es also den potenziell davon profitierenden Patienten so lange vorzuenthalten, bis die APHINITY-Studie vorliegt, als die Patienten, wie FDA und EMA glauben, einem höheren Risiko auszusetzen. Und das ist genau das, was wir wollen. Wir sehen es nämlich genauso wie FDA und EMA. Die Wahrscheinlichkeit ist eben so groß, dass Pertuzumab einen Zusatznutzen hat, dass man es zunächst konditional akzeleriert zulassen sollte und dann, wenn die APHINITY-Daten da sind, es durchaus noch einmal überprüfen sollte. Da sind wir ganz bei Ihnen. Aber man sollte es zulassen.

Zu Ihrem Vergleich Neo-ALTTO – ALTTO: Das dürfen Sie nicht vergleichen – das wurde, wie Sie wissen, auf höchster Ebene immer und immer wieder diskutiert –, weil das zwei unterschiedliche Studien mit ganz unterschiedlichen Patientenkollektiven waren. ALTTO war ein Good-Risk-Kollektiv; da brauchen Sie keine duale Blockade. Neo-ALTTO war ein High-Risk-Kollektiv; da brauchen Sie die duale Blockade. Da hat man auch gesehen, dass sich das durchaus überträgt. Nur wie alle Neoadjuvanten-Studien in der ersten Generation – Neos für Neo-ALTTO – war diese Studie eben nicht für Überleben gepowert, und deswegen sieht man dort nur diesen Trend, den man auch in NeoSphere sieht, aber nicht den signifikanten Nachweis mit dem kurzen Follow-up.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Frau Scherer zur Beantwortung der Frage, die eben noch offen war. Dann hat Frau Wieseler noch eine Anmerkung zu dem, was Herr Professor Schneeweiss gesagt hat.

Herr Isbary, haben Sie auch zu diesem Themenkomplex Fragen? Wir müssen ja noch die weitere Rednerliste abarbeiten. – Okay, dann sind Sie danach dran. Jetzt hätten wir also als Nächste Frau Scherer.

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Ich möchte noch die Frage zu den Patientenpräferenzen, die offengeblieben ist, beantworten. Wir haben uns hier die Patientenpräferenzen angeschaut. Wir haben dazu eine Studie gemacht. Wir haben Patienten, die neoadjuvant therapiert worden sind, nicht nur befragt, sondern wir haben eine Methode gewählt, die sich Analytic Hierarchy Process nennt, nicht nur, um ein Befragungsergebnis zu haben, sondern auch, um gleichzeitig herauszufinden, wie die Patientinnen die Endpunkte untereinander gewichtet. Und das Ergebnis der Studie ist gewesen, dass uns die Patientinnen innerhalb dieser Methode gesagt haben: Der wichtigste Endpunkt für uns ist die Freiheit von Tumorzellen; wir wollen sie loswerden. – Das Zweitwichtigste ist: Wir möchten, dass sie nicht wiederkommen, und wir möchten auch länger leben.

Im Gegensatz dazu wurde das Thema Nebenwirkungen, was mit der Lebensqualität verbunden ist, weit weniger gewichtet. Wir haben die Studie zur Publikation eingereicht. Sie befindet sich im Review.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – So, Frau Wieseler, jetzt Sie, damit wir wieder zum Hauptthema zurückkommen.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde gerne auf die Anmerkung von Herrn Knoerzer zurückkommen. Es handelt sich um eine Analyse, die Sie in der Stellungnahme vorgelegt haben. Und zwar haben Sie untersucht, wie viele Rezidive bei den Patientinnen auftreten, die eine pCR haben. Aus meiner Sicht ist diese Analyse irreführend und nicht relevant. Sie machen hier im Grunde genommen eine Subgruppenanalyse mit einem Faktor, der sich unter der Behandlung ergibt. Wenn eine Patientin ein Rezidiv bekommt, dann, denke ich, ist es nicht primär relevant, ob sie vorher eine pCR hatte oder nicht. Das Rezidiv ist dann relevant. Und die Rezidivraten bei den Patienten mit pCR betragen 14 und 17 Prozent. Bei den Patienten ohne pCR betragen sie 15 und 18 Prozent. Da gibt es in beiden Subgruppen keine Gruppenunterschiede. Also diese zusätzliche Analyse, die Sie da vorlegen, und die Schlussfolgerung, die Sie daraus ziehen, nämlich dass irgendein Vorteil über fünf Jahre erhalten bleibe, halte ich für irreführend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dazu Frau Scherer, Herr Knoerzer und Herr Isbary. Dann gehen wir endgültig in der Rednerliste weiter.

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Zu der Analyse möchte ich noch einmal etwas sagen, noch einmal erklären, was wir da genau gemacht haben. Gehen wir einmal vom Ziel der neoadjuvanten Therapie aus. Das Ziel ist: Ich will die Tumorzellen so schnell wie möglich und so vollständig wie möglich loswerden. Das will der Therapeut, und das will die Patientin. Ich will die Zellen loswerden, die in der Brust sind. Im ungünstigsten Fall hat das schon abgesiedelt in die Lymphknoten. Die will ich auch loswerden. Und wenn es dumm für mich gelaufen ist, dann sind die Zellen als Mikrometastasen auch schon im Körper vorhanden. Wie kann ich das jetzt messen? Messen kann ich den Zustand mit der pathologischen Komplettremission. Das ist der Parameter, der etabliert ist und der zu diesem Zeitpunkt zur Verfügung steht. Er bildet das Geschehen am besten und direkt ab. Da gibt es jetzt einen Unterschied zwischen den Patientinnen, die Pertuzumab bekommen haben, und denen, die den Vergleichsarm bekommen haben: Die pathologische Komplettremission ist doppelt so hoch.

Wenn ich jetzt als Therapeut und als Patientin weitergehe, dann hätte ich als Nächstes gerne, dass der Zustand, der da erreicht wurde, auch erhalten bleibt. Ich will nicht, dass der Tumor wiederkommt. Ich will nicht, dass ich wieder Tumorzellen in meinem Körper habe. Jetzt haben wir geschaut, wie viele von den Patientinnen, die diesen Zustand erreicht haben, die nach Definition der pathologischen Komplettremission tumorfrei sind, ein Rezidiv bekommen haben und wie viele nicht. Und was wir gesehen haben, ist: Der Unterschied, der sich bei der pathologischen Komplettremission gezeigt hat,

zeigt sich auch hier wieder. Die Patientinnen, die eine pathologische Komplettremission hatten, haben auch weniger Rezidive. Das, finde ich persönlich, ist für die Therapeuten und für die Patienten auch relevant. Der Unterschied ist daher statistisch signifikant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Isbary, Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Isbary (Roche Pharma):** Mein Kommentar hat sich durch die Erklärung gerade erledigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Knoerzer, bitte.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich persönlich finde nicht, dass die Analyse irreführend ist. Der methodische Aspekt der Ausführung von Frau Scherer ist, dass wir ein Erfolgskriterium für die neoadjuvante Phase haben. Das ist die tpCR. Wenn ich die erreicht habe, dann steht für mich die Frage im Raume: Wie lange hält denn dieser Effekt an? Eine Woche, einen Monat usw.? Wir haben jetzt für die Patientinnen, die in der neoadjuvanten Phase profitiert haben, fünf Jahre nachgeguckt. Das ist quasi die Überprüfung des Erfolgskriteriums der neoadjuvanten Phase und deswegen keine irreführende oder verzerrende Analyse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zur Erwiderung Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich komme auf meine Ausführungen von eben zurück. Die Frage ist: Wie viele Rezidive gibt es nach diesen fünf Jahren? Sowohl die Raten als auch der Gruppenunterschied unterscheiden sich nicht zwischen den Patienten mit pCR und denen ohne pCR. Das heißt, dieser Vorteil, den Sie in der pCR sehen, bildet sich in den Rezidiven nicht ab.

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Das ist das, was Sie beobachten. Man muss jetzt wieder darauf zurückgehen, wie die Studie aufgebaut ist. Sie ist zweiphasig aufgebaut. Es gibt die neoadjuvante Therapie; da bekommen die Patientinnen Pertuzumab – der Vergleichsarm bekommt es nicht –, und es verbessert sich die pathologische Komplettrevision. Dann kommt sozusagen die adjuvante Phase. Da ist zunächst der Operateur, der alle Zellen entfernt. Dann bekommen alle Patienten in der Studie die gleiche Chemotherapie, alle Patienten bekommen Trastuzumab als weitere Therapie, Patienten werden nachbestrahlt und diejenigen, die hormonrezeptorpositiv sind, bekommen noch eine antihormonelle Therapie. Die Patienten, die bis dahin nicht profitiert haben, haben jetzt die Gelegenheit, von der Therapie zu profitieren und noch rezidivfrei zu werden. Das erklärt, warum Sie am Ende keinen großen Unterschied sehen. Aber das ist eine Frage dieser adjuvanten Therapie; in der neoadjuvanten Therapiephase existiert der Unterschied dagegen ja. Ich denke, wir diskutieren heute über die Unterschiede in der neoadjuvanten Therapie, ich denke, das ist Gegenstand der Anhörung.

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

**Herr Müller:** Also, ich finde, jetzt bringen Sie sehr viel Nebel in die ganze Situation. Alle Patientinnen werden operiert; das ist richtig. Die Patientinnen sollen doch insofern von der Neoadjuvanz profitieren, dass sie weniger Rezidive haben. Und diese Rezidivrate unterscheidet sich nicht. Das mag jetzt dadurch erklärt sein, dass die Power nicht reicht. Das ist, glaube ich, das, was man hier vielleicht in den Vordergrund stellen muss. Aber was ist denn der Erfolg für die Patientin, wenn sie im Zuge der Operation vom Pathologen hört, es sind keine Tumorzellen vorhanden, sie aber ein Rezidiv bekommt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu jetzt eine Antwort zunächst von Herrn Professor Schneeweiss, dann noch einmal Herr Knoerzer. Und dann ist an der Stelle Schluss, weil die anderen auch ihre Fragen stellen sollten.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe nur eine ganz kurze Anmerkung aus dem klinischen Alltag. Wir haben unsere Daten von 2009, Patienten mit HER2-positivem, primärem, nicht metastasiertem Mammakarzinom, die in Heidelberg neoadjuvant behandelt wurden, analysiert. Da hatten seit 2009 ungefähr 240 Patienten eine neoadjuvante Therapie. Von denen hatte ungefähr die Hälfte eine tpCR, die andere Hälfte nicht. In einem Follow-up von nur zwei Jahren – nur zwei Jahre, ganz kurzes Follow-up – betrug die Rezidivrate [sic!] bei denen mit tpCR 95 bis 100 Prozent – die waren also zu 95 bis 100 Prozent nach nur zwei Jahren gesund –, während bei denen, die keine tpCR hatten, diese Rate schon bei unter 90 Prozent lag. Schon in einem ganz kurzen Follow-up ist ganz klar ersichtlich, dass sich da auch das zeigt, was wir aus den Studien wissen: Patienten mit HER2-positiver Therapie, die keine tpCR erreichen, auch im Alltag, rezidivieren schneller.

Ich bin ein bisschen irritiert über unsere Diskussion hier. Es ist ganz klar: In der Diskussion geht es um Kosten, um die Solidargemeinschaft, aber es geht auch um den individuellen Patienten. Ich kann nur sagen: Auf individueller Patientenebene bedeutet tpCR bessere Heilungschancen. Das ist ganz klar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich möchte an der Stelle nur im Protokoll vermerkt haben, dass bis zu dieser Sekunde hier noch niemand das Wort Kosten in den Mund genommen hat. Vielmehr haben wir uns mit der Fragestellung beschäftigt: Wo ist der Unterschied nach fünf Jahren? Zwischen drin haben wir ein paar hübsche Ergebnisse, und nach fünf Jahren sind wir nach dem derzeitigen Erkenntnisstand eben wieder bei zusammenlaufenden Linien. Der Faktor Kosten hat bis zu dieser Sekunde keine Rolle gespielt, und das ist auch nicht das relevante Kriterium bei solchen Anhörungen. Es geht vielmehr um die Frage, was Sie hier an Langzeitevidenz und damit auch an Vorteilen darstellen können, und nicht um die Frage, was irgendetwas kostet.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Aber dann möchte ich einfach doch noch einmal unterstützen, dass man das, was wir in den Studien sehen, dass sich bei tpCR bei aggressiven Erkrankungen ein besseres Überleben ergibt, eben auch im Alltag sieht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das nehmen wir zu Protokoll. Das nehme ich von Ihnen als Wissenschaftler auch einfach so zur Kenntnis. Was ich nur ausdrücklich haben will, ist, dass hier nicht der Eindruck entsteht, dass wir jetzt sagen: Hier wird jetzt irgendwie versucht, möglicherweise vorhandene Evidenz wegzudiskutieren, weil das vielleicht ein paar Groschen kostet oder ein paar Groschen mehr kostet. Das ist ein Thema, das am Ende, nach einer Nutzenbewertung, eine Rolle spielt, aber nicht heute an diesem Tag.

Jetzt haben wir noch einmal Herrn Knoerzer dazu, dann Frau Wieseler, und dann geht es in der Rednerliste weiter. Dann sind wir endlich bei Ihnen, Frau Müller.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Im Grunde haben Frau Wieseler, Herr Müller und Sie, Herr Hecken, das Thema noch einmal aufgemacht. Sie haben ja gerade von den zusammenlaufenden Linien gesprochen. Genau das ist nicht der Fall. Und ich glaube, der Unterschied, den wir gerade besprechen, ist der, dass sich das IQWiG die Daten angeguckt hat, ohne die Neoadjuvanz zu betrachten, und wir Sowohl-als-auch betrachten. Wenn wir sowohl die Neoadjuvanz mit ihrem Unterschied von

18 Prozent betrachten wie auch – ich sage jetzt einmal – keinen Unterschied in den Rezidiven nachher zwischen den Behandlungsarmen, dann erhält sich eben dieser frühe Behandlungseffekt bis zu fünf Jahre. Das ist, glaube ich, der Punkt, an dem es gerade auseinandergeht. – Dazu wollte noch Herr Ruof ganz kurz.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Herr Müller, zu Ihrem Punkt, dass wir die Sache vernebeln: Gemäß unserem Krankheitsverständnis ergibt sich aus meiner Sicht zweifelsfrei die Notwendigkeit, in dieser frühen Erkrankungsphase die Patientinnen von Tumorzellen zu befreien. Jetzt führen verschiedene Wege zu diesem Ergebnis, und es gibt verschiedene Möglichkeiten. Es gibt adjuvante, neoadjuvante usw., also ganz verschiedene Therapiephasen.

Wir haben in dieser Studie zunächst einmal geprüft: Kann ich in der Neoadjuvanz – und das war der primäre Endpunkt der Studie – eine höhere Anzahl an Tumorfreiheit erreichen? Das ist möglich. Diese korreliert zum einen mit dem Überleben; das ergibt sich aus diesen ganzen Cortazar-Analysen, die hinlänglich bekannt sind. Ich verweise noch einmal explizit auf eine Arbeit aus dem JAMA Oncology, die gerade eben publiziert wurde, wo die 10-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit 92 vs. 57 Prozent bei HER2-positiven Patientinnen ist, je nachdem, ob sie eine tpCR erreicht haben oder nicht. Von daher habe ich einen Zusammenhang mit der Mortalität. Das entspricht nicht einer formalen Surrogatvalidierung, ist aber vorhanden.

Ansonsten kann ich mit der – ich möchte es einmal so nennen – Krücke dieser vorhandenen Studie nur abtasten: Wie läuft es denn mit den neoadjuvant erfolgreichen Patienten weiter in der, sage ich mal, Adjuvanz? Und da sehe ich, dass sich die Tumorzellfreiheit bei der überwiegenden Zahl der Patientinnen weiter fortsetzt. Aber im Grunde ist dafür die Studie nicht geeignet. Sie ist nur geeignet, die pCR zu beurteilen, und alles andere obliegt jetzt, sage ich mal, unserer Wertung, wo sich die Argumentationen von IQWiG und von uns gewissermaßen berühren bzw. die beiden Pole darstellen. – Danke.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Vielen Dank, Herr Ruof. Ich glaube, das war jetzt ein ganz wichtiger Punkt, darzustellen, wozu diese Studie eigentlich geeignet ist und wozu nicht. Die Frage, die wir hier stellen, ist aus unserer Sicht, ob das neue Präparat einen Zusatznutzen in der Behandlung dieser Patientinnen hat, und dann primär die Frage bei dem kurativen Einsatz: Erreichen wir eine geringere Rezidivrate?

Ihre Studie – das haben Sie jetzt mehrfach ausgeführt – versucht mit etwas, von dem Sie sagen, das sei das, was wir jetzt messen können, nämlich pCR, mit zweimal 100 Patientinnen in einer kurzen Beobachtungszeit einen Effekt von Pertuzumab herauszuarbeiten. Sie tun das ja unter anderem auch dadurch, dass Sie das FEC-Regime nicht wie üblich in der Neoadjuvanz durchführen, sondern in die Adjuvanz schieben, was eigentlich eher ungewöhnlich ist. Das heißt, Sie optimieren das Ergebnis in der neoadjuvanten Phase auf Pertuzumab, um zu schauen, ob wir da etwas haben. Das ist aber, wie wir jetzt schon mehrfach diskutiert haben, für die Patientin nur dann relevant, wenn das im Therapievergleich in einer geringeren Rezidivrate resultiert. Ich möchte immer darauf hinweisen: Wir müssen hier beurteilen, was bei diesem Therapievergleich für die Patientin am Schluss herauskommt. Diese Studie ist geeignet, eine erste Idee zu bekommen, was Pertuzumab in der Neoadjuvanz unter diesem artifizialen Studiendesign tut. Die Studie ist aber nicht geeignet, uns die Frage zu beantworten, ob die neoadjuvante Therapie mit Pertuzumab zusätzlich zu dieser Monoblockade mit Trastuzumab ein Ergebnis auf die Rezidivrate der Frauen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Ruof zur Erwidern, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank, Frau Wieseler. – In dieser Phase und in dieser Therapiesituation tastet man sich ja gewissermaßen an den Sachverhalt heran. Aus unserer Sicht ermöglicht die Verfahrensordnung des G-BA, das zu honorieren. Deswegen sieht die Verfahrensordnung die Möglichkeit vor, einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen auszusprechen.

Wir stimmen zu, dass die Gesamtüberlegenheit neoadjuvant vs. adjuvant in dieser Studie nicht dargestellt ist. Aber wir sagen: Der Therapieeffekt, die Verdopplung der pCR-Rate in der neoadjuvanten Phase gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, bildet einen Vorteil ab, den Sie den Patientinnen nicht vorenthalten sollten. Und das können wir mit Indizien – so möchte ich einmal sagen – unterstützen: Das ist der Zusammenhang mit der Mortalität; das ist diese, ich möchte einmal sagen, unterstützende Kalkulation mit der Rezidivrate. Das sind Indizien.

Ansonsten ist das Konzept an und für sich, dass man Patientinnen in dieser frühen Phase von Tumorzellen befreien will, idealerweise eben auch von den Mikrometastasen, die nicht nur im Operationsresektat zu sehen sind. „Face valid“ nennt man das ja; und das macht somit Sinn. Das gibt die Totalität der Evidenz in diesem Kontext, die aus unserer Sicht in diesen Vorschlag nicht quantifizierbar einmünden sollte. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ruof. – Ich habe jetzt Frau Dr. Müller, Herrn Professor Untch, Herrn Professor Wallwiener und Herrn Mayer.

**Frau Dr. Müller:** Ich will jetzt nicht weiter in die Details der Validierung von pCR als Surrogat für Overall Survival gehen, sondern nur kurz den Diskussionsstand, soweit ich das jetzt mitgenommen habe, zusammenfassen. Es ist ein relativ großer Konsens, dass pCR eine gute prognostische Aussage erlaubt, aber eine Validierung als Surrogat für Overall Survival wird neben dem IQWiG, soweit ich das mitgenommen habe, auch von der DGHO verneint und, wenn ich das richtig verstehe, auch von Ihnen – bloß um das einmal als Diskussionsstand festzuhalten.

Ich habe ein paar Fragen, und zwar als Erstes an Sie als Unternehmer zum Vorteil bei der pathologischen Komplettremission in der NeoSphere-Studie, der sich insbesondere bei den hormonrezeptor-negativen Patienten gezeigt hat, was dann wiederum von den 107 im Studienarm immer noch einmal ungefähr die Hälfte waren: Inwiefern sehen Sie da eine ausreichende Fallzahl, um überhaupt eine entsprechende Aussage zu machen? Daran anknüpfend auch die Frage: Haben Sie eine entsprechende Phase-III-Studie geplant, um sozusagen hier noch einmal belastbare Daten auch für ein größeres Patientenkollektiv zu haben? Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage richtet sich insbesondere an die Fachgesellschaften, vielleicht auch noch einmal an den pU. Es wurde ja schon kurz andiskutiert, inwiefern das etwas ungewöhnliche Therapieregime hier sozusagen dem deutschen Versorgungskontext entspricht. Sie haben ja die primärsystemische Therapie auf vier Zyklen beschränkt. Das entspricht, soweit ich das entnommen habe, nicht den Leitlinien der AGO. Sie empfehlen ja explizit bei einem Ansprechen eine Fortführung der neoadjuvanten Therapie. Hierzu einerseits die Frage: Warum haben Sie das aufgeteilt? Der zweite Frageteil geht schon über die Arzneimittelsicherheit, die, wie ich finde, ebenfalls diskutiert werden sollte, nämlich: Warum wurden in der systemischen postoperativen Therapie, in der adjuvanten Situation dann, Trastuzumab und Anthrazykline simultan gegeben?

Eine letzte Frage bzw. eine Klarstellung, bevor man in die Diskussion der Arzneimittelsicherheit einsteigt, noch zur Bedeutung der unerwünschten Ereignisse, die ja nur in dem neoadjuvanten, mit Pertuzumab behandelten Arm aufgetreten sind. Da möchte ich einfach noch einmal um eine Klarstellung bitten, vielleicht vonseiten des Unternehmers. Wir haben ja unterschiedliche Zahlen. Das IQWiG sieht sechs Ereignisse bzw. vier linksventrikuläre kardiale Ereignisse, die EMA fünf bzw. drei im

Pertuzumab-Arm. Vielleicht stellen Sie das noch einmal klar. Soweit ich das verstanden habe, hat die EMA hier einen Fehler gemacht, und wir müssen von sechs bzw. vier Ereignissen ausgehen, weil noch nachträglich von Ihrer Seite eine Korrektur stattgefunden hat. Da würde ich einfach noch einmal um eine Klarstellung bitten. – Danke.

**Herr Dr. Isbary (Roche Pharma):** Sie haben jetzt viele Fragen adressiert. Ich möchte anfangen mit der Frage nach dem Schema, das gewählt wurde, und das auch noch einmal an Frau Wieseler adressieren: Diese Aufspaltung in die neoadjuvante und postneoadjuvante Phase ist nicht zur Optimierung der Therapie erfolgt. Vielmehr wusste man zum Zeitpunkt, wo die Studie entwickelt wurde, noch nicht, was sich aus einer dualen Blockade in Kombination mit einem Anthrazyklin für das kardiale Nebenwirkungsprofil ergeben wird. Aus diesem Grunde hat man im Sinne der Sicherheit der Patienten eine Splittung vorgenommen und diese in die Postneoadjuvanz verschoben und hat das natürlich im Vergleichs- bzw. im Kontrollarm, damit man die Daten auch interpretieren und den isolierten Effekt vom Pertuzumab feststellen kann, ebenso gehandhabt.

Bei der parallelen Gabe bzw. Simultangabe von Trastuzumab mit Anthrazyklinen gemäß der aktuellen Fachinformation von Herceptin®, Stand September 2015, gibt es keine Kontraindikation. Hier wird im Abschnitt Neoadjuvanz/Adjuvanz darauf hingewiesen, dass die kumulativen Dosen der Anthrazykline nicht überschritten werden dürfen. Und das ist in der Studie nicht passiert.

Dann hatten Sie noch gebeten, ein Wort zu den hormonrezeptorpositiven Patienten zu verlieren. Hormonrezeptorpositive Patienten sprechen grundsätzlich aufgrund der unterschiedlichen Tumorbio- logie und dem langsameren Zellmetabolismus schlechter auf Chemotherapien oder auf zielgerichtete Therapien an. Die tpCR-Raten in der NeoSphere-Studie für hormonrezeptorpositive Patienten waren nicht signifikant, dennoch profitierten mehr Patienten mit hormonrezeptorpositivem Status von der zusätzlichen Pertuzumab-Gabe. Der Interaktionstest, den wir durchgeführt haben, hatte keine Hinweise aufgezeigt, dass es dort Unterschiede gegeben hat. Das IQWiG hat hier auch keine Subgruppeneuf- teilung gesehen. Und wir wissen aus den metastasierten Settings aus der CLEOPATRA-Studie, dass auch der hormonrezeptorpositive Patient signifikant länger lebt, wenn er zusätzlich Pertuzumab be- kommt, im Vergleich zu den Patienten, die es nicht erhalten. Das heißt, dass auch hormonrezeptor- positive Patienten durchaus von einer zusätzlichen Therapie mit Pertuzumab profitieren können.

Dann würde ich Herrn Knoerzer bitten, dies noch ganz kurz für den methodischen Teil zu ergänzen.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Das geht ganz schnell. Ich möchte nur das substantiieren, was Herr Isbary gerade gesagt hat. Das relative Risiko der Hormonrezeptornegativen und -positiven ist exakt identisch mit 0,5 in beiden Teilpopulationen für die tpCR. Es ist lediglich so: Es sind deutlich weniger Patienten, die das Ereignis schon hatten. Deswegen können wir es noch nicht als signifikant erkennen. Also, wichtiger Punkt: In beiden haben wir den gleichen Schätzer, das relative Risiko. Wir sehen das nur in einem, weil es weniger Fälle sind, noch nicht als signifikant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Scherer, ergänzend.

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Ich möchte noch weitere Fragen von Frau Müller beantworten.

Es war noch die Frage nach den weiteren Studien. Sie haben von Herrn Isbary gehört, dass es da um die kardiale Sicherheit geht. Eine der nächsten Studien ist tatsächlich, noch einmal zu testen, wie das mit der kardialen Sicherheit bei der gleichzeitigen Gabe von Anthrazyklinen mit Pertuzumab und Trastuzumab aussieht; das ist das nächste. Dann konzentrieren wir uns voll auf die adjuvante Thera- pie, um sozusagen den großen Baustein, der uns bei Pertuzumab noch fehlt – wir wissen ja viel über



den Einsatz im metastasierten Setting, wir wissen etwas über die Neoadjuvanz –, nämlich die adjuvante Therapie, zu holen. Das ist auch quasi eine Auflage im Rahmen der Zulassung. Es ist mit der EMA vereinbart, dass wir im ersten Halbjahr 2018 erste Ergebnisse aus der adjuvanten Phase liefern.

Dann hatten Sie noch zu den Zyklen die Frage, was der Therapiestandard ist. Der Therapiestandard aus unserer Sicht in der Neoadjuvanz bei HER2-positiven Patientinnen ist die Gabe von Trastuzumab plus eine Chemotherapie. Die Chemotherapie ist dann nicht weiter einheitlich spezifiziert, sondern es öffnet sich dann ein Korridor von verschiedenen Chemotherapien und verschiedenen Zyklengaben. Und innerhalb dieses Korridors ist das, was wir in der NeoSphere-Studie gemacht haben, aus unserer Sicht eine der Möglichkeiten, wie man das innerhalb der Leitlinienvorschläge durchführen kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Isbary, ergänzend. – Dann hatte Frau Müller ja auch noch nach der Power gefragt. Auch die Frage nach den eingeschlossenen Patientenzahlen ist noch nicht beantwortet.

**Herr Dr. Isbary (Roche Pharma):** Ich würde noch zwei weitere Fragen beantworten.

Sie haben einmal darum gebeten, dass wir uns bezüglich der kardialen unerwünschten Ereignisse äußern. Die Ergebnisse aus der NeoSphere-Studie sind diesbezüglich nicht signifikant. Man muss auch sehen, wenn man die gesamten Schemen, also alle vier Studienarme, betrachtet, dass sich insbesondere im Arm C, wo ja nur die zielgerichteten bzw. nur die Anti-HER2-Therapien verabreicht wurden, durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab kaum eine Steigerung des kardialen Risikos gezeigt hat. Wir haben in der CLEOPATRA-Studie, bei der deutlich kränkere Patienten behandelt wurden, die viel mehr Zyklen Pertuzumab erhalten haben, im metastasierten Setting sogar das entgegengesetzte Bild gesehen, nämlich dass in diesem Fall die kardialen Ereignisse weniger im Pertuzumab-Arm waren als im Trastuzumab-Arm. Und auch die Gesamtdatenlage aus der Pharmakovigilanz zeigt, dass das kardiale Risiko durch Pertuzumab nicht wesentlich verändert wird.

Sie hatten dann noch nach der Differenz zwischen den fünf bzw. sechs Patienten gefragt. Das kommt zum einen daher, dass die EMA die Tabellen übernommen hatte, die auch bei uns in den CSRs oder im EPAR-Bericht wiedergegeben wurden. Ein Patient – das stand in den Fußnoten und wurde in den Texten ausführlich erklärt – wurde aufgrund eines Datenbankfehlers nicht in dieser Tabelle berücksichtigt. Das war ein Patient, der den letzten Zyklus, den 17. Zyklus, aufgrund einer asymptomatischen linksventrikulären Dysfunktion abgebrochen hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich will nur kurz festhalten, dass das heißt, dass die Zahlen, mit denen das IQWiG jetzt gerechnet hat, die korrekten sind. Können Sie das so bestätigen, dass der Unterschied zu dem, was im EPAR steht, sich daraus ergibt, dass da ein Ereignis fehlt?

**Herr Dr. Isbary (Roche Pharma):** Genau.

**Frau Dr. Müller:** Okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt zur Ergänzung Herr Knoerzer, dann Herr Wörmann, weil die Praktiker auch angesprochen waren, und dann weiter mit den Herren Professores.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich möchte noch die Frage der Power beantworten. Das ist ganz einfach: Ja, die Studie ist nicht gepowert für Subgruppenanalysen, sie ist gepowert auf den primären Endpunkt der Gesamtpopulation, wie das bei Studien üblich ist. Wir haben versucht, zu sagen,

dass wir numerisch das Gleiche sehen, aber durch die geringere Power in den Subgruppenanalysen ist es einmal signifikant und einmal nicht.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Drei Antworten auf die Fragen von Frau Müller. – Erste Antwort dazu, ob Sie die DGHO bezüglich der Metaanalyse richtig verstanden hatten: Fast. Wir hatten uns auf die Arbeit von Frau Cortazar bezogen – es ist ja im Grunde wohl die FDA, die das ganze Feld aufge- rollt hat –, und da kam bei der Gesamtanalyse kein Unterschied heraus. Das, was Herr Schneeweiss korrekterweise vorhin zitiert hatte, war: Es gibt jetzt Hinweise, dass es zwei biologische Untergruppen gibt, bei denen möglicherweise auch auf der Metaanalyseebene Unterschiede sind. Das sind die trip- le-negativen und die HER2-positiven Hormonrezeptornegativen, also die kleineren Gruppen, von denen die Hälfte eben in diese Studie hineinpassen würde.

Zur zweiten Frage, ob die Frauen hier in der neoadjuvanten Therapie untertherapiert sind. Ich glaube, es ist absolut korrekt, dass hier Trastuzumab mit einem Taxan kombiniert wurde. Auch nachträglich hätte ich es ganz schwierig gefunden, wenn hier primär ein Anthrazyklin damit kombiniert worden wä- re. Da nicht klar war, worauf es hinausläuft, glaube ich, dass es korrekt war, hier keine aggressivere Therapie zu machen. Wenn man sich das Gesamtergebnis der Studie und die Überlebensdaten im Moment anguckt, ist zu sagen, dass die Frauen nicht untertherapiert worden sind. Das ist ja ein „Problem“ der Studie, dass glücklicherweise so wenig Frauen gestorben sind. Insgesamt wirkt das wie eine exzellent laufende Patientengruppe, sodass man nicht sagen kann, dass in einer Weise ge- spart worden ist und die Frauen untertherapiert worden sind.

Die dritte Frage, ob wir die vermehrten Todesfälle als Warnhinweis nehmen müssen, dass potenziell Pertuzumab eine verzögerte Langzeittoxizität hat, die sich in diesem Fall in Therapieabbrüchen, aber nicht im Survival ausgewirkt hat, ist für uns am schwierigsten zu beantworten. Docetaxel-Intoleranz kann man eigentlich nicht dem Pertuzumab anlasten. Die Frage ist, ob es, wenn nach fünf Monaten noch eine Kardiotox auftritt, Pertuzumab-assoziiert ist. Es kann sein, aber es gibt drei andere Risiko- faktoren. Ein Teil der Frauen hat Anthrazykline bekommen, alle haben Trastuzumab bekommen, und ein Teil ist wahrscheinlich linksthorakal bestrahlt worden. Das muss man jetzt auseinanderdividieren. Ich glaube schon, dass man das sehr, sehr sorgfältig in der Vigilanz überprüfen muss. Wir finden es nicht überzeugend genug, weil auch diese späte Kardiotox nicht zu den anderen Pertuzumab-Daten passt. Das sieht ja eher so aus, als wenn Frauen, die es nicht tolerieren, frühzeitig im Echo erkennbar wären. Deswegen haben wir uns da zurückgehalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfragen, Frau Müller?

**Frau Dr. Müller:** Dazu habe ich noch eine ganz kleine Nachfrage. Es ist ja nun so, dass diese gan- zen Risikofaktoren wie eine linksseitige Thorakalbestrahlung oder auch die Anthrazyklintherapie teil- weise simultan in beiden Armen gegeben wurden. Nun haben wir ja diese vier kardialen Ereignisse – ich beziehe mich einmal nur auf diese, nicht auf die anderen, die Arzneimittelunverträglichkeit und die gastrointestinalen Probleme – eben nur im Pertuzumab-Arm. Die Frage ist einfach – Sie haben es ja schon angesprochen –: Ist es möglicherweise späte kardiale Toxizität – späte Toxizitäten sind ja von, soweit ich informiert bin, Trastuzumab mit Anthrazyklinen nicht bekannt –, oder ist es eine zufällige Imbalance bei diesen vier Ereignissen auf 107 Patienten? Das ist die Frage angesichts der relativ ge- ringen Fallzahl.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kann ich Ihnen nicht zustimmen. Bei Anthrazyklinen gibt es auch eine Spätkardiotoxizität.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich glaube, man muss da wahnsinnig vorsichtig sein. Wir haben sehr gute Daten aus der CLEOPATRA-Studie in der metastasierten Situation, natürlich mit extrem langen Behandlungsdauern in der Kombination von Pertuzumab und Herceptin<sup>®</sup>, sodass diese Population mit einer Erhaltungstherapie ein medianes Gesamtüberleben von fast sechs Jahren hat. Da haben wir überhaupt kein Signal. Und diese Patientinnen haben – ich betone das – üblicherweise ein kurzes rezidivfreies Intervall, sind also auch hier in der metastasierten Situation sehr nahe an den Anthrazyklinen behandelt. Wenn wir hier falsch entscheiden, besteht, wie ich glaube, die Gefahr, dass eine Unterlassung bezüglich unserer Patientinnen stattfindet. Ich jedenfalls halte Imbalance für die wahrscheinlichste Erklärung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt fahren wir in der Rednerliste fort. Bitte schön, Herr Professor Untch, vor Stunden gemeldet, aber Sie haben sich sicher die Frage aufgeschrieben.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Ich habe Geduld, vielen Dank. – Ich komme aus Berlin und bin hier für die Leitlinienkommission der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und gleichzeitig auch Begründer der neoadjuvanten Studiengruppe in Deutschland.

Wenn wir eins in den letzten 25 Jahren unter anderem bei Brustkrebs, der häufigsten bösartigen Erkrankung der Frau weltweit, gelernt haben, dann, dass Brustkrebs nicht gleich Brustkrebs ist. HER2-neu-positive Patientinnen – pi mal Daumen 20 Prozent aller Brustkrebspatientinnen – haben eine hochaggressive Erkrankung. Es gibt da zwei Revolutionen in den letzten 30 Jahren.

Die erste ist die Einführung des Antikörpers Herceptin<sup>®</sup> in der Behandlung dieses Brustkrebses, der auch in der Langzeitbeobachtung aller adjuvanten Studien, wie wir in San Antonio 2015 gesehen haben, eine 50-prozentige relative Reduktion der Mortalität bei dieser Brustkrebserkrankung mit sich gebracht hat – eine echte Revolution. Außerdem nehmen die Langzeitkardiotoxizitäten und auch die anderen Toxizitäten entgegen dem, was wir am Anfang befürchtet hatten, nicht zu. Wenn etwas passiert, dann passiert es in den ersten zwölf Monaten; und das ist im untersten Prozentbereich.

Die zweite Revolution bei Brustkrebs stammt aus der Unzufriedenheit mit dem Automatismus in den 80er- und 90er-Jahren, als man als Erstes den Brustkrebs herausoperierte und dann – siehe da – feststellen musste, dass die Hälfte der Patientinnen im Laufe der nächsten zehn Jahre an Brustkrebs verstirbt. Aus dieser Situation heraus stammt der neoadjuvante Ansatz. Wir sehen da, wie der Tumor in der Brust und in den Lymphknoten anspricht; das kann der Pathologe unter dem Mikroskop am Operationspräparat feststellen. Und was wir wissen, das ist erfreulicherweise in der Metaanalyse von Frau Cortazar bewiesen worden und in vielen, vielen anderen Studien auch. Die allererste mit einer Korrelation der pCR zum Survival habe ich vor sieben Jahren im *Journal of Clinical Oncology* publiziert, und danach folgten eine Vielzahl. Ich nenne hier nur die Studien TECHNO, GeparQuattro, GeparQuinto, GeparSixto, GeparSepto mit Zehntausenden von Patientinnen.

Ich habe hier nur eine Kaplan-Meier-Kurve vor mir, um sicher zu sein, dass das, was ich sage, auch mit den Zahlen übereinstimmt, die hier immer wieder zirkulieren. Bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Mammakarzinom, die mit einer Chemotherapie und dem Antikörper Trastuzumab behandelt werden, ist die pCR – die pathohistologische komplette Remissionsrate – in der multivariablen Analy-

se mit einer Hazard Ratio von 0,39 verbunden – eine 60-prozentige Reduktion des Risikos der Mortalität! Herr Wörmann, ich widerspreche in dem Fall ungerne, aber ich habe die Kaplan-Meier-Kurven und auch noch einmal die multivariable Analyse der Metaanalyse von Patricia Cortazar von der FDA vor mir, bei der ich Co-Autor bin, weil die allermeisten Daten zu dieser Studie aus Deutschland stammen. Bei den hormonrezeptorpositiven HER2-Positiven ist die Hazard Ratio 0,58, und sie überschreitet nicht das Konfidenzintervall von 1; das heißt, wir haben eine 40-prozentige Reduktion der Mortalität, wenn pCR. Und bei den hormonrezeptornegativen – das ist das, was Sie sich wahrscheinlich am besten gemerkt haben – HER2-Positiven haben wir eine 75-prozentige Reduktion der Mortalität durch pCR.

Wir sind deswegen froh, dass wir den neoadjuvanten Ansatz haben, und deswegen haben wir auch in der Leitlinienkommission unserer Fachgesellschaft im Jahr 2015 die neoadjuvante Therapie bevorzugt, wenn eine Indikation für eine adjuvante Therapie besteht, zum Beispiel bei Patientinnen mit einem HER2-positiven Brustkrebs, unabhängig davon, ob der Tumor 6 mm groß ist oder 6 cm groß ist. Das ist der Grund. Ich brauche auch keine Metaanalyse; wir haben vielmehr noch die Daten der NeoSphere-Studie, die hier Subjekt der Diskussion ist und die Luca Gianni auf dem ASCO 2015 vorgestellt hat. Natürlich können Sie nicht erwarten, wenn Sie 100 oder 111 Patientinnen pro Arm haben, dass Sie da eine Nichtüberschreitung des Konfidenzintervalls haben. Es ist trotzdem so: Die Mortalität ist um 5 oder 6 Prozent – ich kann gerne noch einmal nachschauen – besser im Pertuzumab-haltigen Arm gegenüber dem nur Trastuzumab-haltigen Arm.

Vielleicht noch eines zur Lebensqualität: HER2-positive Patientinnen bekommen immer eine Chemotherapie, und sie bekommen immer mindestens zwölf Monate eine adjuvante Therapie mit einem Antikörper. Wir kennen die Lebensqualität dieser Patientinnen. Sie ist gemessen worden. Sie ist in vielen Studien publiziert worden. Die Lebensqualität einer Patientin, die an Brustkrebs stirbt, tendiert gegen Null. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Untch. – Als Nächstes Herr Professor Wallwiener, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wallwiener (DGGG):** Ich war unter anderem zuständig für die Implementierung der zertifizierten Brustzentren in Deutschland. Ich würde sehr gerne den Fokus etwas ändern und Ihnen die Versorgungsrealität näherbringen, aber mehr aus Sicht der Patientinnen. Ich bin der Überzeugung, auch vielleicht als Zwischenzusammenfassung, dass wir, was die Zahlen angeht, doch mehr oder weniger im Konsens sind, dass das aber auch gar nicht die primäre Konstellation widerspiegelt. Wenn wir jetzt nicht direkt über diese Zahlen reden, sondern über die betroffenen Frauen, dann wird es, glaube ich, allen Ausschussmitgliedern viel klarer, um was es uns als Onkologen und Operateuren überhaupt geht.

Die Versorgungsqualität der Brustkrebspatientinnen in Deutschland ist besser als überall auf der Welt dank der guten Vernetzungen, der guten Kooperation. Wir erwarten, dass dieses Jahr circa 80.000 Frauen in Deutschland neu an Brustkrebs erkranken. Gehen wir einmal davon aus, dass 15 oder 20 Prozent dieser Frauen, je nach Datenanalyse, HER2-positiv sind und damit eine extrem schlechte Prognose haben. Das sind die Frauen, denen Sie als Onkologe gegenüber sitzen. Spätestens die Tochter oder der Sohn sagen, nachdem sie gegoogelt haben: Mutter, du hast einen ganz schlechten Brustkrebstyp mit einer schlechten Prognose. – Wenn von diesen 20 Prozent more or less 10 Prozent High Risk sind und für die Doppelblockade infrage kommen, dann versetzen Sie sich bitte in unsere Situation, dass wir 8.000 Frauen gegenüber sitzen, wo wir endlich ein Armamentarium haben, mit dem wir in der Lage sind, die komplett etablierte primäre Systemtherapie in Deutschland mit einer hoch-

signifikanten Verbesserung der Remissionsrate und der Regressionsrate dieses Tumors zu versehen. Also wir sitzen 8.000 Frauen gegenüber, denen wir sehr gerne diese Doppelblockade verabreichen und die damit verbundenen Erfolge zugutekommen lassen würden – pro Jahr 8.000 High-Risk-Frauen.

Die Fragen, die diese Frauen stellen, sind ja nun ganz andere. Die Frage schlechthin ist: Werde ich wieder gesund? – Das ist ganz klar. Aber die fragen ja als Erstes: Behalte ich meine Brust? – Und jetzt kommt der Operateur ins Spiel und die Tumorregression durch die Doppelblockade. Es muss nicht unbedingt die pathologische Komplettremission sein. Wir bzw. die Patienten profitieren ja schon vom Schrumpfen des Tumors. Also das Erste, was wir anstreben, ist das Schrumpfen des Tumors. Je kleiner der Tumor wird, je mehr er schrumpft, umso höher ist schon mal die Rate der brusterhaltenden Operationen. Und je mehr der Tumor schrumpft, umso größer sind die freien Resektionsränder, das heißt das den Tumor umgebende Gewebe, was dann keine Tumorzellen oder Tumoranteile enthält. Und damit korreliert, wissenschaftlich exakt bewiesen: Je freier die tumorfreen Geweberänder sind, umso niedriger ist die Rezidivrate.

Das alles sind Dinge, die natürlich die Komplexität der Situation widerspiegeln, und zusammenfassend würde ich in unser aller Name die Bitte formulieren, dass Sie uns dieses Armamentarium an die Hand geben, damit wir die Doppelblockade bei diesen High-Risk-Patienten wirklich durchführen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wallwiener. – Jetzt habe ich Herrn Mayer und dann Herrn Rodewyk. – Herr Dr. Mayer bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Ich bin jetzt sehr spät drangekommen. Ich wollte eigentlich etwas zu pCR sagen, möchte aber vorher zu den Worten von Herrn Wallwiener etwas sagen und dann weitermachen. Sagen Sie den 8.000 Patienten, die vor Ihnen sitzen, dann auch, dass evidenzbasiert das Gesamtüberleben nicht länger sein wird und dass evidenzbasiert die Rezidivhäufigkeit nicht weniger sein wird? Was sagen Sie denn denen? Geben Sie denen eine Perspektive oder eine Hoffnung, die evidenzbasiert ist? – Das ist eine Teilfrage, die ich vorneweg stellen wollte, aber ich habe noch eine Frage.

**Herr Prof. Dr. Wallwiener (DGGG):** Das ist eine ganz wichtige Frage. In erster Linie geht es ja darum, dass wir der Patientin erklären, dass es im Gegensatz zur Adjuvanz in der primären systemischen Therapie, also in der Neoadjuvanz, darum geht, eine In-vivo-Sensibilitätstestung zu machen. Vielleicht, damit das jedem auch noch einmal klar wird: Wenn nach der Operation, wenn der Tumor entfernt ist, die Systemtherapie gegeben wird, weiß kein Mensch und schon gar nicht die Patientin: Wirkt die Therapie oder nicht? Aber wenn wir sie in der neoadjuvanten Situation geben, dann sehen die Patientin oder der Therapeut schon einmal, ob die Substanz überhaupt wirkt. Da haben wir natürlich schon einen erheblichen Benefit im Hinblick auf die Motivation der Patientin, diese aufwändige Therapie, die Operation, die Bestrahlung, überhaupt alles durchzuhalten.

Natürlich werden wir der Patientin nicht vorenthalten, dass es im Moment Studienbedingungen sind, unter denen sie behandelt wird und für die die endgültigen Ergebnisse bzw. die endgültige statistische Auswertung noch nicht auf dem Tisch liegen. Die Patientin sieht, wie der Tumor schrumpft. Die Patientin kommt alle paar Wochen und tastet und sieht selbst bzw. es wird ihr von uns bildgebend gezeigt, dass der Tumor schrumpft. Dann wird die Hoffnung größer, dass sie ihre Brust erhalten kann, und die Hoffnung des Operateurs wird größer, dass die Resektionsränder freier und größer werden und damit natürlich auch die Rezidivrate gesenkt wird. Das sind ja Dinge, die der Therapeut und die Patientin schon einmal primär sehen, ganz zu schweigen dann, dass wir uns natürlich davon auch erhoffen, dass dann das Overall Survival verbessert wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend zur Antwort Herr Professor Untch und Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Ich bin Ihnen sehr dankbar für die direkte Frage. Wir haben uns im Dezember auf dem San Antonio-Meeting mit allen Mitgliedern der neoadjuvanten Metaanalysen getroffen. Das sind im Wesentlichen die amerikanischen Studiengruppen und die europäischen; jetzt stoßen noch ein paar internationale mit dazu. Ein Kernpunkt der Diskussion war unter anderem genau der, dass wir gesagt haben: Warum hat denn eigentlich die FDA dieser – ich gebe es zu – relativ dünnen statistischen Datenlage Rechnung getragen und hat trotzdem zu einer Conditional Approval tendiert oder sie gegeben? Die Antwort ist folgende: Conditional bedeutet, dass, wenn in zwei Jahren die APHINITY-Studie negativ ausfällt, wir alle sagen werden: Okay, Sie haben recht, kein Schaden, aber auch kein Survival. – Umgekehrt wollen wir uns nicht in zwei Jahren dem Vorwurf ausgesetzt sehen – das ist international die Major Discussion –, dass wir es jetzt zwei Jahre lang bei den Patientinnen, denen wir neoadjuvant mit großer Sicherheit mit einem effektiven Benefit für die pCR und ohne Schaden diese zusätzlichen Antikörper verabreichen können und wollen, nicht eingesetzt hätten und deshalb der Tod von Zehntausenden, weltweit Hunderttausenden von Frauen, die wir besser hätten therapieren können, zu beklagen sei. Das ist der Kernsatz.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, ergänzen Sie bitte, dass hier eine Wette auf die Zukunft von der FDA und von der EMA abgeschlossen worden ist – die ich durchaus nachvollziehen kann; das will ich damit also gar nicht bewerten.

(Herr Professor Dr. Wallwiener (DGGG) und Herr Professor Dr. Schneeweiss (DGS) melden sich zu Wort)

– Jetzt habe ich Sie provoziert, ja, ist doch gut. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Herr Mayer, ich hoffe, dass es nie den Eindruck macht, dass wir unkritisch und nicht ehrlich gegenüber den Patientinnen sind. Also ganz klar: Ja, Patienten müssen darüber aufgeklärt werden, wie das Survival ist. Patientinnen entscheiden sich trotzdem ganz klar dafür, weil das die individuelle und nicht die metaanalytische Ebene ist. Wenn die Patientin eine Chance hat, den Tumor kleiner zu kriegen, dann ist das für sie in jedem Falle etwas wert. Obendrein deswegen der ganze Aufwand ja mit der kardialen Supervision. Die werden überwacht; das ist ja logistisch immer ziemlich aufwendig. Deswegen wird immer das Echo gemacht, um Toxizität frühzeitig zu erkennen. Aber auch in einer komplett ehrlichen und umfangreichen Aufklärung entscheidet sich die Patientin trotzdem für diese Chance.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt die beiden provozierten Professores. Wer möchte beginnen? – Fangen wir mal links außen an: Herr Professor Schneeweiss, dann Herr Professor Wallwiener. Danach ist Herr Rodewyk dran.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Ich danke Ihnen für diese Steilvorlage. Ich fühle mich auch nicht provoziert. Ich wollte nur zum Ausdruck bringen, dass wir keine Spieler sind. Wir versuchen nicht, auf irgendetwas zu setzen. Vielmehr ist die Datenlage für uns so konklusiv – das haben, glaube ich, alle Fachexperten hier gesagt, und das hat Michael Untch sehr schön zusammengefasst –, dass wir glauben, dass der Schaden für unsere Patienten größer ist, wenn wir ihnen jetzt zwei Jahre diese Substanz vorenthalten, als wenn wir noch zwei Jahre warten, bis wir ihnen die Substanz geben können, bis halt die APHINITY-Studie reif ist. Deswegen denken wir, dass die FDA und die EMA richtig gehandelt haben mit diesem Conditional Approval.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So war es auch zu verstehen. Ich habe nicht gesagt, dass Sie Spieler sind, sondern habe gesagt: Hier wird auf der Basis einer unklaren Evidenzlage eine Hoffnung – ich sage einmal – unterstützt, indem man es zwei Jahre probiert, und dass man es dann, wenn am Ende herausgefunden wird, dass es keinen positiven Effekt hat, immer noch den Patientinnen vorenthalten kann. Die entscheidende Frage ist, dass ja auch die Zulassungsbehörden gesagt haben: Die Evidenzlage ist wackelig. Wir stehen hier auf einer Basis, wo es eben weitere Daten geben muss und man dann – das ist ja das Wesen früher Zulassungen in Deutschland – entscheiden muss: Was überwiegt jetzt, ein mögliches Risiko oder ein möglicher Vorteil für Patientinnen, die davon betroffen sind? Insofern wollte ich Sie da nicht in die Nähe der Spielerei bringen. Das wäre ein völlig falscher Eindruck.

Herr Wallwiener noch einmal. Dann hat der Herr Mayer noch zwei weitere Fragen, und dann kommt Herr Rodewyk.

**Herr Prof. Dr. Wallwiener (DGGG):** Dann muss ich es noch deutlicher machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie es. Wir führen hier Wortprotokoll. So können Sie es am Ende auch noch einmal lesen; wir markieren es dann auch gelb.

**Herr Prof. Dr. Wallwiener (DGGG):** Spaß beiseite! – Keine Frau, die hier im Ausschuss am Tisch sitzt, würde Nein sagen, wenn sie ein HER2-positives Mammakarzinom hätte und wir ihr sagen würden: Es gibt für Sie die hochsignifikante Chance, den Tumor zu schrumpfen, sodass wir ihn noch besser im Gesunden herausoperieren und die Brust erhalten können, und wir haben auch ganz große Hoffnung, dass damit das Gesamtüberleben verlängert wird. Keine wird Nein sagen!

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dass dann keine Frau Nein sagen würde, können wir als unstrittig hier festhalten. Die Frage ist nur – die Frage ist ja eben gestellt worden –: Was sagt die Frau, wenn Sie der Frau sagen: „Wir haben aber im Moment von der Datenlage noch keine gesicherte Evidenz, dass das nach fünf oder sechs Jahren zu einem positiven Ergebnis führt“? Auch ich würde in dieser Situation sagen: „Ja, mach mir es!“, in der Hoffnung, dass es am Ende eine Evidenz gibt. Ganz zu Beginn der Anhörung ist aber bei der Fragestellung nach der Lebensqualität die Antwort gegeben worden: Ja, ist relativ schwer, weil diese Frauen dann zwar im Moment einen gefühlten psychischen oder sonstigen Vorteil haben, sie sich danach aber der OP unterziehen müssen, der klassischen Chemotherapie, und nicht wissen, was am Ende herauskommt, sodass der Effekt, den ich eigentlich erwarten würde, wenn ich jetzt sage: „Du nimmst jetzt dieses Zeugs, und dann ist der Tumor weg“, also Freude, Euphorie oder Gott weiß was, durch die nachgelagerten Dinge eben doch ein Stück weit überlagert wird. Darüber, dass die Entscheidung im konkreten Einzelfall wäre, zu sagen: „Okay, ich versuche jetzt das Maximum zu erreichen“, brauchen wir uns jetzt nicht zu streiten. Wir unterhalten uns über die Frage: Wie sieht das nach fünf Jahren aus, nach sechs Jahren? Und: Haben wir da belastbare Daten?

Jetzt sind wir noch einmal bei Herrn Mayer mit seinen weiteren Fragen.

**Herr Dr. Mayer:** Meine ursprünglichen Fragen zielten auf die gesicherte Zusammenhangsdiskussion zu Mortalität und pCR ab. Warum haben das denn, wie Herr Hecken auch gerade wiederholt hat, die FDA und EMA, unisono eigentlich, nicht so festgestellt? Die haben letztendlich gesagt: Das reicht nicht aus. Auch die 80 Prozent pCR-Unterschied reichen isoliert nicht aus. – Schließlich haben sie gesagt, dass ihnen das in einer Gesamtschau – biologische Rationale und eben Wirksamkeit Pertu-

zumab in der metastasierten Situation – ausreicht, dann aber betont: Isoliert pCR, auch in diesem Ausmaß, reicht ihnen nicht.

Da stellt sich mir die Frage: Liegt das generell am pCR oder hier konkret an dem Setting? Auch da kritisiert die EMA ja, dass zum Beispiel keine ausreichenden Daten für die Wächterlymphknoten vor Beginn der neoadjuvanten Therapie vorliegen. Das heißt, dass das auch eine Relevanz hat für die Beurteilung des Operationsergebnisses überhaupt, eigentlich sogar – das verstehe sogar ich als Kliniker nicht so richtig – für das Ausmaß der OP. Meines Wissens muss sich doch eigentlich im Rahmen der Operation – so stellt es auch die S3-Leitlinie dar – wissen, also bevor ich jetzt eine Axilla-dissektion durchführe oder nicht, wie mein Lymphknotenstatus ist oder wie die Wächterlymphknoten bestückt sind, positiv oder negativ. Das verstehe ich nicht so ganz, wie dann sozusagen die pCR sicher sein kann, wenn der Lymphknotenstatus nicht so eindeutig ist.

Und das Zweite, was auch die EMA kritisiert, ist, dass auch bei der pCR-Erhebung eigentlich gefordert ist, einen Blinded Review dieser Daten durchzuführen, der meines Wissens auch bei der NeoSphere-Studie nicht gewährleistet werden konnte. Und wenn man dann sagt, die Patienten, natürlich auch dann der Arzt, kann das Schrumpfen des Tumors nachvollziehen, ist umso mehr eigentlich die unverblindete Erhebung hier meines Erachtens noch ein Problem. Die Frage lautet also: Hat die EMA oder die FDA nur pCR generell als nicht geeignet gesehen, oder haben sie auch speziell gesagt: „Hier sind ein paar Voraussetzungen, die wir in unserem Methodenpapier bei der Erhebung der pCR voraussetzen, nicht erfüllt worden“? Also, es sind meines Erachtens unterschiedliche Fragestellungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer beantwortet die Frage? – Sie müssen sich einig werden. Herr Ruof, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Ich habe drei Punkte, die ich gerne kurz adressieren würde, und würde dann gerne an den Kollegen übergeben, damit wir das alles adressiert haben.

Zum einen zur Lebensqualität, die Sie, Herr Hecken, auch noch einmal angesprochen haben: Ganz wichtig ist, Frau Teupen, auch bei künftigen Studien – wir haben das intern massivst diskutiert; wir haben es mit International Boards, wie man das eben macht, diskutiert –, dass uns gesagt wurde, dass wir den Patientinnen in diesen Situationen – das gilt sowohl bei Progress als auch bei der Erstdiagnose – überhaupt keinen Fragebogen geben können, weil die so out of order sind, dass die in diesem Moment ein ganz anderes Problem haben, als einen Lebensqualitätsfragebogen auszufüllen. So, das ist das methodische Problem. Wir versuchen das dadurch zu adressieren, dass wir den Arzt befragen und nicht den Patienten. Aber das ist auch methodisch „work in progress“, was wir noch nicht haben. Punkt eins.

Punkt zwei: Ihrer Aussage, Herr Mayer, dass das Vorgehen, wie den 8.000 Patientinnen zu erklären sei, nicht Evidence-based ist – das war ja Ihr Punkt –, möchte ich deutlich widersprechen. Und zwar: David Sackett ist ja der Gründer der Evidence-based Medicine. Überall finden Sie, wenn Sie es googeln, als Grundlage der Evidence-based Medicine eine Trias, die Evidence-based Medicine bildet: Diese Trias besteht aus Daten, aus Einschätzung des Arztes und aus Wunsch des Patienten. In so einer Situation, in der wir uns im Moment bewegen, muss man sich an diesen drei Aspekten orientieren. Die Daten sind nicht zwingend, aber sie sind hinweisend aus meiner Sicht. Bezüglich der Therapeuten müssen wir darauf vertrauen – als Firma können wir darüber gar nicht sprechen –, und bezüglich Patienten haben wir versucht, uns durch eine Patientenpräferenzstudie heranzutasten: Liebe Patientinnen, was wollt ihr an der Stelle? – Und da war der Punkt Zellfreiheit ein ganz zentraler. Von da-



her möchte ich die Aussage relativieren, dass hier gemäß Evidence-based Medicine keine Evidenzgrundlage vorhanden ist.

Zum Dritten, zu der ganzen Validierungsfragestellung, sei die Frage gestattet: Wie hoch muss die Hürde sein, damit ein neues Verfahren drüberspringen kann? Ich zitiere aus den beiden maßgeblichen Arbeiten ganz kurz die Conclusions. Zum einen Cortazar; da ist die Conclusion: „Patients who attain ... complete response ... have improved survival“, das patientenindividuelle Survival. Und in dieser Arbeit aus dem MD Anderson, die eben publiziert wurde, steht ebenso am Anfang drin: „Axillary pCR“, also total pCR, „was associated with improved 10-year OS“, Overall Survival. Das ist zunächst einmal die Evidenzgrundlage. Sie ist nicht perfekt. Aber die Frage ist gestattet: Haben wir ein Methodenproblem aufseiten der Anforderung an die Validierung, oder kann man das nicht doch als hinreichend, wenn auch nicht ausreichend für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen annehmen? – Danke.

**Herr Dr. Mayer:** Ganz kurz: Ich meine, wir wissen ja, dass die FDA und die EMA bezüglich Surrogatparametervalidierung eigentlich deutlich lockerere Ansprüche stellen als zum Beispiel der G-BA. Also, es gibt schon einige Beispiele, wo HbA1c, SVR und Ähnliches schon ganz früh in diesen Zulassungsbehörden eine weit größere Rolle spielt, und trotzdem wird hier von beiden Institutionen pCR sehr in Frage gestellt. Also, das würde ich mal fraglich sehen.

Andererseits haben die von Ihnen zitierten Literaturstellen wiederum nicht dazu geführt, dass FDA und EMA das sozusagen als gesetzt validiert oder zumindest irgendwie als ausreichend sehen. Also es ist jetzt, glaube ich, ein bisschen selektives Zitieren, wer auch immer die Publikation geschrieben hat. Ich sehe ein bisschen die Schwierigkeit, wie wir in der frühen Nutzenbewertung einen Zusatznutzen – den müssen wir auf Basis des Dossiers abstellen. Sie zitieren hier Daten, die wir als Gremiumsmitglieder letztendlich nicht haben bzw. zumindest nichts als beurteilungsfähig haben. Wir müssen die Dossierunterlagen, die Studien, aber auch die EMA und die FDI als Grundlage nehmen. Und da sehe ich eine Schwierigkeit, sich ein Bild daraus zu machen, wie das ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt müssen wir ein bisschen strukturieren. Frau Wieseler, Sie hatten noch eine Anmerkung. Dann hatten wir zur Replik Herrn Knoerzer, Herrn Isbary oder Herrn Ruof. Dann habe ich noch Herrn Rodewyk auf der Wortmeldungsliste und Frau Professor Lüftner.

Wir müssten uns zumindest noch kurz auch mit den unerwünschten Ereignissen beschäftigen und sollten uns jetzt nicht ewig im Kreise drehen. Ich glaube, vieles von dem, was zu sagen war, ist gesagt worden, jeder kann noch einmal lesen, was wir so alles in den Akten haben. Das ist zwar alles hübsch und spannend, führt aber am Ende nicht mehr weiter.

Jetzt Frau Wieseler, dann Herr Isbary, Herr Knoerzer, dann gehen wir in die Rednerliste und müssen uns auch noch die UEs anschauen; denn das ist für mich noch ein ganz wichtiger Punkt: Entweder bestätigen wir die oder kommen eben hier zu einer anderen Einschätzung.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte nur Herrn Mayer in seiner Aussage unterstützen. Es gibt eine Reihe von Surrogaten, die auf der individuellen Ebene eine gute Korrelation zeigen, sich aber dann bei der Korrelation von Therapieeffekten als nicht valide herausgestellt haben.

Ich möchte ganz kurz zu Herrn Wallwiener sagen, dass wir in der NeoSphere-Studie keine Unterschiede in der Rate der brusterhaltenden Operationen sehen; Sie hatten das gerade auch als potenziellen Vorteil für die Patientinnen geschildert. Wir sehen hier keinen Unterschied in der NeoSphere-Studie.

Dann möchte ich kurz auf die Patientenpräferenzstudie eingehen, die Sie mit der Stellungnahme eingereicht haben. In dieser Studie erklären Sie der Patientin eben genau nicht, was Minderung der Last an Tumorzellen bedeutet, welchen prognostischen Wert das hat und welchen eben nicht. Da möchte ich die Aussage infrage stellen, dass die Patientinnen die Verminderung der Tumorzellen als wichtigsten Endpunkt genannt haben, noch wichtiger als das Überleben, wenn Sie die Patientinnen nicht darüber aufklären, was dieser Wert sagt und was nicht.

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

**Herr Dr. Isbary (Roche Pharma):** Ich möchte kurz darauf eingehen. Man muss bedenken, dass alle Patienten bei der Patientenpräferenzstudie Brustkrebs hatten. Der Großteil der Patienten hatte auch eine neoadjuvante Therapie erfahren. Das heißt, alle Patienten, die in diese Befragung aufgenommen waren, waren repräsentativ, alle Patienten wurden vom Arzt aufgeklärt, und alle Patienten wussten sehr genau, welche Optionen es eben bei der Therapie des Brustkrebses gibt.

Dann habe ich noch zwei Antworten auf Herrn Mayer. Sie haben einerseits angemerkt, dass keine Verblindung vorgenommen wurde. Es ist so: Die NeoSphere-Studie war eine offene Studie. Dadurch lag formal keine Verblindung vor. Nichtsdestotrotz muss man sich den klinischen Alltag beim Pathologen vorstellen: Dieser erhält am Tag mehrere Operationspräparate und weiß in den meisten Fällen nicht, was für eine Therapie vorab gegeben wurde. Wir sind dem nachgegangen, und es war tatsächlich so, dass über 90 Prozent der Pathologen nicht wussten, welche Therapie die Patienten innerhalb der Studie erhalten haben. Demnach liegt gewissermaßen eine Art von Verblindung vor.

Zum Lymphknotenstatus mit dem Sentinel-Lymphknoten: Es gibt zwei Zeitpunkte, an denen man Sentinel-Lymphknoten bestimmen kann: einmal vor der Therapie, um möglichst genau die TNM-Klassifikation vorzunehmen, oder im Rahmen der Operation, um dann möglichst genau das pCR-Ergebnis feststellen zu können. Jetzt kann man den Sentinel-Lymphknoten natürlich nur einmal entnehmen und muss sich für das eine oder das andere entscheiden. Man kann sehr wohl anhand der klinischen Untersuchung, Tastbefund oder durch die Bildgebung schon Hinweise erhalten, ob der Patient einen positiven Nodalstatus hat oder nicht. Deswegen hat man sich in der Studie, die auf die pCR fokussiert hat, nach der neoadjuvanten Therapie dazu entschlossen, den Sentinel-Lymphknoten im Rahmen der Operation durchzuführen, um hier ein möglichst genaues Ergebnis zu erhalten. Es ist so, dass über 90 Prozent der Patienten eine Lymphknotendissektion Level I, II, III hatten plus/minus eben auch die Sentinel-Entnahme.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Knoerzer, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich habe es vorhin schon versucht, ich versuche es noch einmal, diese Verwirrung um die Assoziation und die Surrogatvalidierung aufzulösen. Also, für die einzelnen Studien sehen wir diese patientenindividuelle Korrelation mit OS. Was die fehlende Surrogatvalidierung jetzt nicht liefern kann, ist, dass wir quantifizieren: so und so viel pCR überträgt sich in so und so viel OS. Das ist der Baustein, der uns fehlt. Ich möchte an dieser Stelle aber noch einmal populär machen, dass pCR auch eine Morbiditätskomponente hat, nämlich Freiheit von Krankheitslast. Da haben wir – ich wiederhole mich – für fünf Jahre zeigen können, dass dieser Unterschied zwischen den Behandlungsarten bestehen bleibt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt haben wir Herrn Dr. Rodewyk, dann Frau Müller, dann Frau Lüftner und dann Frau Lange.

**Herr Dr. Rodewyk:** Ich wollte auf das Thema Nebenwirkungen per se zu sprechen kommen. Gibt es irgendwelche Daten, die eine Risikoabschätzung für kardiale Nebenwirkungen zulassen? Sind das Patienten mit Hochdruck, sind das Patienten, die kardiale Vorereignisse hatten? Können wir die im Vorfeld irgendwie entdecken, dass man möglicherweise sagt: „Also, diese kleine Gruppe von Patienten, denen würden wir das vielleicht nicht unbedingt anbieten, denen können wir Alternativen anbieten“? Kann man die vorher herausfiltern, indem man feststellt: bei Diabetes oder irgendetwas in der Richtung, möglicherweise Alter, ganz jung oder ganz alt? Gibt es dazu Untersuchungen?

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Es gibt eine Untersuchung, in der man versucht hat, nach Prädiktoren zu schauen, die unter einer Therapie mit Chemotherapie plus Trastuzumab eher mit einer Herzinsuffizienz assoziiert sind, und das waren: Alter, eine vorher schon grenzgradige linksventrikuläre Pumpfunktion und eine antihypertensive Therapie. Allerdings war selbst bei Vorliegen dieser Prädiktoren die Inzidenz einer symptomatischen Herzinsuffizienz so gering, dass sie viel geringer war als der potenzielle Nutzen, den die Patientin von der Therapie mit Trastuzumab plus Chemotherapie hatte. Das hilft uns also im klinischen Alltag bei der Indikationsstellung nicht weiter, aber bei der Überwachung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Herr Dr. Rodewyk? – Dann haben wir noch einmal Frau Dr. Müller.

**Frau Dr. Müller:** Meine Frage zu den Details der linksventrikulären Ereignisse ist schon von Herrn Dr. Rodewyk gestellt worden.

Ich wollte noch eine Anmerkung – das passt jetzt fachlich nicht ganz – zu einer Bemerkung von Ihnen eben, Herr Professor Wallwiener, machen. Ich fand es nicht zielführend, dass wir hier Spekulationen anstellen, wie sich die Damen des Gremiums in einer bestimmten Situation entscheiden würden. Andersherum tun wir das bei den entsprechenden Tumorentitäten auch nicht. Ich glaube, wir sind gut informiert. – Das wollte ich für das Protokoll nur noch einmal anmerken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Jetzt haben wir Frau Professor Lüftner, dann Frau Lange und Herrn Professor Untch.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich hatte mich ganz spontan zu Wort gemeldet, als der Informed Consent zwischen Doktor und Patientin hinterfragt wurde, also ob wir die Patientin wirklich vor der Gabe einer Anti-HER2-Doublette darüber aufklären, dass sich eine erhöhte pCR-Rate gegebenenfalls nicht ganz sicher in einem Survivalbenefit abbildet.

Wir haben in Gottes Namen Daten aus der Zeit vor Pertuzumab. Die sind natürlich alle Off-Label – man kann sie nicht aufschreiben, sondern nur zitieren –, sie kommen nämlich aus der NeoALLTO-Studie, weiterführend in ALLTO, wo es sich ja nicht abgebildet hat. Der gute Therapeut in Deutschland hat damals seine Patientin aufgeklärt, dass man eine Kombination mit Lapatinib machen muss. Das ist eine Viecherei, wenn ich das so sagen darf, weil die entsprechenden Patienten es mit erheblichen Toxizitäten zu tun haben. Ich sage – da bin ich ein klein wenig in der Ecke von Herrn Wallwiener, wobei ich Sie total verstehe –, keine der Patientinnen hat das abgelehnt unter Inkaufnahme wirklich schwerwiegender Nebenwirkungen, weil sie wissen wollten: Geht der Tumor zurück, auch wenn sich das gegebenenfalls nicht in einem Survivalbenefit zeigt? Die sind jetzt unter Pertuzumab einfach nicht da, auch wenn diese Ereignisse von sechs Fällen da sind, die ich für ein unglückliches Zusammentreffen halte.

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

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Vielleicht noch einmal ganz kurz zum Thema Lymphknoten. Das ist ein gutes Thema. Wir sind in den letzten Jahren mitten in einem Lernprozess. Um es einmal für diejenigen, die nicht in der Materie stecken, plakativ auszudrücken: Wenn man einen befallenen Lymphknoten hat – egal, ob der Tumor 2 cm oder 5 cm groß ist, unabhängig übrigens auch davon, ob HER2-positiv oder triple-negativ –, dieser Lymphknoten durch eine Sentinel-OP herausoperiert wird, dann eine neoadjuvante Therapie gemacht wird und sich herausstellt, dass es eventuell der einzige war, dann könnten Sie den Vorwurf aussprechen – ich glaube, das war ein bisschen der Unterton von Ihnen –: Na ja, ihr habt den Lymphknoten chirurgisch entfernt, und jetzt hat die Patientin keine befallenen Lymphknoten mehr.

Einverstanden mit dieser Kritik. Trotzdem – Punkt eins –: Wir haben in der weltweit größten prospektiv randomisierten Studie, der SENTINA-Studie, die wir, deutsche Arbeitsgruppe, vor zwei Jahren in *Lancet* publiziert haben, gezeigt, dass das Szenario wie folgt ist: Bei maximal etwa 20, 30 Prozent der Patientinnen, die palpatorisch/sonografisch einen unauffälligen Lymphknotenstatus haben wie in der Axilla, finden wir, wenn wir trotzdem diese Sentinel machen, einen befallenen Lymphknoten. Das heißt, die richtige Voraussage für nicht befallene Lymphknoten ist exzellent.

Das viel Wichtigere, was wir gelernt haben – das waren zwei Studien, die SENTINA-Studie aus Deutschland und die Studie der ACOSOG von Frau Boughey, beide in *Lancet* publiziert –, war, dass wir suspekte Lymphknoten in der Axilla, palpatorisch und/oder sonografisch, eben nicht mehr herausoperieren; das ist die Lernkurve gewesen. Wir machen vielmehr eine Punktion, sichern diesen Status histologisch oder zytologisch, behandeln neoadjuvant. Was wir gelernt haben, unter anderem auch durch doppelte Antikörperstudien bei HER2-positiven Patientinnen, ist, dass sich bei etwa 20 Prozent, mindestens und noch mehr, der vorher befallenen Lymphknoten dann an den Lymphknoten, die wir entfernt haben, eine komplette Remission zeigte, heißt also: Das ist – nein, Downstaging ist ein blödes Wort – eine Eradikation der Tumorzellen.

Worum es hier geht – und damit wirklich mein Abschlusssatz zu diesem Thema –: Es geht nicht nur um die Eradikation des Tumors aus der Brust und aus den Lymphknoten. Wir wissen gerade bei diesen beiden Entitäten triple-negativ und HER2-positiv: Wenn wir keinen Tumor mehr in den Lymphknoten und keinen Tumor mehr in der Brust haben, dann reagiert genauso die Mikrometastase, die irgendwo in der Leber, im Knochenmark, in der Lunge sitzt. Das ist der Vorteil neoadjuvanter Therapie. Ganz einfach.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Lange, bitte. Wir hatten Sie eben übersprungen.

**Frau Dr. Lange:** Auch mir ging es noch einmal um den Stellenwert der pCR und um die Wächterlymphknoten. Die EMA hat es ja auch in ihrem Beurteilungsbericht recht kritisch gesehen, dass wir zwar von fünf Frauen den Wächterlymphknotenstatus haben, aber dann die weitere Evaluation der Axilla fehlt.

Dann war da auch die Aussage: Wir haben von keiner anderen Frau, unabhängig von der sonografischen Evaluation, den Lymphknotenstatus vor der neoadjuvanten Phase. – Das heißt, es fehlt uns eigentlich die Biopsie, die die Zulassungsbehörden fordern. Die fordern ja nicht die Entfernung des Wächterlymphknotens, sondern zur Beurteilung eine Biopsie des Lymphknotens und eine Markierung, sodass man später nach Therapie entfernen kann. Mir ist klar, dass die Zulassungsbehörden eher proaktiv reagieren und der Meinung sind: „Die pCR ist für uns ein neues Instrument; wir müssen uns herantasten, wir müssen uns vielleicht auch daran gewöhnen, es zu verwenden“, aber die sehen es auch sehr kritisch und sagen: Allein die Abwesenheit von Tumor in der Brust ist von wesentlich

niedrigerer Evidenz als die Abwesenheit von Tumor in Brust und Axilla. – Das konnten Sie eigentlich nicht zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Untch dazu.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Ich stelle Ihnen eine Frage, und ich beantworte sie gleich, weil Sie das möglicherweise nicht wissen. Wie häufig, glauben Sie, dass bei HER2-positiven Patienten – ich nehme sie jetzt bewusst – eine komplette Eradikation der Tumorzellen aus der Brust stattfindet und trotzdem Tumorzellen in den Lymphknoten sind? Das ist bewiesen über Studien und Daten. Sagen Sie mir bitte eine Zahl, in Prozent.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wir machen hier kein Quiz.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Gut, dann beantworte ich Ihnen die Frage. – Es ist eine Rarität. Wenn der Tumor in der Brust eradiziert wird – ob er 5 mm oder 6 cm groß ist –, dann liegt die Wahrscheinlichkeit, dass in den Lymphknoten keine Tumorzellen mehr sind, bei 95 Prozent. Das heißt, es gibt eine exzellente Korrelation des Ansprechens in der Brust und in den Lymphknoten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schneeweiss und dann Herr Wallwiener.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Ich möchte das noch ergänzen. In den Studien wurde, wenn die Axilla nicht pathologisch gestaged wurde, das automatisch als non-pCR gewertet. Ich glaube, das ist die entscheidende Information. Das heißt, wir haben nur gesagt: tpCR, wenn wir die Brust und die Axilla pathologisch gestaged hatten.

**Herr Prof. Dr. Wallwiener (DGGG):** Nur als kurze Ergänzung: Das gilt ja insgesamt für die disseminierten Tumorzellen, auch wenn man sie im Knochenmark oder eben auch im peripheren Blut nachweist. Deshalb, glaube ich, ist die Frage der Axilla gar nicht so zielführend.

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

**Herr Dr. Mayer:** Warum fordern dann die EMA und auch die S3-Leitlinie, dass wir einen Wächterlymphknotenstatus haben vor Initiierung einer neoadjuvanten Therapie? Gerade weil doch der Lymphknotenstatus danach viel schwerer zu beurteilen ist, wenn man adjuvant behandelt hat. Also so ganz verstehe ich diese Aussage nicht. Ihre Korrelation, in der Studie nachgewiesen, ist schön und gut, aber ich habe leider keine Evidenz, die jetzt irgendwie auch die EMA oder die FDA akzeptiert. Dass wir hier keinen Lymphknotenstatus mehr erheben müssen, weil wir ja wissen, dass es, wenn wir es in der Brust eradiziert haben, dann auch automatisch im Lymphknoten so ist, so weit sind wir, glaube ich, in der wissenschaftlichen Welt noch nicht.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Herr Mayer, wir müssen den Lymphknotenstatus pathologisch erheben – das ist ganz klar –, aber wir dürfen es nach der neoadjuvanten Therapie machen. Das Entscheidende ist, was nach der neoadjuvanten Therapie noch da ist. Wenn wir dann eine pCR haben, auch in der Axilla, dann ist es irrelevant, ob die Axilla vorher befallen war oder nicht. Die Prognose ist die gleiche.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Untch, Sie wollten auch dazu?

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Fast wortgleich mit Herrn Schneeweiss.

Vielleicht noch eines – ich stellen Ihnen jetzt keine rhetorische Frage mehr, sondern ich beantworte sie gleich –: Die letzte S3-Leitlinie ist für mich und für uns, die wir hier in der Expertenrunde sitzen, eine halbe Ewigkeit her. Wir sind gerade dabei, eine neue S3-Leitlinie auszuarbeiten. Das wird ziemlich lange dauern, bis wir sie schriftlich haben werden. Aufgrund der eben genannten Studiendaten der SENTINA-Studie, der ACOSOG-Studie von Frau Boughey und auch der immensen Anzahl von neoadjuvanten Studiendaten mit einer Korrelation von pCR und Überleben hat sich letztendlich dieses Thema überdauert bzw. es ist aktualisiert. Wir brauchen den vorhergehenden histologischen Lymphknotenstatus nicht mehr.

In der AGO-Leitlinie 2015 steht wortwörtlich drin – ich stehe ja hier heute für die AGO –: Wir erheben in den allermeisten Fällen, auch nach neoadjuvanter Therapie, den Lymphknotenstatus nach der neoadjuvanten Therapie. – Denn mit der Erhebung des Lymphknotenstatus wollen wir eines: Wir wollen den Patientinnen die Radikalität der Chirurgie in der Axilla ersparen. Bisher wird immer noch trotz neoadjuvanter Therapie oder nach neoadjuvanter Therapie eine komplette Axilladisektion durchgeführt. Das brauchen wir nicht mehr zu machen, gerade bei Patientinnen, die eine Komplettremission haben. Überlegen Sie mal, dass wir 60, 70, 80 Prozent Komplettremissionen haben. Das ist doch ein Wahnsinn, diesen Frauen die Axillalymphknoten zu entfernen, um festzustellen, dass von 20 Lymphknoten keiner mehr befallen ist. Unter anderem: Auch das ist ein Lebensqualitätsgewinn für die Patientinnen, die eine pCR haben durch die doppelte Blockade.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Mayer, es lag mir auf der Zunge; Sie müssen darauf antworten.

**Herr Dr. Mayer:** Genau. – Also im Rahmen der Studie ist das nicht nachgewiesen worden. Die Häufigkeiten von BET und Axilladisektionen sind in beiden Armen gleich. So richtig kann ich letztendlich diesen unterschiedlichen therapeutischen Erfolg, der sich durch pCR ergibt, in der Lymphknoten-dissektionsrate nicht erkennen.

Mir ist es immer noch nicht klar: Wenn ich bei einem Patienten einen negativen Lymphknotenstatus habe, dann erspare ich ihm ja auch, wenn ich es prä-neoadjuvant mache, die Axilladisektion, bin mir aber dann sicher, weil ich schon präoperativ weiß: Hier sind keine Lymphknoten da. – Aber das muss man weiterführen.

Ich wollte nur sagen: Studiendaten belegen meines Erachtens Ihre Theorie der ersparten Axilladisektionen und BETs nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schneeweiss noch einmal kurz dazu.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (DGS):** Herr Mayer, leider ist das nicht so. Vielmehr gibt es Studiendaten, und zwar von der NSABP.

(Zuruf von Herrn Dr. Mayer)

– Ich will Ihnen ja entgegenkommen. – Also es gibt Daten, wie Michael Untch auch gesagt hat, gemäß denen die Axilla bei circa 40 Prozent der Patienten, bei denen sie vorher befallen war, durch die neoadjuvante Chemotherapie geklärt wird, ein Downstaging stattfindet. Wenn wir davon ausgehen, dass wir pN0-Patienten initial in Zentren machen, haben wir 70 Prozent weg, die anderen 30 Prozent nicht; denen müssen wir eine Axilla anbieten. Wenn wir da aber nicht vorher schauen, sondern die neoadjuvante Chemotherapie drüberlaufen lassen und dann von denen auch knapp die Hälfte klinisch einen Nullwert hat, dann können wir den Frauen zusätzlich eine Axilla ersparen. Das heißt, ungefähr

15 bis 20 Prozent der Patienten werden wir, falls wir erst nach der neoadjuvanten Chemotherapie den Sentinel machen, vor einer Axilla bewahren können. Diese Daten gibt es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt schau ich in die Runde. Zu den Nebenwirkungen sind ja zwei, drei Fragen gestellt worden, die wurden beantwortet. Wir haben die Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wir müssen uns dann irgendwie die UEs und die daraus gezogenen Folgerungen des IQWiG noch einmal anschauen. Gibt es weitere Punkte, die erörtert werden sollten? – Frau Grell, bitte.

**Frau Dr. Grell:** Wir haben ja hier ein relativ langes Therapiekonzept mit der vorgeschalteten Neoadjuvanz, der Operation und dann vor allen Dingen der nachgeschalteten adjuvanten Therapiephase. Es gibt tragischerweise ja leider auch Frauen, die sich trotz Heilungschancen durch die adjuvante Therapie komplett der Therapie verweigern. Das ist leider so. Für mich stellt sich die Frage, wie Ihre Erfahrungen sind zum Abbruch unter diesem sehr langen Therapieregime mit zweimal Chemotherapie, vor und nach Operation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte, kann oder darf etwas dazu sagen? – Frau Lüftner, Herr Wallwiener, Herr Untch. Bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das ist, wie es schon dargestellt wurde, eigentlich eine ganz normale Therapie. Da gibt es ja eine gewisse Spielbreite an Zyklen und Therapiedauern, aber das ist in der Gänze eine ganz normale Therapie, die dem Synergismus mit den biologischen Therapieformen dient. Wenn abgebrochen wird unter dieser Therapie, dann liegt das häufig an der toxischen Substanz Docetaxel. Das ist so. Deswegen versucht man durchaus, Docetaxel perspektivisch irgendwie zu vermeiden. Aber im Sinne der Fragestellung muss man sagen: Es liegt auf keinen Fall am Pertuzumab.

**Herr Prof. Dr. Wallwiener (DGGG):** Ergänzend dazu. Viele Patientinnen, die nur eine neoadjuvante Therapie hatten, fragen nach der Operation sogar: Haben Sie nicht noch eine andere Therapie? Ich fühle mich so untherapiert oder untertherapiert, wenn nicht eine Systemtherapie weitergeführt wird. – Also, die brechen eigentlich nie ab.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Dazu ergänzend. Die neueste Generation von Studien – hochinnovativ, laufende Studien oder gerade abgeschlossene; ich nenne hier nur ein paar Namen: KATHERINE oder PENELOPE B oder OlympiA; da gibt es noch mehr – macht Folgendes: neoadjuvante Therapie, das Optimum, ob triple-negativ, HER2-positiv; übrigens bei HER2-Positiven immer mit der doppelten Blockade. Und bei den Patientinnen, die eine pCR haben, wissen wir, dass sie ein super Überleben haben, alles gut, außer wenn sie hormonrezeptorpositiv sind; dann bekommen sie noch fünf Jahre eine endokrine Therapie.

Wir widmen uns zunehmend den Frauen, die nach der neoadjuvanten Therapie keine komplette Remission haben, also Tumorresiduen in der Brust oder in der Brust und in den Lymphknoten. Bei diesen Patientinnen wird dann eine post-neoadjuvante Therapie durchgeführt im Rahmen von Studien. Das trägt genau dem Rechnung, dass es, wie wir wissen, diesen Patientinnen gar nicht so gut geht, sie ein sehr hohes Rezidiv- und Metastasierungsrisiko haben. Das ist die momentan neueste Generation.

Möglicherweise treffen wir uns wieder hier. Oder es gibt eine Zulassung, die so überzeugend ist, dass wir uns gar nicht mehr hier treffen müssen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Doch! Egal welche Zulassung es gibt, man muss sich immer hier treffen.

**Herr Prof. Dr. Untch (Kommission Mamma der AGO):** Ich treffe mich gerne mit Ihnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das beruht sicher auf Gegenseitigkeit. Wenn Sie nicht hier sind, sind andere hier. Aber unabhängig von der Zulassung: Nach Zulassung trifft man sich eigentlich immer hier. Insofern sehen wir uns ja sehr häufig.

Ich stelle jetzt die Frage: Gibt es noch Fragen aus dem Auditorium, die beantwortet werden sollten? – Sehe ich nicht. Dann würde ich Herrn Ruof die Möglichkeit geben, kurz zusammenzufassen. Wie gesagt, die Nebenwirkungen, die UEs, die sehen wir uns noch einmal an und werden dann auf der Basis Ihrer Darstellungen, Relativierungen versuchen, das einzuordnen, auch mit Blick auf die IQWiG-Bewertung. – Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Verehrter Herr Hecken, verehrte Mitglieder des G-BA, erst einmal ganz herzlichen Dank, dass Sie sich so viel Zeit genommen haben für dieses Thema. Das zeigt das Engagement, mit dem wir uns alle damit befassen.

Zu den Nebenwirkungen nur noch ein Kommentar von meiner Seite: In der metastasierten Situation haben wir ja zum Teil Therapien, wie Frau Lüftner bereits gesagt hat, die schon über ein Jahr dauern. Hier reden wir von vier Zyklen und kardialen Nebenwirkungen, die bei vier von den sechs Patientinnen 150 Tage, also fast ein halbes Jahr, nach Beendigung der Therapie eintreten. Aus meiner Sicht ist dieser Datensatz hier nicht hinreichend, um das Safety-Profil, das es für dieses Produkt gibt, maßgeblich infrage zu stellen. Da würden wir der Einschätzung des IQWiG doch deutlich widersprechen, ganz klar.

Die zweite Frage war die nach der Wertigkeit der pCR und darauf basierend eines möglichen Zusatznutzens. Hier ist uns wichtig, spezifisch auf die Neoadjuvanz zu fokussieren. Wir haben die Herausforderung Neoadjuvanz – Adjuvanz. Es ist insgesamt eine lange Therapiephase; Fokus ist hier die Neoadjuvanz. Erfolgskriterium kann hier nur die pCR sein. Etwas anderes gibt es nicht. Das ist ja dann sofort beeinflusst durch Operation und nachfolgende adjuvante Verfahren.

Dann hatten Sie, Frau Müller, gefragt, ob wir alle eigentlich übereinstimmen, dass es bislang keine vollumfängliche Surrogatvalidierung gibt. Das stimmt. Da stimmen wir überein; da besteht, denke ich, ein breiter Konsens. Aber als Unternehmer positionieren wir uns schon noch mal leicht schärfer. Wir sagen, vom Krankheitskonzept her ist es, wie man es bei der Virologie als relevantes Therapieziel ansieht, zu versuchen, frei vom Virus zu sein, und wie man bei einer bakteriellen Erkrankung versucht, frei von einem entsprechenden Keim zu sein, bei diesem Erkrankungsbild eben das Therapieziel, möglichst frei zu sein von Tumorzellen. Und das hat aus unserer Sicht eine ganz zentrale und an und für sich valide Bedeutung. Und dann kommen natürlich die Fragen: Kann man das innerhalb der Morbidität weiter zu der Rezidivfreiheit korrelieren? Kann man es in Kontext der Mortalität validieren? – Das haben wir ausführlich diskutiert.

Wir würden uns auf jeden Fall freuen, wenn Sie der Einschätzung eines bislang nicht quantifizierbaren Zusatznutzens folgen könnten, und bedanken uns herzlich für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank Ihnen, Herr Professor Ruof, und allen Vertretern des Unternehmens sowie allen Stellungnehmern, die heute hier an der Diskussion teilgenommen haben.



Der guten Ordnung halber führe ich noch ein, dass der vfa auf die Rechtswirkungen der Bindungswirkung der Zulassung hingewiesen hat. Ich bin dankbar, Herr Rasch, dass Sie das jetzt nicht noch einmal mündlich vorgetragen haben; wir haben das ja in den Akten. Das ist ja auch eine spannende Rechtsfrage, die dahintersteht. Wir werden das jetzt eben zu bewerten und zu gewichten haben, und dann wird eine entsprechende Bewertung durch den G-BA ergehen.

Danke, dass Sie da waren!

Schluss der Anhörung: 12.07 Uhr