

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Pertuzumab**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 5. November 2018  
von 10:00 Uhr bis 11:29 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Merens  
Frau Specht

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dr. Büchner  
Frau Dr. Hüber

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

Frau Shekarriz  
Herr Dr. Stoffregen

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

Herr Dr. Alisch  
Herr Dr. Nossek

Angemeldete Teilnehmerin der **Puma Biotechnology Inc.:**

Frau Krieger

Angemeldete Teilnehmer der **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Hell  
Herr Dr. Knoerzer  
Frau Dr. Wagle  
Frau Wecht

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

Frau Dicheva-Radev  
Herr Prof. Dr. Ludwig

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

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

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Möbus  
Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Herr Dr. Rasch  
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren gemäß § 35a, hier bei der mündlichen Anhörung Perjeta. Wir haben im Vorfeld die Dossierbewertung des IQWiG vom 27. September 2018 zur Kenntnis genommen. Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG, dann die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO, die Deutsche Gesellschaft für Senologie, die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie AGO in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, dann AstraZeneca, Eisai, Lilly, Medac, Pfizer, Puma und der Verband forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen – das dauert heute ein bisschen länger –, damit wir das auch entsprechend im Protokoll festhalten können. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind Frau Dr. Wagle, Frau Wecht, Frau Dr. Hell und Herr Knoerzer anwesend – jawohl. Weiter müssten Herr Professor Ludwig und Frau Dicheva-Radev von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft da sein – jawohl. Herrn Professor Wörmann habe ich gerade hereinkommen sehen; er und Frau Professor Lüftner sind von der DGHO da. Anwesend sein müssten zudem Herr Professor Hartkopf von der Deutschen Gesellschaft für Senologie – jawohl –, dann Herr Professor Möbus und Herr Professor Schmidt von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe – jawohl –, dann Frau Merens und Frau Specht von AstraZeneca – ja –, ferner Frau Dr. Büchner und Frau Dr. Hüber von Eisai, dann Frau Shekarriz und Herr Dr. Stoffregen von Lilly – jawohl –, Herr Dr. Alisch und Herr Dr. Nossek von Pfizer – jawohl –, Frau Krieger von Puma – jawohl – und schließlich Herr Rasch und Herr Werner vom vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Niemand. Dann haben wir sie alle. Bei so vielen Leuten ist das ein Wunder.

Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einleitend Stellung zu nehmen, und weise der guten Ordnung halber darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Benutzen Sie deshalb bitte jeweils das Mikrofon und sagen Sie, wer Sie sind, wenn Sie das Wort ergreifen.

Wir sollten uns auf allen Fälle mit der Frage beschäftigen, ob bei der Bewertung der Rezidive der Zeitpunkt des Rezidivs und somit die Time-to-Event-Analyse oder der Endpunkt Krankheitsfreies Überleben, also DFS, eine sinnvolle und zusätzliche oder gegebenenfalls die bessere Auswertung im Vergleich zur alleinigen Betrachtung der Rezidivrate darstellt. Darauf ist in verschiedenen Stellungnahmen hingewiesen worden. Zudem sollten wir darüber sprechen, ob und inwieweit der Endpunkt Rezidiv bzw. das krankheitsfreie Überleben als ein hinreichend validiertes Surrogat für die Mortalität betrachtet werden kann und möglicherweise betrachtet werden muss. Zudem interessiert mich bei den unerwünschten Ereignissen, inwieweit insbesondere die kardialen Nebenwirkungen gegenüber den positiven Effekten abzuwägen sind und wie man das in ein vernünftiges Verhältnis setzen kann. Das sind aber nur zwei, drei Dinge, über die auf alle Fälle gesprochen werden sollte. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer beginnen? – Frau Wagle, bitte schön.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass wir zu Beginn die wichtigsten Aspekte zu Pertuzumab in der adjuvanten Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem Brustkrebs darstellen dürfen. Bevor ich beginne, möchte ich kurz meine Kollegen vorstellen. Links von mir sitzt Frau Dr. Hell. Sie ist Ärztin mit langjähriger Erfahrung im Therapiegebiet und vertritt die medizinische Abteilung. Daneben sitzt Frau Wecht, die für die Erstellung

des Dossiers zuständig war. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Knoerzer. Er leitet die Abteilung Biostatistik und Epidemiologie. Mein Name ist Dr. Wagle; ich bin ebenfalls Ärztin und bei Roche für die Abteilung frühe Nutzenbewertung verantwortlich.

Wichtigstes Therapieziel für Patienten in einer adjuvanten Therapiesituation ist die Heilung. In der Bewertung muss damit die Wirksamkeit immer deutlich stärker gewichtet werden als die Nebenwirkungen. Schauen wir jetzt spezifisch auf das Anwendungsgebiet von Pertuzumab. Pertuzumab wurde im Mai dieses Jahres für die adjuvante Therapie von Patientinnen mit HER2-positivem, frühem Brustkrebs mit hohem Risiko für ein Rezidiv zugelassen. „Hohes Risiko für ein Rezidiv“ wurde von der Zulassung als Lymphknotenbefall oder als negativer Hormonrezeptorstatus definiert. Trotz der heute schon guten Therapiemöglichkeiten mit Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie erleidet jede dritte Patientin innerhalb von zehn Jahren ein Rezidiv oder stirbt. Jedes Rezidiv ist patientenrelevant. In einer Vielzahl der Fälle handelt es sich um ein Fernrezidiv, was eine Heilung unmöglich macht und trotz intensiver Therapie in absehbarer Zeit zum Tod führt. Deshalb ist es für Patientinnen mit frühem Brustkrebs und der Möglichkeit zur Heilung besonders wichtig, Rezidive zu vermeiden und das krankheitsfreie Überleben zu verbessern.

Pertuzumab ist ein monoklonaler, gegen HER2 gerichteter Antikörper. Die Zulassung für die adjuvante Therapie beruht auf den Wirksamkeits- und Verträglichkeitsdaten aus der APHINITY-Studie. Hier konnte bei den Patientinnen durch die adjuvante Therapie mit Pertuzumab das Risiko für ein Rezidiv oder Tod, also das krankheitsfreie Überleben, signifikant um 22 Prozent gesenkt werden. Zudem konnte eine internationale Expertengruppe in einer Validierungsstudie zeigen, dass krankheitsfreies Überleben hier ein Surrogat für das Gesamtüberleben darstellt. Das heißt, dass durch die adjuvante Therapie mit Pertuzumab in Zukunft weniger Patientinnen an ihrem Brustkrebs versterben werden.

Erlauben Sie mir eine Bemerkung bezüglich der Differenzierung anhand des Alters. In der klinischen Praxis fällt die Entscheidung für eine Therapie anhand des biologischen Alters und der Gesamtsituation der Patientin und nicht auf Basis des kalendarischen Alters. Natürlich können durch die zusätzliche Gabe von Pertuzumab zur bisherigen Standardtherapie Einschränkungen durch Nebenwirkungen auftreten. Diese sind jedoch in den meisten Fällen reversibel, und die Ärzteschaft hat schon seit fünf Jahren Erfahrungen mit dem Einsatz und Management der Substanz. Neue Signale sind nicht aufgetreten.

Wie ich eingangs schon sagte, befinden wir uns hier in einer kurativen Therapiesituation. Ziel der Therapie ist die Heilung, und somit muss der Wirksamkeitsvorteil bei der Abwägung von Nutzen-Risiko-Aspekten im Vordergrund stehen. In der Gesamtbewertung muss das Verhindern eines Rezidivs stärker gewichtet werden als eine in den meisten Fällen vorübergehende Einschränkung durch Nebenwirkungen. Pertuzumab senkt das Risiko für ein Rezidiv oder Tod um 22 Prozent, und somit sehen wir bei einer adäquaten Saldierung für Pertuzumab in der Adjuvanz gesamthaft klar einen Zusatznutzen. Dies wird auch durch Kriterien einer international anerkannten onkologischen Fachgesellschaft gestützt, der ESMO. Pertuzumab erhält hier einen substanziellen klinischen Nutzen der höchsten Kategorie A. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich schaue in die Runde. Fragen? – Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Ich habe eine kurze Frage zu Ihrer Einschätzung zur Lebensqualität. Sie haben gesagt, dass das Overall Survival signifikant um 22 Prozent verbessert ist. Können Sie noch sagen, wie sich das auf die Lebensqualität auswirkt – es gibt hier ja doch kein einheitliches Bild – und wie dies für die frühe Mamma-Ca validiert wäre?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Lebensqualität wird mit den beiden validierten Fragebögen EORTC QLQ C30 und BR23 untersucht. Das sind die am häufigsten gebrauchten, die auch für das Fröhe verwendet werden. Es hat sich gezeigt, dass es zwischen den beiden Armen keinen Unterschied in der Lebensqualität gibt. Die Lebensqualität im Pertuzumabarm war trotz der Add-On-Therapie nicht schlechter als im Vergleichsarm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wieseler, bitte; dann Herr Lenzen.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich käme gern auf die Surrogatvalidierung zurück. Das ist sicherlich ein wichtiges Thema, das auch Herr Hecken angesprochen hat. Sie haben eben in Ihrem Eingangsstatement ausgeführt, dass mit der Validierungsstudie, die Sie vorgelegt haben, das DFS als Surrogat validiert ist. Sie werden unserem Bericht entnommen haben, dass wir das anders sehen, dass wir trotzdem denken, dass man über den Zusammenhang von DFS und OS in dieser Studie etwas sagen kann. Dazu komme ich gleich.

Was man aus unserer Sicht sicherlich nicht sagen kann, ist, dass aus dem DFS-Vorteil hervorgeht, dass weniger Patienten versterben werden. Das geben diese Daten aus unserer Sicht ganz klar nicht her. Dafür hätten wir eine stärkere Korrelation benötigt, die wir nicht sehen. Obgleich die Korrelation nicht so stark ist, wie sie notwendig wäre, um diese Schlussfolgerung ziehen zu können, die Sie gezogen haben, können wir in der Untersuchung der Frage, ob wir hier einen OS-Effekt erwarten können, den nächsten Schritt gehen, den diese Methodik hergibt, und das ist die Verwendung des Surrogate Threshold Effects: Immer dann, wenn die Korrelation nicht stark genug ist, so wie es hier der Fall ist, haben wir einen Wert, der uns beschreibt, ob wir aus diesem beobachteten Effekt für das DFS trotzdem einen Effekt auf das Overall Survival ableiten können. Dafür ist der Effekt in dieser Studie eben nicht groß genug. Also, der Effekt auf das Surrogat ist nicht groß genug, um bei der vorliegenden Korrelation sicherzustellen, dass Sie im Overall Survival einen Vorteil für die Patienten haben werden. Das geht meines Erachtens aus den Daten ganz klar hervor. Die Anwendung des Surrogate Threshold Effects ist eine etablierte Methode. Ich denke, das steht nicht infrage.

Ich möchte auf Ihre Stellungnahme zu unserem Kommentar zur Surrogatvalidierung eingehen. Sie machen hier zwei Punkte. Sie sagen zum einen, dass wir einen anderen Grenzwert verwenden als Sie, und zum anderen, dass der Grenzwert, den Sie vorschlagen, eindeutig etabliert wäre. Das sehe ich nicht so. Es gibt keinen eindeutig etablierten Grenzwert, sondern man nähert sich der Frage an: Welche Korrelation ist hoch genug, um von einem eindeutigen Zusammenhang zu sprechen?

Darüber hinaus ist unser Wert eigentlich liberaler als Ihrer. Sie schlagen einen stringenteren Wert vor als wir. Das wird in Ihrer Stellungnahme ein bisschen verschleiert, weil Sie einmal von  $R^2$  und einmal von  $R$  sprechen. Wir schlagen einen Wert von 0,72 für  $R^2$  vor und Sie von 0,75. Unserer ist also liberaler, und dieser Wert wird nicht gerissen. Der Unterschied, der sich zwischen Ihrem Vorgehen und unserem Vorgehen ergibt, ist, dass Sie die Entscheidung, ob die Korrelation hoch genug ist, auf Basis des Schätzers der Korrelation treffen und wir die Entscheidung auf Basis des Konfidenzintervalls der Korrelation treffen. Meines Erachtens ist es ein mehr als etablierter Standard in der evidenzbasierten Medizin, dass Entscheidungen auf Basis von Konfidenzintervallen und nicht auf Basis von Schätzern getroffen werden, weil der Schätzer einfach eine massiv hohe Unsicherheit birgt. Ich glaube, da sind wir uns einig, dass wir Entscheidungen über Therapieeffekte auf Basis von Konfidenzintervallen treffen und nicht auf Basis von Schätzern. – Vielleicht so viel im ersten Anlauf.

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

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Da waren jetzt eine ganze Menge Punkte. Ich fange einmal mit dem an, was uns eint. Ich glaube, beide Seiten sagen, das ist eine Surrogatvalidierung, die technisch so gemacht ist, wie man sie sich erträumt.

(Heiterkeit)

Da ist technisch alles richtig. Es sind alle Daten – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Der guten Ordnung halber weise ich darauf hin, dass von freudig erregten Bekundungen hinten bei den Stellungnehmern abzusehen ist. – Herr Knoerzer, tragen Sie vor.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Wir haben bzw. die Studiengruppe, die es gemacht hat, hat bis auf eine Studie alle Studiendaten zur Verfügung bekommen, auch die patientenindividuellen Daten. Das ist quasi das, was man für eine wirklich lege artis durchgeführte Surrogatvalidierung erwarten würde. Der Streit geht es um nichts Technisches. Er dreht sich darum – Frau Wieseler hat es gesagt –, was die richtige Wahl einer Grenze ist. Jetzt kann man das entweder an dem Punktschätzer festmachen; das ist das, was international publiziert ist. Darüber kann man streiten; da bin ich auch bei Ihnen. Man kann es auch über das Konfidenzintervall machen. Die Frage ist nur: Was ist der richtige Wert? Dass das jetzt liberaler wäre, Frau Wieseler, das sehe ich jetzt eigentlich nicht, weil sich Ihre 0,72 ja auf das Konfidenzintervall beziehen.

Meine Hypothese, warum sie den Punktschätzer international verwandt haben, ist, dass man natürlich gar nicht so arg viele Beobachtungen hat. Man muss ja die einzelne Studie als Beobachtung verwenden. Wenn Sie jetzt – dazu gibt es eine Modellstudie – mit einer sehr guten Korrelation arbeiten wollten, die noch besser wäre als das, was wir in unserer Studie gesehen haben, dann bräuchten wir etwa 100 Studien. Wenn wir jetzt einmal sagen – Simulation ist Simulation –, das ist mit Unsicherheit behaftet, könnte man im Extremfall auch auf 30 Studien heruntergehen; aber weniger wird es auf keinen Fall sein. Also, zwischen 30 und 100 Studien bräuchte man, um mit einer adäquaten Power diese Grenze des IQWiG zu etablieren. Das wäre für uns jetzt eindeutig nicht liberal, sondern das wäre hoch streng.

Die Frage ist jetzt eigentlich: An welcher Stelle ziehen wir den richtigen Cut-Off? Die internationale Gemeinschaft, die Scientific Community, hat jetzt in mehreren Publikationen diese 0,75 für den Punktschätzer verwandt, wahrscheinlich vor dem Hintergrund, dass es eben Unsicherheiten in den Daten gibt und so viele Beobachtungsstudien gar nicht zur Verfügung stehen. Deswegen scheint uns das ein gangbares Verfahren.

Man kann auch die Konfidenzintervallgrenze nehmen; da bin ich völlig bei Frau Wieseler. Nur ist dann die Grenze, die gewählt wird, zu streng. Das IQWiG hat ja diese Grenze aus Folgendem abgeleitet: 0,9 wäre eine exzellente Korrelation. Davon ein bisschen weniger darf das Konfidenzintervall sein, 0,85. Man hätte genauso 0,8 oder irgendetwas anderes nehmen können. Da gibt es also keine wirkliche Rationale. Hätte das IQWiG 0,8 genommen, wäre die Studie jetzt als Surrogatvalidierung auch seitens des IQWiG anerkannt. Das meinte ich: Das ist keine methodische Differenz, sondern, wenn Sie so wollen, eine normative Differenz. Was ist die richtige Grenze? Wir glauben, das, was man international exponiert hat und was sich durchgesetzt hat, ist die richtige Grenze.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ergänzend Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich will noch einen Punkt nennen. Sie haben gesagt, wir könnten nicht sagen, aufgrund des DFS-Vorteils verstürben weniger Patienten. – Dazu muss man sagen, was das für Rezidive waren: Das war eine Reihe von Rezidiven. 70 Prozent davon waren Fernrezidive. Auch schon bei lokoregionären Rezidiven ist es so, dass die Patienten eine deutlich schlechtere Prognose haben;

bei Fernrezidiven ist es so, dass im Prinzip der unumkehrbare Übergang von der kurativen zur palliativen Situation geschaffen worden ist. Insofern denken wir schon, dass wir über die technische Diskussion hinaus im medizinischen Zusammenhang sagen können, dass Patienten mit Rezidiv früher versterben werden, und wenn wir dieses Rezidiv verhindern, dann werden weniger Patienten versterben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wieseler. Dann habe ich Herrn Lenzen und Frau Müller.

**Frau Dr. Wieseler:** Frau Hell, noch einmal dazu: Die Daten geben diese Ableitung nicht her. Der DFS-Effekt ist so klein, dass Sie nicht sagen können, dass Sie einen OS-Effekt haben werden. Wenn der DFS-Effekt sehr viel größer wäre, dann würde diese Korrelation ausreichen, um diese Annahme zu treffen. Bei der Größe des DFS-Effekts geben diese Daten das nicht her.

Vielleicht noch einmal zu Herrn Knoerzer: Aus meiner Sicht gibt es keinen internationalen Konsens, dass man mit einem Schätzer arbeitet. Man muss sicherlich auch eine Situation von Simulationsstudien, wobei man von wahren Werten ausgeht, im Vergleich zu empirischen Studien unterscheiden, in denen wir eine Unsicherheit haben. Das ist so ein technisches Detail. Wenn Sie vom Schätzer ausgehen, dann könnten Sie mit zwei sehr kleinen Studien irgendeine Gerade machen, wo irgendwo der Schätzer liegt. Sie wissen genauso gut wie ich, dass das keinerlei Aussagekraft hat. Wir müssen also mit der Sicherheit arbeiten, und wir haben hier als zusätzliches Verfahren den Surrogate Threshold Effect, der genau Folgendes vorsieht: Wenn die Korrelation nicht ausreichend ist, um ganz klar von diesem Zusammenhang zu sprechen, dann kommt es auf die Größe des Effekts im Surrogat an. Dies haben wir hier angewendet. Der Effekt ist zu klein, um eine Aussage zum Overall Survival zu erlauben.

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

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich werde nur ganz kurz auf das Methodische eingehen. Meine Kollegin Frau Hell wird dann noch ganz kurz auf das Medizinische eingehen.

Ihr Verfahren, Frau Wieseler, ist uns natürlich wohl bekannt; das ist klar. Mein Punkt ist, dass es für diese Grenze, die Sie verwandt und eingeführt haben, keine natürliche Begründung gibt. Sie ist extrem streng – das habe ich versucht zu sagen –, weil wir in diesem Falle eine aberwitzige Anzahl Studien, aberwitzig im Sinne von 30 bis 100 Studien, bräuchten, um mit adäquater Power diese Surrogatvalidierung nachzuweisen. Wie gesagt, über das Konfidenzintervall können wir das gerne machen. Aber die Grenze hat keine Begründung und ist deswegen zu streng.

Was ich vielleicht noch geschwind für das Auditorium sagen wollte, ist: Wir reden jetzt gerade die ganze Zeit im Grunde über den Zusammenhang auf der Studienebene. Wenn ich mir den Zusammenhang auf der Patientenebene angucke, dann ist der bei 0,9. Sie wissen, bei 0 ist bei der Korrelation, beim  $R^2$  gar nichts, bei 1 ist es perfekt, da ist es quasi algorithmisch, und wir sind da bei 0,9 für den einzelnen Patienten. Das sind also wirklich hervorragende Daten, und die Diskussion geht darum: Wie kommen wir zu einer richtigen Grenze?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Hell, dann ergänzend Herr Professor Schmidt. Dann machen wir weiter.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich habe mich auf die medizinische Interpretation des Ergebnisses bezogen. Was wir gezeigt haben, ist ein signifikanter Vorteil im krankheitsfreien Überleben, relativ, um 22 Prozent. Wir haben gezeigt, dass weniger Patienten Rezidive erleiden. Diese Rezidive haben in der Zukunft für diese Patienten eine Konsequenz, die heißt: Sie werden in einem Großteil der Fälle an ihrem

Rezidiv versterben. Insofern, denke ich, kann man schon die medizinische Interpretation so sehen, dass weniger Rezidive bedeuten, dass weniger Patienten daran versterben werden.

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

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Das ist eine interessante, anspruchsvolle, technisch getriebene Diskussion. Aus Sicht der praktizierenden Ärztinnen und Ärzte muss man dazu ganz klar sagen, dass Patientinnen, die kein Rezidiv bekommen, nicht am Mammakarzinom versterben. Umgekehrt ist es leider so, dass Patientinnen, die ein Rezidiv und vor allen Dingen Fernmetastasen haben – wir hatten das gehört, mehr als 70 Prozent Fernmetastasen –, trotz verbesserter palliativer Therapieoptionen früher oder später am Mammakarzinom versterben werden. Das heißt, auch wenn man trefflich über Surrogate Threshold und was auch immer diskutieren kann, ist es eine absolute Notwendigkeit, dass in der kurativen Situation die Verhinderung von Rückfällen, von Rezidiven, insbesondere von Fernmetastasen, essentiell mit dem Überleben korreliert ist.

Bei dieser Diskussion wünschte man sich manchmal – mir ging es so, als ich diese Stellungnahme oder Beurteilung vom IQWiG gelesen habe –, dass die gute alte, im besten Sinne klassische Devise „Grau, teurer Freund, ist alle Theorie. Und grün des Lebens goldner Baum.“ auch hier Anklang finden würde. Deswegen sehen wir das ganz klar als einen sehr engen Zusammenhang, und das ist das wirklich Entscheidende beim frühen Mammakarzinom: Verhinderung von Rezidiven, die in den allermeisten Fällen zum Versterben der Patienten führen werden. – Vielen Dank.

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

**Herr Dr. Lenzen:** Ich habe zwei Fragen zum kardialen Sicherheitsprofil. Die EMA merkt in ihrem Bewertungsbericht kritisch an, dass dazu keine Langzeitdaten vorliegen. Jetzt geht es mir um die Reversibilität bei den schweren kardialen Erkrankungen. Sie haben ja selber einen Sicherheitsendpunkt definiert, der NYHA III und IV beinhaltet, sprich Patienten, die entweder schon in Ruhe oder bei nur ganz leichter körperlicher Aktivität Beschwerden haben. Sie haben jetzt gerade auch in Ihrem Anfangsstatement dargestellt, dass es größtenteils reversibel sei. Ich möchte fragen, wie Sie zu dieser Einschätzung kommen; denn wenn man sich Ihre eigenen Daten anschaut, sieht man, dass von den 14 Patienten, die dieses Kriterium erfüllen, acht nicht reversibel sind und zwei davon gestorben sind. In der Gesamtpopulation sind laut Publikation im *New England Journal* sind es sogar 10 von 17, die irreversibel sind. Können Sie denn vielleicht einmal erläutern, wie Sie zu der Einschätzung kommen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte schön, Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Wir haben, wie Sie ja auch dargestellt haben, die kardiale Toxizität sehr ausführlich betrachtet. Der primäre kardiale Endpunkt ist der Endpunkt, der einer schweren kardialen Insuffizienz entspricht. 14 Patienten hatten das Ereignis, 0,8 Prozent im Pertuzumab-Arm, 8 Patienten hatten das Ereignis im Vergleichsarm. In beiden Armen sind übrigens zwei Patienten an einem kardialen Herztod verstorben, also gleich verteilt. Reversibilität: Acht von insgesamt diesen 14 Patienten macht 0,4 Prozent der Patienten. Diejenigen, die in die Studie aufgenommen worden sind, haben am Ende zum Datenschnitt weiterhin eine schwere kardiale Insuffizienz. Im Vergleichsarm haben 0,2 Prozent der Patienten zum Datenschnitt noch eine schwere kardiale Insuffizienz. Das sind die Zahlen. Für jeden dieser Patienten ist dies eine tragische und auf jeden Fall sehr schlechte Situation. Das sind vier von 1.000 Patienten. Demgegenüber stehen, wenn man es auf 1.000 Patienten betrachtet, 24 von 1.000 Patienten, die kein Rezidiv haben. Das ist die Relation, die wir sehen.



**Herr Dr. Lenzen:** Ja, das haben Sie jetzt sehr geschickt dargestellt, dass 8 von 14 Patienten 0,4 Prozent sei. Das geht es ja jetzt um die Frage von absoluten und relativen Häufigkeiten. Genauso gut könnte man natürlich Ihre 22 Prozent relative Reduktion beim DFS in eine absolute Reduktion von 1,8 Prozent umrechnen. Dann sieht der Effekt auch schon gar nicht mehr so dramatisch aus.

Ich möchte aber trotzdem gerne auch noch einmal auf die Operationalisierung des IQWiG eingehen. Sie wählen dazu ein etwas anderes Kriterium, sie wählen das PT. Da haben Sie auch in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ein bisschen Zahlenakrobatik betrieben, um es einmal ganz ehrlich zu sagen, und auch da die absoluten und relativen Häufigkeiten vermischt. Da ist es hinsichtlich der Reversibilität so: 18 von 27 Patienten bilden ihre Symptome zurück; das heißt, 9 von 27 bleiben in dieser kardialen Schädigung. Da brauchen wir jetzt keine hohe Mathematik, 9 von 27 ist ein Drittel. In der Vergleichsgruppe sind es 2 von 12, die da festhängen; 2 von 12 sind ein Sechstel. Es ist also ein Drittel versus ein Sechstel. Würden Sie mir da nicht zustimmen, dass die Rate an irreversiblen Toxizitäten unter Pertuzumab doppelt so hoch ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Hell.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich stimme Ihnen zu, dass kardiale Sicherheit, kardiale Toxizität etwas ist, was man unter der dualen Blockade auf jeden Fall beobachten muss. Entsprechend steht auch in der Fachinformation, dass das entsprechende Monitoring dargestellt sein muss. Ich stimme Ihnen nicht zu, dass wir mit den Zahlen Akrobatik betreiben. Ich will erst noch einmal diese eine Zahl richtigstellen, die Sie gesagt haben. Wir können gerne auch über die absoluten Risikoreduktionen sprechen. Das sind nicht 1,8 Prozent, sondern das sind, wenn Sie DFS betrachten – das ist der maßgebliche Endpunkt, den uns der G-BA vorgegeben hat –, zum Datenschnitt 2,4 Prozent und nicht 1,8 Prozent.

Das andere ist: Natürlich ist es in absoluten Zahlen eine doppelte, wenn Sie es bei den PT betrachten, eine dreifach höhere Sache. PT ist sozusagen zusätzlich eine nicht vollständige Darstellung. Zum Beispiel sind die beiden kardialen Todesfälle, die gefunden worden sind, nur über das qualitätsgesicherte Vorgehen in der Studie gefunden worden, nämlich eine Verifizierung der Herzinsuffizienz über LVEF und eine Verifizierung aller kardialen Verdachtsfälle über einen unabhängigen kardialen Advisor-Report, der jeden kardialen Verdachtsfall geprüft hat und den entsprechenden kardialen Endpunkten zugeordnet hat. Am Ende bleibt trotzdem die Verteilung. Übrig bleiben 8, 9 von 1.783. Das sind, um es vergleichbar zu machen, wenn man es auf 1.000 rechnet, 4 bzw. 2 von 1.000, und übrig bleiben 24 von 1.000, die kein Rezidiv haben. Das ist die Relation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Knoerzer ergänzend, dann Frau Lüftner.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich möchte, weil jetzt gerade DFS in die Raten mit hineinrutscht, ganz kurz klarmachen, dass DFS ein eventgetriebener, also ereignisgetriebener Endpunkt ist. Wir hatten das schon einmal in einem anderen Verfahren. Da ist die richtige Analyse die Time-to-Event-Analyse, weil sonst Verzerrungen durch Zensierungen etc. eintreten, und insofern sind die 22 Prozent, die sich aus dem Hazard Ratio ergeben, aus methodischer Sicht die richtige Analyse.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Professor Lüftner, Herr Professor Ludwig, Herr Lenzen, dann Frau Müller.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Aus der Klinik heraus betrachtet: Wir haben hier extrem kleine Zahlen, wenn es um die kardiale Toxizität geht. Es ist unbenommen, dass diese Zahlen so existieren. Aber diese Patientinnen kriegen in sehr kurzer Zeit üblicherweise drei potenziell kardial schädigende Medi-

kamente, nämlich Anthrazykline, das Trastuzumab und das Pertuzumab. Eins davon verursacht üblicherweise eine permanente Schädigung, nämlich die Anthrazykline, die anderen beiden bewirken eine transient reversible Schädigung. Wenn man diese Gemengelage mit den kleinen Zahlen so betrachtet, wird es sehr schwer. Aus der Klinik wissen wir, dass gerade die Folgen der Langzeittherapien mit der Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab in der metastasierten Situation, da die Patientinnen üblicherweise zwei und mehr Jahre in der Erhaltung sind, reversible Vorgänge sind. Ich will jetzt nichts schönreden; aber das ist ein sehr komplexes Gebiet mit reversibel, irreversibel, mit drei Medikamenten, die sequenziell oder simultan gegeben werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ludwig, dann noch einmal Herr Lenzen, dann Frau Müller.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Jenseits der Validierung des Surrogatendpunktes – das kann ich nicht adäquat beurteilen – würde ich gern noch drei, vier Aspekte ansprechen, die auch eben schon angeklungen sind.

Zunächst zur Kardiotoxizität: Natürlich addiert es sich, wenn man kardiotoxische Zytostatika einsetzt. Trotzdem wissen wir aufgrund der Langzeitbeobachtungen unter Trastuzumab, dass in der Phase der Nachbeobachtung, die jetzt in der APHINITY-Studie existiert, bei Weitem nicht alle kardiotoxischen Fälle aufgefallen sind. Das heißt, wir müssen davon ausgehen, dass deutlich mehr kommen. Auf der anderen Seite können wir ziemlich deutlich sagen, dass in dieser Beobachtungsphase sich wahrscheinlich die entscheidenden Ereignisse hinsichtlich des Rezidives ereignet haben und die längere Beobachtung – und das ist auch in allen Kommentaren zu dieser Studie sehr deutlich geworden – wahrscheinlich keinen Überlebensvorteil zeigen wird.

Ich stimme vollkommen der initialen Stellungnahme von Roche zu, dass wir bei einem kurativen Therapieziel natürlich zunächst auf die Wirksamkeit gucken müssen und die Sicherheit vielleicht sekundär ist. Nur ist die Wirksamkeit – das ist bei Frau Wieseler sehr klar angeklungen –, im Augenblick schon überschaubar, nicht sehr groß. Die Toxizität ist teilweise erheblich stärker.

Meines Erachtens ist der Hauptpunkt, der bisher so noch nicht diskutiert worden ist: Wie identifizieren wir überhaupt dieses kleine Kollektiv von Patienten, die von dieser Kombination profitieren? Es wurde erwähnt, dass in Leitlinien das bereits nicht mit höchster Evidenz, aber in höchstem Grad befürwortet wurde, genauso – das darf man dann, glaube ich, nicht verschweigen –, dass sowohl in führenden Fachzeitschriften als auch in den Stellungnahmen ganz klar herausgekommen ist, dass die Ergebnisse der APHINITY-Studie eigentlich enttäuschend sind. Diese Enttäuschung hat sich sogar in der *Neuen Zürcher Zeitung* gefunden.

Ich denke, man kann natürlich aus diesen Ergebnissen etwas Positives herausziehen. Aber dann müsste man auch überzeugend zeigen können, dass man dieses Kollektiv ganz klar identifiziert und nicht eine Studie von 4.800 Patienten benötigt, um 2.400 Patienten einer relativ toxischen, teuren Therapie auszusetzen, um am Ende ein ganz kleines Kollektiv zu identifizieren, das möglicherweise davon profitiert, wobei wir die Parameter derzeit nicht kennen. Sie werden vielleicht irgendwann einmal anhand biologischer Parameter kommen. Im Augenblick haben wir sie nicht.

Das heißt, wir haben eine sehr teure toxische Therapie, die wir relativ unkritisch bei vielen Leuten einsetzen; in diese Richtung ist sowohl das Editorial zu dieser Studie im *New England Journal* und sind auch viele andere Fachartikel gelaufen. Wenn ESMO das mit höchster Kategorie befürwortet, dann schauen sie nur auf dieses kleine Kollektiv, ohne die anderen Kriterien heranzuziehen. Das halte ich für sehr problematisch. Das hat nichts mit Theorie zu tun; das hat damit zu tun, dass wir vielen Patienten mit dieser Kombination, die toxisch und sehr teuer ist, wahrscheinlich keinen Gefallen tun, sondern

dass sie mit einer einfachen Trastuzumab-Kombination mit Chemotherapie genau denselben Benefit hätten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Jetzt habe ich noch Herrn Professor Möbus.

**Herr Prof. Dr. Möbus (DGCG):** Meines Erachtens müssen wir immer Folgendes bedenken: Wir reden sehr viel von Tumorbiologie. Es wurde gefragt, welche Patienten von der dualen Blockade profitieren. Neben der Tumorbiologie kennen wir aber auch die Tumorlast, und dann müssen wir uns einmal die Langzeitdaten von der Herber-Studie, von der CHAB-Studie anschauen. Dann sehen wir zum Beispiel, dass die nodal negativen Patienten auch nach elf Jahren eine sehr gute Prognose haben; 80 Prozent leben ohne Rezidiv. Bei ein bis drei positiven Lymphknoten ist es schon weniger, dann sind es nur 75 Prozent, und bei Patienten mit vier und mehr positiven Lymphknoten haben bereits 45 Prozent der Patienten nach elf Jahren ein Rezidiv. So gesehen, ist die Tumorlast, auch wenn das in der heutigen Zeit altmodisch ist, sprich, ist der nodale Status tatsächlich immer noch einer der entscheidenden prognostischen Faktoren, neben der Tumorbiologie. Deswegen haben wir auch einstimmig gesagt – so ist auch der Zulassungsstatus –, dass nur der nodal positive Patient dafür infrage kommt.

Von klinischer Seite aus ein ganz kurzer Kommentar zur Kardiotoxizität. Klar ist sie vorhanden und ist unter der dualen Blockade ein bisschen ausgeprägter als mit der Monotherapie. Aber hätte es andererseits das IQWiG schon vor dem Jahre 2004 gegeben, wären wahrscheinlich die Anthrazykline als Standard in der Chemotherapie niemals zugelassen worden, weil die bekanntlich auch eine Kardiotoxizität haben, die im Gegensatz zu der Kardiotox unter den Antikörpern auch irreversibel ist. So etwas muss man auch immer bei der Interpretation der Daten der Kardiotox im Hinterkopf behalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich eine ganz lange Latte: Frau Müller, Herr Lenzen, Herr Wörmann, Frau Hell. – Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe zwei Fragen. Ich hoffe, ich kann es hintereinander machen. Eine geht noch einmal ganz kurz zurück zu dem, was wir am Anfang diskutiert haben. Ich weiß, es wirkt sehr technisch; aber das Vorgehen bei der Surrogat-Validierung ist für uns natürlich wichtig. Ich wollte erst einmal sagen: Es ist sehr schön, dass Sie hier eine formale Surrogat-Validierung vorgelegt und auch sämtliche Studien herangezogen haben. Das wünscht man sich ja eigentlich. Sonst wird es oft behauptet. Sie haben einen relativ hohen Anteil an Studien einfließen lassen können, was auch dem Anwendungsgebiet geschuldet ist.

Nun ging die Diskussion hin und her: Was ist der internationale Standard? Dazu können wir uns keine Aussage erlauben. Ich habe noch eine Frage an den pU. Ein wichtiger Punkt ist folgender: Es ist an sich – ich denke, da sind wir uns einig –, keine sehr hohe Korrelation; ansonsten hätte das IQWiG diese Surrogate-Threshold-Grenze überhaupt nicht angewendet.

Sie haben dann den Punktschätzer genommen, der eigentlich gar nicht einbezieht, wie es gestreut ist, während das IQWiG die Konfidenzintervallgrenzen herangezogen hat, aber aus Ihrer Sicht eine sehr strenge Grenze gezogen hat. Sie sagten, dass selbst bei den vielen Studien, die hier zur Verfügung stehen – das ist in der Onkologie keineswegs überall der Fall; das ist eher die Ausnahme –, es keine Chance gegeben hätte, diese Grenze zu reißen, unter der Voraussetzung dieser mittleren Korrelation natürlich. Wenn sie höher gewesen wäre, wäre es anders gewesen.

Meine Frage: Hätten Sie nicht auch eine Methodik anwenden können oder hätte es eine wissenschaftliche Begründung gegeben, diese Thresholds anders zu wählen? Das IQWiG hat ja ein bestimmtes

gestuftes Vorgehen in seinem Methodenpapier beschrieben, je nachdem, welche Aussagesicherheit man erreichen will, ob man die 95-Prozent-Konfidenzintervallgrenze oder die 80-Prozent-Konfidenzintervallgrenze nimmt. Gibt es denn in der wissenschaftlichen Methodik Begründungen für andere Thresholds? So haben wir die Situation: Wir haben keine sehr hohe Korrelation – dann gäbe es nicht so viel Diskussion –, wir haben eine mittlere.

Dann ist meine Frage: Haben wir in der Onkologie unter Verwendung dieser Thresholds, die das IQWiG hier vorschlägt, 0,72, eine Chance, in irgendeinem Indikationsgebiet genug Studien zu identifizieren, die das überhaupt reißen können? Wenn nicht: Gibt es eine Diskussion über alternative Grenzen, die aber nicht wie sie einfach nur auf die Effektschätzer zurückfallen? Das ist meine erste Frage. Die zweite ist dann eine klinische.

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

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Für alle erst einmal: Diese Studie haben ja nicht wir durchgeführt. Wir waren der Sponsor. Diese Studiengruppe kam also auf uns zu. Wir haben gesagt, jawohl, das unterstützen wir mit Geld. Aber natürlich hat uns kein Wettbewerber die Daten gegeben. Insofern ist es eine unabhängige Gruppe. Diese Gruppe ist auch diejenige, die das Verfahren entwickelt hat, das auch das IQWiG im Methodenpapier als das gängige und richtige beschreibt, und von dieser Studiengruppe stammt dieser Wert. So, das ist schon einmal der Hintergrund.

Diese Studiengruppe verwendet den Punktschätzer. Ich habe jetzt eine Hypothese dazu. Ich sage auch gleich, wie ich dazu komme. Man kann es genauso gut über ein Konfidenzintervall machen. Das wäre wahrscheinlich der schönere Weg. Meine Hypothese, warum sie es nicht gemacht haben, ist das, was ich vorher gesagt habe: Sie brauchen eine Unmenge an Studien, um dieses Konfidenzintervall so klein zu bekommen. Diese Studienmenge liegt in einer Simulationsstudie bei etwa 100 Studien. Jetzt sagen wir einmal, vielleicht waren die Annahmen zu krass, und dann wären Sie bei 30 Studien. Aus unserer Warte heraus wird es das in keiner Indikation geben, dass Sie sowohl den frühen Endpunkt, den Surrogat-Endpunkt, wie das OS, in 30, 40, 100 Studien de facto haben, um das Konfidenzintervall so eng zu bekommen.

An dieser Stelle kommt jetzt quasi der Punkt, auf den wir abheben. Der Punkt ist: Ich kann nicht einfach sagen, 0,9 wäre eine exzellente Korrelation, und dann wäre 0,85 eine gute Grenze für das Konfidenzintervall, weil 0,8 auch eine gute gewesen wäre. Unser Kritikpunkt kommt daher: Das rollt ja mehr oder weniger vom Himmel. Der Punktschätzer hat eine gewisse Schwäche. Aber ich habe versucht zu sagen: Weil die Konfidenzintervalle notwendigerweise weit sind, weil Sie wenige Studien haben, um diese Korrelation zu berechnen, ist meine Hypothese: Das sind weltweit ausgezeichnete Statistiker; sie gehen über den Punktschätzer. Diese Grenze, so muss man sagen, ist zumindest seit zehn Jahren in wissenschaftlichen Publikationen da, und man kann es diskutieren. Wenn jetzt eine neue Grenze käme, dann würde mich, so ehrlich muss ich sein, interessieren: Welche Fehlschlüsse hat man denn, basierend auf der alten Grenze, tatsächlich gemacht? Wo ist denn etwas schiefgelaufen, wenn ich das andere Verfahren verwende? – Ich weiß nicht, ob es Ihren Punkt trifft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, dann wollte Frau Wieseler.

**Frau Dr. Müller:** Eigentlich haben Sie jetzt gesagt, es gibt keine anderen als die vom IQWiG festgelegten. Es hängt ja miteinander zusammen, ob eine Grenze gerissen wird und wie hoch diese Grenze liegt. Das andere, was ich dem jetzt entnommen habe, ist, dass die Streuung relativ groß ist. Das ist natürlich auch nicht immer das Gleiche. Aber ich denke, wir verlassen den Punkt jetzt einmal.

Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Das ist mir ziemlich wichtig, weil wir hier das dritte Anwendungsgebiet von Pertuzumab in der Add-on-Situation haben, und wir haben bereits eine Bewertung in der metastasierten Situation, wo wir einen Overall-Survival-Vorteil gesehen haben, verständlicherweise, weil die Patienten sozusagen näher am Tode sind, allerdings nur für die viszeral metastasierten. Wir haben die Bewertung der neoadjuvanten Situation, wo man einen pCR-Vorteil gesehen hat, der hier nicht herangezogen wurde.

Meine Frage an die Kliniker lautet: Wo sehen Sie eigentlich den Hauptstellenwert von Pertuzumab in der Therapiekaskade? Sehen Sie ihn eher in der neoadjuvanten oder adjuvanten Situation, wo Sie relativ viele Patienten behandeln, die möglicherweise auch kein Rezidiv erleiden, oder sehen Sie es eher – da haben wir auf jeden Fall einen guten Overall Benefit – in der metastasierten Situation, und wenn in der frühen, dann eher neoadjuvant oder adjuvant, auch vor dem Hintergrund, dass die HER2-positiven Mammakarzinome auch eine Domäne der neoadjuvanten Therapie sind? Wo sehen Sie das? Dazu hätten wir gerne von allen Fachgesellschaften eine Antwort, wenn es möglich ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann fangen wir mit Herrn Hartkopf an, dann gehen wir zu Herrn Schmidt, dann zu Herrn Wörmann. Ich weiß nicht, ob die AkdÄ dazu auch etwas sagen möchte. – Herr Hartkopf.  
**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Ich denke, für die Frage, ob wir das Pertuzumab neoadjuvant oder adjuvant einsetzen, haben wir keine vergleichenden Daten. Ich will noch einmal auf einen anderen Punkt hinaus, weil es wieder um diese Diskussion mit dem Punktschätzer und Konfidenzintervallen ging. Das ist alles sehr methodisch und sehr statistisch getrieben. Es geht darum, die Rezidive bei den Patienten zu vermeiden. Das muss man einfach einmal aus medizinischer Sicht sagen. Es geht um die Patientin, die so lange gesund ist, bis sie ihr Rezidiv bekommt. In dem Moment, da eine Patientin ein Rezidiv hat, ist sie sterbenskrank. Sie wird an dieser Erkrankung versterben. Jetzt streiten wir darüber, ob wir anhand der Daten – wir haben eine sehr kurze Nachbeobachtung, wir haben Gott sei Dank eine Erkrankung mit einer relativ guten Prognose –, ob wir anhand des DFS das OS irgendwie einschätzen können. Wie gesagt, es geht darum, für eine einzelne Patientin zu vermeiden, dass sie ein Rezidiv bekommt. Dass das funktioniert, konnte die APHINITY-Studie zeigen. – Ja, das ist so.

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

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Ich würde das absolut unterstützen. Entscheidend ist die Verhinderung von Rückfällen, speziell von Fernmetastasen; denn Patienten, die keine Fernmetastasen entwickeln, sterben auch nicht am Mammakarzinom. Da mag der Punktschätzer so sein, wie er will. Da kann man sich mit Surrogate Threshold whatever verkünsteln. Das ist schön, das ist intellektuell stimulierend, das glaube ich. Aber für uns, die wir jeden Tag Patienten sehen, ist das nicht wirklich relevant. Es ist einfach evident und logisch: Eine Patientin, die kein Rezidiv bekommt, verstirbt nicht am Mammakarzinom. Das ist eine ganz klare Wahrheit. Das muss man immer wieder unterstützen.

Zu der Frage, wann man es am liebsten einsetzen würde: Na klar, am liebsten würden wir natürlich das Medikament beim frühen Mammakarzinom einsetzen, sei es neoadjuvant oder adjuvant, um einfach diese Rezidive zu verhindern. Natürlich ist durch die Zulassung in der metastasierten Situation viel gewonnen, aber ganz ehrlich: In der frühen Situation – das ist wirklich ein eklatanter Unterschied, den natürlich auch die Patienten realisieren, um in diesem etwas schiefen, sportmäßig angehauchten Bild zu bleiben – wird für die Patientin auf Sieg gespielt, in der metastasierten Situation wird auf Zeit gespielt. Da können wir einiges erreichen; aber die Patientin wird leider früher oder später an dem Tumor versterben. Deswegen ist Verhinderung von Rezidiven das medizinisch Entscheidende. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Frau Lüftner.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Im Grunde stellen Sie genau die entscheidende Frage, nämlich danach, wo wir es in den Algorithmus positionieren? Neoadjuvant oder adjuvant, nach unserer Meinung zurzeit kein signifikanter Unterschied. Also kann man das patientenindividuell entscheiden. Das macht keinen Überlebensvorteil. Die pCR-Raten zeigen, dass es vielleicht einen Vorteil hat, aber es macht keinen Overall-Survival-Vorteil, also früh.

Die Grundidee ist trotzdem, dass wir versuchen wollen, dass es keine Rezidive gibt, und deswegen ist die Diskussion von vornhin für mich ein bisschen schwierig gewesen. Ich glaube, dass zu diesem Zeitpunkt auch in der Studie krankheitsfreies Überleben ein eigener Endpunkt ist und nicht als irgendwie rechenbarer Surrogat-Parameter nur einen Wert bekommt. Natürlich muss man sich Overall Survival angucken. Wir kennen das von den alten Leukämie-Daten. Es ist schön, wenn die Transplantation hilft; wenn die Leute dann aber an der Abstoßungsreaktion sterben, dann war da kein Gewinn. Man kann das also nicht getrennt sehen; aber es sind beides relevante Parameter. Nach meinem Empfinden kann gerade zu diesem Zeitpunkt Overall Survival alleine nicht der Gesamtendpunkt sein. Kein Rezidiv zu kriegen ist für die Patientin ein Vorteil. Herr Schmidt hat es noch einmal begründet, aber es ist auch patientenrelevant, so wie die Patienten es empfinden: Nicht zu rezidivieren ist ein Vorteil.

Ich glaube leider zu diesem Zeitpunkt, dass die Overall-Survival-Daten nicht reif sind. Nach den aktuellen Registerdaten in Deutschland lebt eine Patientin mit HER2-positivem Mammakarzinom metastasiert etwa vier Jahre, dreieinhalb bis vier Jahre. Wenn wir uns das hier auf APHINITY angucken: Wir können keine Overall-Survival-Daten zu dem Zeitpunkt haben, weil die Patientin mit einem Rezidiv auch behandelt wird. Das heißt, ja, wir können mit irgendwelchen Parametern für Surrogat herumjonglieren. Ich glaube, in der adjuvanten kurativen Situation sind diese Studien zu früh bewertet. Ich glaube, wir bekommen das nicht heraus. Dazu kommt aber, dass ich wirklich innerlich überzeugt bin, dass es, wenn eine Patientin kein Rezidiv hat, dies ein patientenrelevanter Endpunkt an sich und nicht nur dadurch ist, dass sie hinterher nicht unters Auto kommt. Entschuldigung, wenn ich das so direkt sage. Aber ich glaube, das gehört zusammen.

Dann ist die Frage: Welche Patientin ist diejenige, die davon profitiert? Sie haben es gesagt, Herr Lenz, 1,8 Prozent oder 2 Prozent. Wer profitiert davon? Wollen wir jetzt alle damit behandeln, damit wir alle erwischen? Dann ist die Entscheidung zurzeit, dass wir uns auf die nodal positiven begrenzen und nicht auf alle. In der Studie war es ursprünglich so positiv angelegt, für alle Patienten; für die nodal positiven und diejenigen ohne kardiale Risikofaktoren haben wir uns entschieden. Gut, jetzt bleibt trotzdem der Unterschied, das zwar eine kleine Zahl, aber doch ein paar Patienten kardial gelitten haben. Das sollte uns nicht passieren. Nun haben die Patienten Anthrazykline bekommen, sind echomäßig ganz intensiv überwacht. Es gibt keine Patientin, die nicht vorher schon echokardiografisch überwacht worden ist. Wir kennen die Risikopatientinnen.

Deswegen glaube ich auch das, was Frau Lüftner sagte. Uns erscheint dieser Risikofaktor kardial nicht so dominierend, weil es keine naiven Frauen sind. Wir kennen sie vorher. Wir haben sie beobachtet. Sie sind regelmäßig echokardiografisch überwacht worden. Wir wissen, ob sie Hypertoniker sind. Das heißt, es kommt nicht aus heiterem Himmel. Unsere Situation ist zurzeit, wenn Sie uns fragen: Ja, die Risiko-Frauen adjuvant; dann ist eine höhere Chance da, dass sie kein Rezidiv bekommen. Wir sind auf einem ganz hohen Niveau. Trotzdem: Wenn wir alle heilen könnten, wäre das unser Ziel. Hingegen würden wir diejenigen Risikofaktoren herausnehmen.

Jetzt sollte ich vielleicht noch eine Sache klarstellen. Vorhin wurde hier ESMO zitiert. Sie haben es in unserer Stellungnahme gesehen: Wir haben zum ersten Mal mit der ESMO eine Kooperation bezüglich der Clinical Benefit Scale gemacht. Sie haben genau wie die ASCO eine Clinical Benefit Scale entwi-

ckelt. Auf dieser Clinical Benefit Scale bekommt Pertuzumab adjuvant ein B. Wenn Sie sich die Empfehlungsgrade angucken, so ist A die Empfehlung, die Recommendation. Aber auf der Empfehlungsskala A, B und C bekommt Pertuzumab ein B. A wäre die höchste Stufe, und C wäre kein Nutzen. Es würde etwa einem geringen Nutzen entsprechen, aber auf der Benefit Scale ist das ein B. Nutzen ja, aber nicht die höchste Kategorie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Lüftner, Herrn Ludwig, Herrn Hartkopf, Frau Wieseler, Frau Hell, Frau Müller und Herrn Lenzen. – Bitte schön, Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Von meiner Seite gibt es nichts mehr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Herr Ludwig, dann Herr Hartkopf.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Noch einmal, um nicht missverstanden zu werden: Es besteht aufgrund der Daten kein Zweifel, dass es ein kleines Kollektiv von Patientinnen gibt, die eindeutig davon profitieren. In dieser Studie ist bereits eine Risikogruppe behandelt worden, und selbst unter Berücksichtigung dessen, dass die Einschlusskriterien sehr klar definiert waren und selbstverständlich auch hinsichtlich Kardiotoxizität diejenigen Patienten ausgeschlossen wurden, die dort vor Beginn der dualen Therapie ein erhöhtes Risiko hatten, sind die Unterschiede sehr klein. Das zeigen die Zahlen.

Natürlich habe ich vorhin auch in keiner Weise gefordert, dass wir jetzt Daten für das Gesamtüberleben brauchen, bevor wir diese Therapie mit einem Nutznachweis versehen, sondern ich habe nur gesagt, dass wir im Augenblick in einer Situation sind, da eine ganz kleine Gruppe profitiert, die wir anhand der klassischen klinischen Risikofaktoren, die bei dieser Studie schon eingesetzt wurden, nicht identifizieren. Vor diesem Hintergrund glaube ich, dass wir im Augenblick den Zusatznutzen für die gesamte Risikogruppe nicht eindeutig bejahen können – das ist letztlich auch das Resümee unserer Stellungnahme –, weil wir nicht sehr viele Patienten mit einer trotzdem toxischen Therapie behandeln wollen. Das, was Herr Wörmann skizziert hat, ist die Idealsituation. Wir wissen, dass es in der klinischen Praxis nicht so ist, dass alle Patienten so extensiv kardiologisch abgeklärt werden und permanent Echos gemacht werden. Ich darf daran erinnern, dass, als Trastuzumab eingesetzt wurde, eine Vielzahl von Kardiotoxizitäten übersehen wurde, weil man damals natürlich deutlich weniger Erfahrungen hatte.

Aber es ist eine Therapie, die toxisch ist, die natürlich deutlich höhere Kosten verursacht, die aber nur für eine ganz kleine Gruppe im Augenblick eindeutig einen Benefit bringt. Von daher hat die AkdÄ auch in ihrer Stellungnahme derzeit anhand der Daten der APHINITY-Studie keinen Zusatznutzen erkennen können.

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

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Ja, wir behandeln in der adjuvanten Situation Patienten mit Therapien, die sie unter Umständen nicht brauchen. Das ist in der adjuvanten Situation aber leider immer so, weil wir momentan, zum jetzigen Zeitpunkt keine Möglichkeiten haben, perfekt zu identifizieren, welche Therapie eine Patientin mit Rezidiv bekommt, welche Patientin von welcher Therapie profitiert und welche Patientin deswegen eine gewisse Behandlung braucht. Das heißt, wir werden immer Patientinnen zu viel behandeln.

Jetzt noch einmal zu diesem Punkt, dass dies eine toxische Therapie ist und wir deswegen übermäßig viele Patientinnen mit einer toxischen Behandlung belasten: Das Pertuzumab kennen wir aus der metastasierten Situation, und wir kennen das Herceptin aus der adjuvanten Situation, und es ist eine The-

rapie, die gut verträglich ist. Die meisten Patientinnen haben – das sage ich auch den Frauen im Aufklärungsgespräch immer so – so gut wie gar keine Nebenwirkungen, die merken den Unterschied, ob sie beide Substanzen oder nur das Herceptin bekommen, nicht.

Hinsichtlich des kardialen Monitorings muss ich auch widersprechen. Es ist nicht so, dass das bei einer HER2-zielgerichteten Therapie nicht etabliert ist. Da spreche ich auch einfach für die Fachgesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Senologie. Es ist ein Standard, dass da ein engmaschiges kardiales Monitoring durchgeführt wird. Das müssen wir auch nicht neu erfinden, sondern das machen wir bei der HER2-zielgerichteten Therapie schon seit vielen Jahren so. Das sind keine neuen toxischen Signale oder neue Nebenwirkungen, mit denen wir erst lernen müssen umzugehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Frau Hell, dann Frau Wieseler, dann Herr Lenzen und dann noch einmal Frau Müller.

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich möchte zu zwei Dingen etwas sagen. Das eine kam vielleicht im Eingangstatement nicht genau genug herüber. Die Einteilung nach ESMO MCBS in Klasse A gilt für die Zulassungspopulation, also für die eingeschränkte Population, nodal positiv oder Hormonrezeptor negativ. Die Einordnung in die Gesamtstufe ist natürlich B, das ist genau so.

Ich will noch einen Punkt zu den kleinen Zahlen und zu dem kleinen Vorteil sagen. Das geht ein wenig in die Richtung dessen, was Herr Hartkopf angesprochen hat; ich weiß nicht, wer es vorhin gesagt hat. Anthrazykline und Taxane, sind Standard in der adjuvanten Therapie des Mammakarzinoms. Anthrazykline und Taxane haben in der Metaanalyse der großen EBCTCG eine absolute Risikoreduktion von 2,8 Prozent, 3,2 Prozent nach fünf Jahren gezeigt, in diesen Größenordnungen. Der absolute Unterschied, den wir nach 3,8 Jahren zeigen, beträgt 2,4 Prozent, nach vier Jahren 2,6 Prozent. Wir sind darunter; aber es sind keine Dimensionen, die wir darunter sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wieseler, dann noch einmal Frau Müller und dann Herr Lenzen.

**Frau Dr. Wieseler:** Noch einmal kurz zur Information, welche Patientengruppe unserer Bewertung zugrunde liegt. Das ist tatsächlich schon aus der Studie, die ein gewisses Risikokollektiv eingeschlossen hat, noch einmal eine kleinere Patientengruppe, nämlich die der nodal positiven Hormonrezeptor-negativen Patientinnen. Es ist ja der Vorteil dieses Verfahrens, dass diese Daten zusätzlich zur Verfügung gestellt werden und wir sie deshalb so diskutieren können. Das Ergebnis, was wir hier in unserer Bewertung diskutieren, trifft auf diese schon eingeschränkte Gruppe zu.

Außerdem möchte ich noch einmal ganz kurz auf die DFS- und OS-Frage zurückkommen. Wir berücksichtigen auch die Rezidivrate selbst als relevanten Endpunkt, weil das für uns abbildet, ob dieser kurative Ansatz erfolgreich war oder nicht. Es ist nicht so, dass wir die Rezidive nicht berücksichtigen, sondern lediglich eine Aussage zum OS über die Surrogat-Validierung machen müssen. Das ist also unbestritten.

Wir haben auch die Surrogat-Validierung nicht etwa aus irgendeinem intellektuellen Ehrgeiz diskutiert, sondern deshalb, weil der pU sie vorgelegt hat und weil der pU eine Aussage zum Overall Survival aus den DSF-Daten machen möchte. Wir würden das gar nicht wollen. Für uns reicht diese Rezidivrate an sich aus. Das ist hier kein intellektueller Spielplatz, auf dem wir uns bewegen, sondern der pU legt diese Daten vor und behauptet, er kann einen Overall-Survival-Effekt ableiten. Das haben wir geprüft; das sehen wir anders.



Ich denke tatsächlich nach wie vor, dass die Patientinnen wissen möchten, wie es um ihr Überleben bestellt ist. Natürlich möchten sie auch wissen, ob sie ein Rezidiv befürchten müssen oder nicht. Aber natürlich wollen sie auch wissen, was diese Erkrankung dann für ihr Überleben bedeutet, und deshalb meine ich nach wie vor, dass wir uns ernsthaft mit diesem Endpunkt beschäftigen müssen. Selbst wenn jedes Rezidiv zu irgendeinem Zeitpunkt zum Tode führt, können auch andere Aspekte dieser Therapie zum Tod führen, und hier haben wir zum Beispiel die kardiovaskulären Ereignisse. Deshalb ist diese Eins-zu-Eins-Beziehung zwischen Rezidiv und OS nicht zu machen. Wir haben einfach andere Aspekte, die das Overall Survival therapiebedingt beeinflussen, und deshalb müssen wir diese intensive Betrachtung dieses Zusammenhangs vornehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. –Jetzt noch einmal Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine Frage zur Safety, jetzt einmal ab von den kardialen Ereignissen, die natürlich in dieser Indikation ganz wichtig sind, von denen wir aber eben doch relativ wenige haben. Ich habe eine Frage zum Endpunkt Diarrhö oder überhaupt zu den Morbiditätsendpunkten, und zwar an die Kliniker. Hier hat sich eine signifikante Effekturnkehr zum Zeitpunkt Ende der HER2-Therapie gezeigt. Dort hat sich ein Nachteil für die Diarrhö gezeigt, aber auch für andere Endpunkte. Zu einem späteren Zeitpunkt, nämlich 36 Monate Follow-up, zeigten sich keine Nachteile mehr, und bei der Diarrhö zeigte sich interessanterweise sogar eine Effekturnkehr, die signifikant wurde. Das heißt, die Patienten hatten direkt zum Ende der Therapie bei der Diarrhö einen signifikanten Nachteil; das ist ja wirklich auch klinisch relevant. Dazu möchte ich gerne etwas hören. Sie haben aber nach 36 Monaten Follow-up scheinbar einen protektiven Effekt durch die Zugabe von Pertuzumab in der Anti-HER2-Therapie. So sieht es aus.

Nun hat der pU ja hier etwas gemacht, was wir eigentlich gerne sehen wollen. Er hat nämlich die Morbiditätsendpunkte länger erhoben, über das Ende der Therapie hinaus, was eigentlich sehr wünschenswert ist. Jetzt möchte ich von den Klinikern eine Einschätzung dazu hören, wie Sie diese Effekte zu diesen unterschiedlichen Zeitpunkten und die Relevanz von der Diarrhö überhaupt sehen. Ich kann vielleicht etwas vorausschicken: Ich glaube nicht, dass es einen protektiven Effekt gibt. Aber wie reagieren die Patienten, wenn sie vorher eine Diarrhö hatten und man sie dann später noch einmal fragt? Das ist das, was wir immer sehen wollen: Kann es sein, dass sie dann das Nichtmehrvorhandensein so positiv bewerten, dass es in die andere Richtung ausschlägt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schmidt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Vielen Dank. – Das ist ein wichtiger Punkt, keine Frage. Zum einen muss man bei so etwas natürlich auch immer die Gefahr des multiplen Testens abpassen. Ich meine, jetzt sind wahnsinnig viele Auswertungen, wahnsinnig viele Tests gemacht worden, und es kann durchaus sein, dass das einfach falsch positiv ist. So aus der praktischen Sicht ist es natürlich so, dass wir die Toxizitäten, die Nebenwirkungen, nicht kleinreden dürfen; da bin ich auch ganz bei den Damen und Herren vom IQWiG. Das ist überhaupt keine Frage. Die kardialen Nebenwirkungen, aber auch jetzt, wie in Ihrem Beispiel, die Diarrhö, können für die Patienten durchaus belastend sein. Gleichzeitig ist es aber auch so, dass das eine Nebenwirkung ist, die wir therapeutisch gut begleiten können, die wir gut unterstützen können, sodass es für die Patientin eben nicht zu belastend ist. Von daher denke ich, dass wir, wenn es ärztliche Kunst in der Betreuung onkologischer Patienten gibt, den Nutzen in Sicht auf die Rezidivhäufigkeit und den potenziellen Schäden abwägen müssen, der eigentlich bei allen wirksamen Therapien leider durch ein permanentes Maß an Nebenwirkungen auftritt. Das müssen wir gegeneinander abwägen und müssen das mit der Patientin diskutieren und letzten Endes versuchen, den größtmöglichen Schaden für die Patienten abzuwenden. Der größtmögliche Schaden – damit bin ich wieder

bei dem, was ich eingangs gesagt habe – ist natürlich das Versterben am Tumor, das durch Rezidive bedingt wird. Alles Weitere ist unangenehm, überhaupt keine Frage, lässt sich aber medizinisch realistisch in praxi für die Patientin ganz gut abpuffern.

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Frau Müller, Ihre beiden Fragen, die vorangehende über den Stellenwert, neoadjuvant/adjuvant, und die jetzt gestellte, bilden exakt die Situation der Patientin und ihre Fragen ab. Die meisten Patientinnen werden neoadjuvant behandelt sein. Sie kennen Pertuzumab und alle seine Effekte bereits und sind bereits eingestellt. Wenn ich also eine Patientin postoperativ sehe und mit ihr bespreche, ob ich eine duale Blockade weiterführe oder nicht, und ihr den Nutzen und die Risiken inklusive der bereits vorbekannten Erfahrungen der Diarrhö schildere, dann weiß sie genau, was passiert, wie das Management sein wird, und meine Patientinnen haben sich eigentlich alle für die Kombination entschieden, wohl wissend, dass sie vermeintlich auch einmal einen Durchfall im weiteren Verlauf haben können. Üblicherweise ist das Management da bereits abgeschlossen.

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

**Herr Prof. Dr. Möbus (DGGG):** Vielleicht eine ganz allgemeine Aussage: Ich habe den Eindruck, dass wir den Stellenwert der Toxizität ein wenig überinterpretieren. Gehen wir einmal zur Chemotherapie zurück, da haben wir ein Langzeitrisiko von 0,5 Prozent der Induktion einer sekundären Leukämie oder eines MDS. Das ist einfach so. Trotzdem ist der Nutzen ungleich höher. Ich greife als weiteres Beispiel die Strahlentherapie der Brust heraus. Da haben wir ein Langzeitrisiko zur Induktion eines Sarkomes in 10, 20 Jahren von 0,4 oder 0,5 Prozent. Diarrhöen sind passagere, zeitlich begrenzte Nebenwirkungen, die verschwinden, die vorübergehender Natur sind, die nicht einmal besonders ausgeprägt sind. Ich glaube, die Diskussion des Ausmaßes der Diarrhö – zeitlich begrenzt, obendrein in milder Form – kann nun wirklich kein Kriterium sein, anhand dessen wir entscheiden zu sagen, ob die Patienten mit einer dualen Blockade einen Zusatznutzen haben, ja oder nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lenzen jetzt, dann Herr Jantschak.

**Herr Dr. Lenzen:** Meine Frage bezieht sich noch einmal darauf, was in dieser Situation letztlich aussagekräftiger bezüglich der Rezidive ist, die Ereignisrate oder die Zeit bis zum Ereignis. Herr Schmidt hatte gerade schon deutlich dargestellt, dass es da auch einen relevanten prognostischen Unterschied zwischen Fernrezidiven und Lokalrezidiven gibt. Ins DFS geht ja beides ein. Meine Frage geht auch an die AkdÄ. Sie hatten in Ihrer schriftlichen Stellungnahme festgehalten, dass Sie in dieser spezifischen Situation die Ereignisrate hier für aussagekräftiger halten. Können Sie dazu noch einmal etwas erläutern?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich war in dieser Situation an der Diskussion nicht beteiligt. Deswegen bin ich da überfragt und möchte dann auch nichts sagen, was nicht sachlich richtig ist. Frau Dicheva? – Gut. Da passen wir. Tut mir leid.

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

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Herr Lenzen, es wird Sie nicht überraschen: Wir sind der Ansicht, dass ein ereignisgetriebener Endpunkt als Time-to-Event ausgewertet werden sollte. Das IQWiG hat es für

das Overall Survival auch gemacht, es aber zu unserer Überraschung beim DFS abgelehnt. Dafür gibt es mehrere Gründe. Der eine Grund ist, dass man natürlich wissen möchte, wie früh oder wie spät mich so ein Ereignis trifft. Der andere Grund ist, dass, wenn Sie das nicht tun, die hohe Zahl an zensierten Informationen die reinen Ereignisraten verzerrt.

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

**Frau Dr. Wieseler:** Dass wir hier die Rate und nicht Time-to-Event-Analyse herangezogen haben, hängt damit zusammen, als Maß für welchen Endpunkt wir die Rezidive betrachten. Wir sind in der kurativen Situation, und unsere Frage ist: Sind die Patienten insgesamt durch die Therapie des Brustkrebses geheilt, die sie erhalten haben? Da kann es keine Rolle spielen, ob ein Rezidiv drei oder vier Monate früher oder später auftritt. Wenn ein Rezidiv auftritt, ist die Patientin nicht geheilt. Aus diesem Grund beziehen wir uns auf die Rate und nicht auf die Time-to-Event-Analyse.

Man kann sicherlich argumentieren, dass das Erleben des Rezidivs früher oder später für eine Patientin auch relevant ist. Dann wird das Rezidiv aber als Surrogat für etwas anderes herangezogen, entweder als Surrogat für Lebensqualität; das messen Sie. Dazu möchte ich noch einmal ganz ausdrücklich sagen, dass wir es sehr begrüßen, dass wir erstmals eine Studie sehen, die so lange nach Ende der Therapie die Lebensqualität misst; das ist sehr wichtig. Sie können diesen Faktor, was das für die Lebensqualität der Patientin bedeutet, geeigneter über die Lebensqualität abbilden. Wenn es um die potenzielle Belastung der Folgetherapien geht, dann können Sie das über die Messung der Nebenwirkungen dieser Folgetherapien abbilden. Da besteht keine Notwendigkeit, das Rezidivereignis selbst als Surrogat für Lebensqualität oder Belastung durch Folgetherapie heranzuziehen, weil auch das ja durchaus unterschiedlich ausgeprägt sein kann.

Also, noch einmal zusammengefasst: Die Frage, ob eine Patientin geheilt ist oder nicht, hängt daran, ob sie ein Rezidiv erleidet oder nicht, nicht aber daran, ob sie das zwei oder vier oder sechs Monate vorher tut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Herr Professor Schmidt und Herr Knoerzer, dann Herr Jantschak.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Vielen Dank. – Wieder muss ich sagen, sehr technisch argumentiert. Ganz ehrlich, wenn man Patienten und Patientinnen betreut, dann spielt es natürlich schon eine dramatische Rolle, ob das Rezidiv nach einem halben Jahr oder nach fünf Jahren kommt. Das kann ich, muss ich ganz ehrlich sagen, nicht nachvollziehen. Ich möchte jetzt nicht noch einmal Goethe zitieren, aber es geht in die gleiche Richtung. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, der Goethe hilft uns da auch nicht weiter, weil wir uns hier auf der Ebene der evidenzbasierten Medizin, auf der Ebene von Konfidenzintervallen und klassischen Bewertungsschemata bewegen. – Herr Knoerzer, bitte.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Frau Wieseler, wenn ich Ihre Argumentation überspitzt weitertreibe, dann könnte ich argumentieren: Am Schluss werden wir alle tot sein; dann kann ich also auch da die Rate verwenden. Das ist ein Punkt, warum wir sagen: So können wir es jetzt nicht machen. Wir müssen die Zensierung aus technischer Sicht berücksichtigen, und wir müssen sie auch aus inhaltlicher Sicht berücksichtigen.

Frau Müller, wahrscheinlich habe ich mich schlecht ausgedrückt. Auf jeden Fall habe ich mich am Schluss falsch verstanden gefühlt. Für uns ist die Korrelation für die Surrogat-Validierung eine hohe

und diese Grenze, die das IQWiG uns schickt, eine, die technisch nicht schaffbar ist. 30 bis 100 Studien wird es in einer Indikation nie geben, und deswegen glaube ich – da bin ich völlig bei Frau Wieseler –, dass wir darüber reden müssen, weil wir für die Patientinnen die richtige Entscheidung treffen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Jantschak und dann Herr Mayer. Dann müssen wir langsam Schluss machen.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe eine Frage an die Fachgesellschaftler und auch an den pU. Das Pertuzumab ist in der metastasierten Situation faktisch aufgrund dieses nachgewiesenen riesigen OS-Vorteils eine Standardtherapie. Diese Daten basieren aber im Prinzip auf mit Pertuzumab nicht vorbehandelten Patienten. Da stellt sich jetzt für mich die Frage: Wenn der Wirkstoff dann in der Adjuvanz oder Neoadjuvanz angewendet wird und der Patient ein Rezidiv erleidet, wird dann in der klinischen Praxis eine Retherapie mit Pertuzumab durchgeführt, oder verspielt dann der Patient diese Karte Pertuzumab in der metastasierten Situation? Dahin gehend auch die Frage an den pU: Was waren die Folgetherapien bei den Patienten mit Pertuzumab in der Studie, die dann ein Rezidiv erlitten haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Frau Lüftner und Herrn Wörmann.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (AkdÄ):** Zwei Aspekte. Noch einmal ganz kurz zur Rate. Ist sie wichtig, oder ist dieser Zeitfaktor wichtig? Ab dem Zeitpunkt der Rezidiv-Diagnostik ist diese Patientin lebenslang unter Therapie, ohne Pause, und beginnt mit einem neurotoxischen Medikament. Deswegen ist das für die Patientin immanent relevant, wann dieser Zeitpunkt ist.

Zu Ihrer Frage: Die CLEOPATRA-Studie ist es bei Patientinnen gemacht worden, die notgedrungenerweise noch nicht mit Pertuzumab vorbehandelt worden sind, noch viel ausgeprägter. Die meisten, dieser Patientinnen, 90 Prozent, hatten nicht einmal in der Adjuvanz Herceptin. Insofern ist diese Sequenzfrage, die Sie stellen, in der Gänze letztlich nicht zu beantworten. Das muss man so sagen.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich muss Sie jetzt leider korrigieren, Herr Jantschak, aber das Wort „verspielt die Chance“ ist, glaube ich, nicht patientengerecht gedacht. Es ist weit von der Realität der Patientin entfernt, wenn wir sie am Anfang aufklärten und fragten, möchten Sie kein Rezidiv bekommen, sie dann die Doppeltherapie bekäme, und wir dann sagten, aber wenn Sie dann ein Rezidiv bekämen, dann würden Sie nicht fünf Monate länger leben, wenn Sie dann Pertuzumab dazu bekommen würden.

Ob eine Retherapie wirksam ist – Frau Lüftner hat es gesagt –, wissen wir nicht. Denkbar ist, dass, wenn es ohnehin palliativ ist und dann neue Metastasen auftauchen, sie auch für die doppelte Blockade wieder empfindlich wären. Die Daten haben wir aber nicht. Das ist exakt das, was wir bei Abirateron beim Prostatakarzinom diskutieren, ob es, wenn es vorherig schon zugelassen ist, hinterher noch wirksam ist. Dazu muss man Studien machen. Ich glaube, es ist keine patientengerechte Formulierung, von verspielter Chance zu sprechen, wenn sie die Chance hat, gar kein Rezidiv zu bekommen.

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

**Herr Dr. Mayer:** Ich möchte einmal ganz kurz auf Herrn Knoerzer und Frau Lüftner eingehen und noch einmal nachfragen: Wie würden Sie denn definieren, ab wann man dann von Heilung spricht, wenn praktisch die Rezidive ausbleiben bzw. Fernrezidive und Nichtfernrezidive? Wir haben vorher gehört, dass die Fernrezidive eher die prognostisch ungünstigen sind, die sozusagen zum Tode der Patientinnen führen.

Es wurde vorher sehr polemisch dargestellt. Frau Wieseler sagte eben, ob zwei oder drei oder vier oder fünf Monate Unterschied – – Dann wurde, glaube ich, vom Kollegen da unten von Unterschieden bei Rezidiven zwischen sechs Monaten und fünf Jahren gesprochen. Ich glaube, wir wissen, dass das ein Unterschied ist. Aber es geht eben um die Monate. Ab wann kann man denn von einer Heilung sprechen? Wenn jemand nach sechs Monaten ein Rezidiv hat, kann man da sagen, ja, du bist geheilt, und nach sieben Monaten, ja, Pech gehabt?

Es geht tatsächlich darum: Wo setze ich den Cut-off-Point – deswegen ist es ja auch Time-to-Event –, und deshalb sind die Raten nach einem bestimmten Zeitpunkt wichtig für die entscheidende Frage: Ab wann kann ich beim Unterschied der Rezidivraten davon sprechen, dass ich mich als geheilt fühlen kann? Wie wir gesehen haben, war nach diesen vier Jahren die Fernrezidivrate nicht unterschiedlich, die, wie jetzt vielfach gesagt, letztendlich die Haupttodesursache sein würde. Für mich ist insofern die entscheidende Frage: Wann ist denn der Zeitpunkt, um zu sagen, die Rezidivwahrscheinlichkeit wird jetzt viel geringer werden, ich kann eine Heilung möglicherweise zumindest erhoffen? Warum spiegelt sich die Zeit bis dahin in der Lebensqualität nicht wider? Sind die Instrumente nicht geeignet, diese Unterschiede in den Time-to-Event-Analysen bei den Rezidiven nicht abzubilden? Warum kann ich diesen LQ nicht abfragen, wenn es, wie zumindest einige gesagt haben, so systemimmanent wichtig für die Patientinnen ist, zu wissen, ob sie ein Rezidiv haben oder nicht?

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

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Ganz kurz dazu: Die Patientin ist dann geheilt, wenn sie kein Rezidiv entwickelt. Mehr kann man dazu wirklich nicht sagen. – Vielen Dank.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Das Erste: Ich denke schon, dass wir insgesamt heute Rezidive bis zu zehn Jahre beobachten; das sollten wir, glaube ich, auch. Die Zeit ist dafür wahrscheinlich noch gar nicht abgeschlossen. Hormonrezeptor positiv alleine ist noch viel länger. Aber wir sehen, dass die Daten nicht ein komplettes Plateau haben, also muss man länger nachdenken.

Das Zweite. Ja, ich denke ich der Tat, dass die Instrumente für die Befragung der Patientinnen in solchen auch kritischen, kurzfristigen Tiefs nicht ausreichend sind, zum Beispiel deshalb, weil die Abstände viel zu lang sind.

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

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Die Tatsache, dass wir nicht ab einem bestimmten Zeitpunkt sagen können, dass eine Patientin geheilt ist, ist gerade ein Argument dafür, eine Time-to-Event-Analyse zu machen und nicht einfach nur die Rate heranzuziehen; denn wenn Sie die Rate heranziehen müssen, dann müssen Sie einen Cut-off-Point legen und sagen, so, jetzt haben wir fünf oder zehn Jahre, und alle, die kein Rezidiv hatten, sind geheilt und die anderen nicht. Das würde ja wieder dafür sprechen, eine Time-to-Event-Analyse zu machen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Knoerzer und dann noch einmal Herr Mayer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche):** Ich würde auch genau den Punkt von Herrn Hartkopf aufgreifen. Das wird leider eine technische Erklärung. Wenn die Annahme, dass diese Hazard-Raten proportional sind, gerechtfertigt ist – deswegen heißt es ja Proportional Hazards –, wovon wir aktuell ausgehen, dann würde

man erwarten, dass dieser Vorteil sich über die Zeit hinweg so weiter fortsetzt und wir zu jedem beliebigen Zeitpunkt diese 22 Prozent sehen. Das ist die Macht dieses Verfahrens; das ist genauso, wie es Herr Hartkopf gesagt hat.

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

**Herr Dr. Mayer:** Ganz kurz noch einmal zu Herrn Hartkopf: Aber das ist doch genau das, was Frau Wieseler gesagt hat. Eine Time-to-Event-Analyse würde sich dann eher die Frage nach einem früheren oder späteren Rezidiv beantworten, aber in jedem Fall Rezidiv. Es ginge letztendlich um die Frage, wann ich denn mit dem Rezidiv rechnen muss bzw. wie lange ich praktisch das Gefühl habe, ich bin geheilt, obwohl ich dann doch eigentlich nicht geheilt gewesen bin, im Gegensatz zu den Raten nach einem bestimmten Zeitpunkt. Das heißt, deswegen ist ja genau der Unterschied da. Wenn ich am Ende weiß, nach fünf Jahren haben alle, 100 Prozent, Rezidive, dann kann es natürlich trotzdem relevant sein, wann ich die Rezidive habe. Das ist völlig unbestritten, aber es ist eine andere Sache, ob ich dann sagen kann, ich bin geheilt oder ich bin für fünf Jahre geheilt oder für drei Jahre oder für zwei Jahre oder für sechs Monate geheilt. Geheilt bin ich eigentlich ja in dem Sinne nicht, außer nur, dass ich erst später ein Rezidiv habe; das meine ich. Das würde dann entsprechend diese Wertigkeit betreffen: Wofür ziehe ich praktisch die Time-to-Event-Analysen heran, für eine Heilung oder eben für eine temporäre Heilung? So würde ich das jetzt einmal sagen.

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich möchte kurz Herrn Möbus zitieren, das, was er ganz am Anfang gesagt hat. Aus den HERA-Studien und den anderen adjuvanten Studien sehen wir in Abhängigkeit vom Ausmaß des Lymphknotenbefalls, eins, zwei, drei, vier usw., im Zehnjahresüberleben eine Kurve, die konstant nach unten geht und bei zehn Jahren bei 40 Prozent Rezidiven landet. Es gibt keinen Grund anzunehmen, dass wir irgendwie etwas wirklich Nachhaltiges, noch etwas Besseres bei HER2-positiven Patienten machen müssen. Wir müssen eben um diese einzelnen Patientinnen kämpfen. Etwas anderes wird uns nicht übrigbleiben; denn eine Heilung gibt es nicht. Dieses Survival werden wir nicht haben. Da müssen wir 30 Jahre nachbeobachten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Müller, haben Sie noch eine Frage?

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine ganz kurze Frage, weil jetzt lange diskutiert wurde, wie sich ein späteres Rezidiv auf die Patientin auswirkt: Ist es relevant? Die Kliniker sagen, es ist in jedem Fall relevant. Hier gibt es Zweifel, zumindest wenn es sich im moderaten Abstand bewegt. Das hängt auch mit der Studiendauer zusammen. Wahrscheinlich würde niemand sagen, drei Monate und fünf Jahre machen keinen Unterschied.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hat, glaube ich, auch Frau Wieseler so nicht gesagt.

**Frau Dr. Müller:** Das hat sie nicht gesagt, nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das hat sie nicht gesagt. – Herr Mayer hat das eben bewusst als Polemik bezeichnet. Ich wollte das Wort nicht in den Mund nehmen. Ich bin ja nur blöder Jurist, und das können wir auch so protokollieren. Aber wenn das Rezidiv zwei Monate später eintritt, würde ich sagen: Ja, Haken dran. Wenn es vier Jahre später eintritt, brauchen wir auch auf der Basis der evidenzbasierten Medizin nicht darüber zu diskutieren, dass das einen Wert hat; das ist ja ganz klar. Das

war auch die Aussage von Frau Wieseler. – Dies nur, damit das nicht irgendwie so schräg am Ende draußen kolportiert wird. – Bitte schön.

**Frau Dr. Müller:** Jetzt möchte ich aber noch einmal darauf eingehen, dass gesagt wurde, es müsste sich dann eigentlich in der Lebensqualität zeigen. Nun haben wir hier in der Lebensqualität ein etwas differenziertes Bild. Sie wurde erfreulicherweise auch erhoben, und dies relativ lange. Wir sehen hier Vorteile bei der emotionalen Funktion und der Rollenfunktion und einen Nachteil bei der körperlichen Funktion. Es wäre schön, wenn die Fachgesellschaften und klinischen Experten dazu noch einmal ein bisschen etwas sagen könnten. Das wäre nicht völlig widersinnig. Man könnte sich ja vorstellen, dass die emotionale Funktion profitiert, wenn man das Gefühl hat, man ist noch in einer Situation, die potenziell kurativ ist, was sicher eine ganz einschneidende Sache ist. Das kenne ich auch aus der Klinik. Aber es zeigt sich, dass die körperliche Funktion – wir haben hier ja Nebenwirkungen – schlechter ist. Wie sehen Sie da das Spannungsfeld? Man sieht ja etwas. Es ist nicht so, dass man gar nichts sieht. Ist das irgendwie aus Ihrer klinischen Erfahrung relevant?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Schmidt, bitte.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Letztendlich ist Lebensqualität wichtig, keine Frage. Das Problem ist allerdings, dass ehrlicherweise die Instrumente, die wir zur Erhebung verwenden, derzeit wahrscheinlich noch nicht scharf genug sind. Es gibt als Beispiel von vor 20 Jahren, vor 15 Jahren, eine große Studien, bei der sequenzielle Chemotherapien, also Chemotherapien hintereinander, mit einer Kombinationschemotherapie verglichen wurden. Jeder war sich absolut sicher, dass natürlich die Lebensqualität unter einer Kombinationschemotherapie wegen des Mehr an Toxizität schlechter ist. In der Studie hat sich ebenfalls kein Effekt gezeigt. Bei diesen vielen Domänen der Lebensqualität wäre ich ehrlicherweise mit Bezug auf das multiple Testen eher etwas vorsichtig, nicht, dass wir jetzt in einzelnen Domänen etwas hineingeheimnissen, was nicht wirklich relevant ist. – Vielen Dank.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann Ihnen im Grunde gut zustimmen. Das Problem ist, dass wir ein bisschen hineininterpretieren. Intuitiv kann ich es genauso nachvollziehen, was Sie sagen, dass die emotionale Befindlichkeit schlechter ist und dass die körperliche Befindlichkeit schlechter geworden ist. Das kann ich nachvollziehen. Es fehlt dann die Frage an die Patientin: Warum ist die körperliche Befindlichkeit schlechter? War das die Diarrhö noch einmal zum Beispiel aufgrund von Nebenwirkungen, die sie belasten, oder ein völlig anderer Grund? Deswegen ist es so ein bisschen Kaffeersatzleselei, auch wenn es uns intuitiv hilft, um zu sagen: Ja. Ich will es auch ganz positiv sagen: Es macht auch Sinn für Firmen, so etwas grundsätzlich zu machen. Wenn wir jetzt alles verwerfen, dann machen sie das nie wieder. Das ist die falsche Botschaft. Ich bin höchst dankbar, dass wir endlich ein Stück weitergekommen sind, dass das wirklich durchgeführt wurde. Insofern passt es. Aber ich möchte es nicht überinterpretieren.

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

**Frau Dr. Hell (Roche):** Ich möchte noch einmal ganz kurz etwas sagen. Wie Frau Dr. Müller gesagt hat, waren es die Unterschiede nach Altersgruppen zu einzelnen Zeitpunkten. Praktisch reden wir von vier Zeitpunkten, wenn man die gesamte Lebensqualität über die gesamte Studie betrachtet. Wir haben mit Baseline zu sieben bzw. acht Zeitpunkten Lebensqualität betrachtet. Dann zeigt sich für uns wirklich kein Unterschied zwischen den Armen. Zu dem Gros der Zeitpunkte gibt es keinen Unterschied zwischen Armen in den einzelnen Lebensqualitätsskalen. Am Ende, nach 36 Monaten, zeigt sich für uns

auch kein Unterschied. Der einzige Unterschied, der sich gezeigt hat, war in der Skala „Emotionale Funktion“. Da haben wir als Firma gesagt, da müssen wir eine konservative Sicht einnehmen. Das Gesamtbild ist für uns: Da ist weder ein Plus noch ein Minus am Ende geblieben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Ich schaue einmal. Ich habe niemanden mehr auf dem Zettel. Frau Wagle, wenn Sie möchten. – Frau Wieseler, wobei wir langsam, aber sicher zum Ende kommen müssen.

**Frau Dr. Wieseler:** Ganz kurz. Ich will einerseits noch einmal betonen, wie wichtig es ist, dass Sie die Lebensqualität in dieser Form nacherhoben haben. Ich kann andererseits auch Ihre Beschreibung nachvollziehen, dass Sie sagen, wir haben jetzt hier Effekte an einzelnen Zeitpunkten, an anderen nicht. Ich glaube, da müssen wir noch gemeinsam arbeiten, sodass wir eine adäquate Auswertung dieser Daten hinbekommen, die uns dann tatsächlich auch das beschreibt, was wir sehen wollen. Aus meiner Sicht sehen wir eben über den Studienverlauf ganz unterschiedliche Effekte auf die Lebensqualität, was auch unmittelbar nachvollziehbar ist. In der intensiven Therapiephase sehen wir andere Effekte als in der Nachbeobachtung. Die Frage von Frau Müller ist eben untergegangen: Das kann auch an Folgetherapien liegen. Ich denke, wir können mit diesem Instrument tatsächlich abbilden, was die Patientinnen erleben. Wir müssen da nur in der Auswertung noch besser werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Wagle, dann möchte ich Ihnen die Möglichkeit geben, das Schlusswort zu sprechen.

**Frau Dr. Wagle (Roche):** Danke für die Möglichkeit und danke für die intensive Diskussion heute. Trotz der schon guten Therapiemöglichkeiten mit Trastuzumab in Kombination mit Chemo erleidet jede dritte Patientin innerhalb von zehn Jahren ein Rezidiv oder stirbt, und jedes Rezidiv ist patientenrelevant. Deshalb ist es für die Patientinnen mit frühem Brustkrebs und der Möglichkeit zur Heilung besonders wichtig, Rezidive zu vermeiden und das krankheitsfreie Überleben zu verbessern. Hier konnte bei den Patientinnen durch die adjuvante Therapie mit Pertuzumab das Risiko für ein Rezidiv oder Tod, also das krankheitsfreie Überleben, signifikant um 22 Prozent gesenkt werden. Wir haben eine Nachbeobachtungszeit von 3,8 Jahren, und das ist für uns der relevanteste Endpunkt und, wie wir heute gehört haben, für die Fachgesellschaften auch.

Trotzdem haben wir im Dossier eine Validierungsstudie dargelegt. Sie war technisch sauber mit über 21.000 Patienten und acht Studien. Wenn wir uns jetzt nicht an den Schwellenwerten streiten wollen und wir die internationalen Schwellenwerte ansetzen, bestätigt sich hierin das DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben, wie hier dargestellt werden konnte.

Zur Arzneimittelsicherheit: Wir ergänzen ein Medikament, wir führen eine duale Blockade durch, und konnten trotz allem im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie zeigen, dass die Patienten nicht durch therapiebedingte Symptome nachhaltig eingeschränkt sind oder eine nachhaltige Einschränkung der Lebensqualität erleiden. Die Therapieabbruchraten unterscheiden sich nicht zwischen Pertuzumab und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Wir haben hier eine kurative Therapiesituation. Deshalb muss in der Gesamtbewertung der Wirksamkeitsvorteil bei der Nutzen-Risiko-Abwägung immer am stärksten gewichtet werden. Befragt man Patienten auch im Rahmen von Patientenpräferenzstudien, wird genau diese Sichtweise bestätigt. Bei diesen Patienten besteht die Chance auf Heilung. Somit sehen wir weiterhin in der Gesamtschau für Pertuzumab in der Adjuvanz klar einen Zusatznutzen und bedanken uns für die Möglichkeit der Anhörung.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die Diskussion jetzt in den letzten eineinhalb Stunden, bei der, glaube ich, klar geworden ist, dass die Vermeidung von Rezidiven sicherlich ein essenzieller Endpunkt ist. Darüber brauchen wir trotz aller an der einen oder anderen Stelle praktizierten Infragestellung der Methodik des IQWiG überhaupt nicht zu diskutieren.

Wir müssen jetzt sehen, wie sich das mit den kardiovaskulären Risiken verhält. Wir müssen jetzt eben schauen, wie wir mit der insgesamt gegebenen Saldierung einerseits der Vorteilhaftigkeit, die in den Studien zum Ausdruck gekommen ist, und andererseits dem, was Rezidive und kardiovaskuläre Endpunkte angeht, umgehen. Dafür hat, glaube ich, die Diskussion hier in den eineinhalb Stunden hinreichend Stoff gegeben. Die Diarrhö betrachten wir dann am Rande, weil eben auch gesagt wurde, dass das nicht der relevante Endpunkt ist; das ist klar. Aber genauso klar ist, dass wir durchaus alle Endpunkte betrachten und abbilden müssen, weil uns sonst von den Fachgesellschaften vorgeworfen wird, ihr habt hochselektioniert irgendwie etwas betrachtet. Dies nur, damit wir hier die Methodik noch einmal darstellen. – Danke, dass Sie da waren. Danke, dass Sie mit uns diskutiert haben. Diese Anhörung ist jetzt beendet.

Schluss der Anhörung: 11:29 Uhr