

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Trastuzumab Emtansin (D-498)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. Mai 2020
von 10:00 Uhr bis 11:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Lorenz
Frau Dr. von Hoff

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Bilgeri
Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Frau Dahlems
Herr Dr. Schmidt

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

Frau Ihle
Frau Shekarriz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **MSD SHARP & DOHME GMBH:**

Frau Donnermeyer
Frau Dr. Luisoni

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

Frau Dr. Hell
Herr Dr. Knoerzer
Frau Dr. Scherer
Frau Wecht

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

Herr Prof. Schmidt

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

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

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

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung : 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur 244. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Wir beginnen heute mit einer Anhörung im Stellungnahmeverfahren Trastuzumab Emtansin, ein Stellungnahmeverfahren, dem die Dossierbewertung des IQWiG vom 14. April 2020 zugrunde liegt. Es geht um die adjuvante Behandlung des Mammakarzinoms im Frühstadium. Zur Dossierbewertung des IQWiG hatten Stellungnahmen abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Roche Pharma AG, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie, dann AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, Eisai GmbH, Lilly Deutschland GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir müssen und werden heute wieder wie üblich ein Wortprotokoll führen. Deshalb muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Roche Pharma müssten da sein: Frau Dr. Hell, Herr Dr. Knoerzer, Frau Dr. Scherer sowie Frau Wecht, ja, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. Herr Prof. Dr. Schmidt, ja, für die DGHO Frau Prof. Dr. Lüftner und Herr Prof. Dr. Wörmann, Herr Prof. Hartkopf für die Deutsche Gesellschaft für Senologie, ja, Herr Dr. Lorenz und Frau Dr. von Hoff für AbbVie, ja, Frau Dr. Bilgeri und Herr Dr. Menzler für Daiichi, ja-wohl, Frau Dahlems und Herr Dr. Schmidt für Eisai, Frau Ihle und Frau Shekarriz für Lilly, Frau Donnermeyer und Frau Dr. Luisoni für MSD und Herr Dr. Rasch für den vfa, ja.

Herzlich willkommen Ihnen allen. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wichtigen Punkte bezogen auf die Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, anschließend werden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. – Wer macht das für die Firma Roche? – Bitte schön, Frau Dr. Scherer, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Besten Dank, dass wir zu Beginn die wichtigsten Aspekte zu Kadcylla in der adjuvanten Therapie von Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs im Frühstadium darstellen dürfen. Es geht speziell um Patienten, die nach einer neoadjuvanten, taxanbasierten und zielgerichteten Anti-HER2-Therapie eine invasive Resterkrankung in der Brust und/oder den Lymphknoten aufweisen. Anders gesagt: Es geht um Patienten, bei denen der Arzt trotz einer kompletten, dem therapeutischen Standard entsprechenden präoperativen medikamentösen Therapie kein Verschwinden der Tumorzellen, das heißt keine pathologische Komplettremission, auch kurz pCR genannt, erreichen konnte. Was dies für die Patienten bedeutet, möchten wir heute darlegen.

Brustkrebs ist eine Erkrankung, die mehrheitlich Frauen, aber zu einem geringen Anteil auch Männer betrifft. Um diesem Aspekt gerecht zu werden, spreche ich im Folgenden allgemein von Patienten. Zunächst möchte ich aber kurz meine Kollegen vorstellen. Bei mir sitzt Frau Dr. Hell; sie ist Ärztin mit langjähriger Erfahrung im Therapiegebiet und vertritt die Medizinische Abteilung. Dabei sitzt Frau Wecht, die für die Erstellung des Dossiers zuständig war, und hier bei mir sitzt auch Herr Knoerzer; er leitet die Abteilung Biostatistik und Epidemiologie. Mein Name ist Dr. Scherer, ich bin ebenfalls Ärztin und leite das Team, das für die gynäkologischen onkologischen Dossiers verantwortlich ist. Wir sind hier in Corona-Distanz in einem Konferenzraum bei Roche in Grenzach.

Wir sprechen heute über Brustkrebspatienten in der adjuvanten Therapiesituation. Uns ist wichtig, zu betonen, dass wir uns in einem kurativen Therapiesetting befinden und das wichtigste Therapieziel für die Patienten die Heilung ist. Deshalb ist bei der Bewertung des klinischen Nutzens der Wirksamkeit in

Form der Vermeidung von Rezidiven ein deutlich höheres Gewicht beizumessen als unter der Therapie auftretenden –, in der Regel vorübergehenden – Nebenwirkungen. Trastuzumab Emtansin ist ein Antikörperwirkstoffkonjugat, das zielgerichtet am HER2-Rezeptor ansetzt. Es besteht aus dem Antikörper Trastuzumab und dem TM1, einem Mikrotubulihemmer. Trastuzumab Emtansin wurde 2013 für die Behandlung von Patienten mit metastasierter Erkrankung und im vergangenen Dezember für die adjuvante Therapie für Patienten mit HER2-positivem frühem Brustkrebs zugelassen. Die Zulassung betrifft Frauen, bei denen nach einer neoadjuvanten Therapie keine pathologische Komplettremission erreicht werden konnte. Diese Patienten haben ein deutlich erhöhtes Risiko für Rezidive.

Es gibt heute zwar schon gute Therapiemöglichkeiten für Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs; vor der Zulassung von Trastuzumab Emtansin gab es jedoch keine Therapieoption, die speziell auf die Patienten mit erhöhtem Rezidivrisiko aufgrund einer nicht möglichen pCR zugeschnitten war. Das hat sich jetzt mit den Ergebnissen der Zulassungsstudie KATHERINE geändert: Die pCR wurde zur Therapiedeterminante, und bei Nichterreichen der pCR wurde Trastuzumab Emtansin zum Standard für die postneoadjuvante Therapie. 37 Prozent der Patienten ohne pCR erleiden innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv. Meist handelt es sich um Fernrezidive. Das Fernrezidiv macht leider eine Heilung unmöglich und führt trotz intensiver Therapie unvermeidlich zum Tod. 24 Prozent der Patienten ohne pCR versterben innerhalb von fünf Jahren. Deshalb ist es für Patienten mit frühem Brustkrebs besonders wichtig, die Krankheitsrezidive zu vermeiden, das krankheitsfreie Überleben zu verbessern, länger krankheitsfrei zu überleben und eine Heilung zu erreichen. Das geht aus einer aktuellen Metaanalyse hervor.

Die Patienten profitieren in einem erheblichen Ausmaß von der adjuvanten Therapie mit Trastuzumab Emtansin. Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod wird erheblich und statistisch signifikant um 47 Prozent gesenkt. Das Risiko für Fernrezidive und damit der unumkehrbare Übergang in die palliative Situation wird um 40 Prozent gesenkt. Das Mortalitätsrisiko sinkt um 45 Prozent. Das wissen wir aus der Aktualisierung der Validierungsstudie einer internationalen Expertengruppe. Die Studie bestätigt, dass das krankheitsfreie Überleben ein Surrogat für das Gesamtüberleben ist, das heißt, dass durch die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin in Zukunft weniger Patienten an ihrem Brustkrebs versterben werden.

Die Gabe des Antikörperwirkstoffkonjugats Trastuzumab Emtansin führt gegenüber der alleinigen Therapie mit Trastuzumab zu zusätzlichen Einschränkungen durch Nebenwirkungen, die wir selbstverständlich in unserer Bewertung berücksichtigt haben. Die Nebenwirkungen lassen sich als vorübergehend, in der Regel reversibel und bereits bekannt charakterisieren. Darüber hinaus hat die Ärzteschaft jetzt seit gut sechs Jahren Erfahrung mit dem Einsatz und dem Management der Substanz bei metastasiertem Brustkrebs. Die Patienten im Anwendungsgebiet haben noch die Möglichkeit, dauerhaft geheilt zu werden. Deshalb steht die Wirksamkeit bei der Bewertung des Nutzens klar im Vordergrund.

In der Gesamtbewertung ist das Verhindern eines Rezidivs stärker zu gewichten als eine in den meisten Fällen vorübergehende Einschränkung durch Nebenwirkungen. Trastuzumab Emtansin senkt das Risiko für ein Rezidiv oder Tod um 47 Prozent, das für Fernmetastasen um 40 Prozent. Das führt nachweislich auch zu einer Verbesserung des Gesamtüberlebens. Die ESMO hat Trastuzumab Emtansin mit einem substanziellen klinischen Nutzen der höchsten Kategorie A bewertet. Deshalb sehen wir unter Berücksichtigung aller Aspekte und speziell dem Therapieziel Heilung einen beträchtlichen Zusatznutzen für Trastuzumab Emtansin in der Adjuvanz. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Scherer, für diese einführenden Worte und die Zusammenfassung aus Ihrer Sicht.

Dann eröffnen wir die Frage-Antwort-Runde. Wer meldet sich zu Wort? – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage, wie Sie als Hersteller die Daten zur Lebensqualität beurteilen, die nicht ganz eindeutig sind; negative Effekte, die sich hinterher aber wieder verbessern. Vielleicht können Sie Ihre Einschätzung dazu sagen; Sie haben das nicht erwähnt.

Noch ein Punkt zu den Effektmodifikationen, insbesondere zum Alter. Vielleicht können Sie dazu auch etwas sagen. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für Roche? – Frau Dr. Hell.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Lebensqualität. Sie hatten es vorhin schon erwähnt. Unter der Therapie zeigen sich Einschränkungen in diversen Symptomskalen und Lebensqualitätsskalen. Das haben wir auch so im Dossier dargestellt. Es ist aber auch so, dass diese Einschränkungen ein Jahr nach Ende der Therapie nicht mehr zu sehen sind bzw. keine Unterschiede zwischen den Armen ein Jahr nach Ende der Therapie. Die auftretenden Beeinträchtigungen der Lebensqualität sehen wir als Ausdruck der Nebenwirkungen der Therapie, wie sie unter der Therapie auftreten. Da die Patienten in dieser Zeit eigentlich krankheitsfrei sind, zeigen sich ganz besonders exemplarisch zum Beispiel an der einen Skala des BR23 Nebenwirkungen der systemischen Therapie, wo es unter der Therapie Unterschiede zwischen den Armen gibt, aber eben ein Jahr nach Ende der Therapie keinen Unterschied mehr. So haben wir die eingeschätzt und so haben wir die auch in die Bewertung einbezogen – gegenüber dem erheblichen Vorteil in der Wirksamkeit bei krankheitsfreiem Überleben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen hat noch nach den Effektmodifikationen insbesondere zum Alter gefragt.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Sie müssen mir bitte auf die Sprünge helfen, worauf Sie genau abzielen. Es gab in unserer Analyse Effektmodifikationen durch den Punkt Region bzw. Rasse, dass besonders Patienten mit asiatischer Herkunft stärkere Nebenwirkungen erleiden als Patienten nichtasiatischer Herkunft. Es gibt einzelne Punkte bei Lebensqualität beim Alter, wo eine höhere Beeinträchtigung bei älteren Patienten zu sehen waren, aber all das war ein Jahr nach Abschluss der Therapie nicht mehr zu sehen. – War das das, worauf Sie anspielten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Teupen?

Frau Teupen: Ja, genau, das reicht mir erst einmal, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Prof. Schmidt. Vielleicht eine erste Frage an Herrn Schmidt, weil das einer der Kritikpunkte in vielen Stellungnahmen war, weil das IQWiG DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben nicht berücksichtigt hat. Welche Schlussfolgerung ziehen Sie als Kliniker aus den Ergebnissen zum DFS, soweit sie über Ergebnisse zu Rezidiven hinausgehen? Das wäre vielleicht noch einmal spannend, da Sie sich ohnehin gemeldet haben. – Herr Prof. Schmidt, bitte schön. Danach habe ich Frau Wieseler, Herrn Jantschak, Herrn Marx und Herrn Knoerzer.

Herr Prof. Schmidt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe): Vielen Dank. – Aus klinischer Sicht ist es tatsächlich so, wie es in dem Eingangsreferat schon angesprochen wurde: Wir sind erfreulicherweise für die Patienten in einer kurativen Situation. Man kann es ganz banal sagen: Patienten, die kein Rezidiv, insbesondere keine Fernmetastasen erleiden. Es wurde schon eingangs angesprochen, dass es hier zu einer sehr deutlichen Reduzierung, wenn man sich die Hazard Ratio anschaut, etwa einer Risikohalbierung führt. Diese Patienten, die kein Rezidiv erleiden, werden nicht an Brustkrebs versterben. Von daher ist das letztendlich das Entscheidende für uns aus medizinischer Hinsicht und erst recht für unsere Patienten, dass es zu einer Vermeidung, gewissermaßen zu einer Halbierung von Rezidiven kommt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Schmidt. – Herr Knoerzer hat seinen Beitrag zurückgezogen. Frau Wieseler, dann Herr Jantschak und Herr Marx.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich möchte noch einmal auf Ihren Beitrag, Frau Scherer, zu sprechen kommen, weil Sie sagen, dass Sie mit Ihrer Studie einen Vorteil für das Gesamtüberleben nachgewiesen haben. Der Schätzer für das Gesamtüberleben selbst in der Studie ist nicht statistisch signifikant. Sie beziehen sich deshalb – und das haben Sie auch so dargestellt – auf eine Ableitung über das Surrogat Rezidive, also über die Eigenschaft der Rezidive als Surrogat für das Gesamtüberleben und extrapolieren aus den Rezidiven. Wir haben in unserem Bericht dargelegt, warum wir diese Surrogatvalidierung kritisch sehen. Da geht es ganz primär darum, dass der Studienpool, den Sie für die Surrogatvalidierung zusammengestellt haben, genau die Studien ausschließt, um die es hier geht, nämlich die Studien, die verschiedene Anti-HER2-Therapien miteinander vergleichen. Diese Studien, die der hier zu betrachtenden Therapiesituation am nächsten kommen, sind in Ihrem Studienpool explizit ausgeschlossen. Aus diesem Grund sehen wir diese Surrogatvalidierung kritisch.

Wir haben auch beschrieben, welche Studien zum Beispiel in diesem Studienpool fehlen. Sie haben jetzt die Gelegenheit der Stellungnahme nicht ergriffen, da vielleicht noch einmal nachzulegen. Vielleicht können Sie noch einmal dazu Stellung nehmen, warum Sie diese Studien, die der aktuell zu bewertenden Therapiesituation am nächsten kommen, explizit nicht in die Surrogatvalidierung aufnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Wieseler. – Wer möchte von Roche dazu Stellung nehmen? Herr Knoerzer oder Frau Scherer? – Frau Dr. Hell, bitte.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Das war der Hauptkritikpunkt, dass Sie sagen, der Studienpool ist unvollständig, weil diese Studien nicht eingeschlossen sind. Es ist so, dass die KATHERINE-Studie mitnichten in dem Sinne wie die Studien, die Sie angeführt haben, die vergleichbare Trastuzumab- oder Antikörperdosierung aufweist, sondern der Studienpool, der im Übrigen nicht von uns sondern von der Gruppe von ITTI, Saad, Burzykowski und Buyse et al. identifiziert worden ist, beinhaltet 15 Studien; die KATHERINE-Studie war eine davon. Eine der Einschlusskriterien für diesen Studienpool ist, dass in einem Arm zwölf Monate Trastuzumab gegeben wird, in dem anderen Arm entweder eine geringere Dosierung oder eine kürzere Anwendung, keine Dosierung, also kein Antikörper, nur Chemotherapie sein könne. KATHERINE erfüllt die ganz genau, weil die Trastuzumab-Dosierung in KATHERINE deutlich geringer ist als die Trastuzumab-Dosierung im Vergleichsarm.

Wir haben hier eine Dosierung von 3,6 mg/kg, davon sind 98 Prozent Trastuzumab-Komponente gegenüber 6 mg/kg; insofern ist sie Teil des Studienpools. Sie wäre auch schon in der ersten Runde der Surrogatvalidierung von den Autoren einbezogen worden, wurde es damals nur nicht, weil sie keine reifen DFS- und OS-Daten hatte. Wir haben jetzt die Studien mit aufgenommen, die inzwischen aus diesem Studienpool Ergebnisse ausgelesen haben. Wir haben auf Ihre Kritik reagiert, eine weitere Studiensuche gemacht und festgestellt, dass es keine weiteren Studien dazu gibt. Die KATHERINE-Studie wäre eine gewesen. Die haben wir nicht einbezogen, weil es für uns keinen Sinn gemacht hat, die Studie, für die wir Aussagen treffen wollen, in das Modell einzubeziehen. Für uns ist dieser Studienpool vollständig, weil er genau der Fragestellung entspricht, die ITTI, Buyse, Burzykowski und Saad untersucht haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hell. – Jetzt dazu wieder Frau Wieseler. Herr Knoerzer, hatten Sie sich auch dazu gemeldet oder separat von der augenblicklichen Diskussion?

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Nein, exakt dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann würde ich jetzt Frau Wieseler und danach Herrn Knoerzer um ihre Beiträge bitten.

Frau Dr. Wieseler: Okay, vielen Dank. – Frau Hell, das ist für mich nicht nachvollziehbar. In dem Studienpool der Saad-Arbeit sind Studien verglichen, die eine zulassungskonforme Trastuzumab-Therapie auf der einen Seite vergleichen mit einer nichtzulassungskonformen Trastuzumab-Therapie auf der anderen Seite, also dosisverringert oder zu kurz bzw. mit keiner Anti-HER2-Therapie auf der Vergleichsseite, also zum Beispiel einer Chemotherapie. Was Sie in der KATHERINE-Studie haben, ist auf der einen Seite Trastuzumab Emtansin gemäß der Zulassung und auf der anderen Seite: Trastuzumab gemäß der Zulassung. Da schauen wir nicht auf die Dosierung, sondern wir schauen auf die adäquate Therapie in beiden Studienarmen; und darum geht es uns. Das ist im Studienpool für die Validierung nicht drin.

Es ging uns nicht ausschließlich und primär um den Einschluss der KATHERINE-Studie in diesen Studienpool. Wir haben zwei weitere Studien benannt. Das sind zum einen die APHINITY und die PUMCH-BREAST, bei denen wir auch auf beiden Seiten von zulassungskonformen adäquaten Therapien sprechen. Darum geht es hier. Diese beiden Studien sind beispielhaft benannt. Man müsste im Grunde genommen eine systematische Recherche machen, um die Fragestellung, die wir hier vorliegen haben, eine adäquate Anti-HER2-Therapie in beiden Armen, beurteilen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Wer möchte dazu? – Frau Hell oder sofort Herr Knoerzer oder jemand anders? – Herr Knoerzer, dann Frau Hell.

Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma): Frau Wieseler, danke für die Möglichkeit, das ein wenig methodisch einzuordnen. Ich beginne mit der KATHERINE, weil die gerade im Fokus steht; wir weiten es aber sofort aus. Hätte die KATHERINE reife OS-Daten geliefert, dann hätten wir ein OS-Ergebnis, und dann hätten wir auch das berichtet. Wir haben jetzt die Situation, dass die KATHERINE das nicht hat, und wenn wir sie jetzt in die Surrogatvalidierung einschließen würden, dann wäre das etwas zirkulär. Wir würden die Daten mit hineinnehmen und präjudizieren das Jetzige, was kommt dann später heraus. Das ist der Grund, warum die nicht drin ist. Das ist übrigens auch der Grund, warum die APHINITY und solche Studien nicht drin sind, weil sie reife OS-Daten und reife DFS-Daten haben müssen.

Dass der Studienpool in der Surrogatvalidierung etwas größer ist, ist eigentlich nichts Überraschendes, denn der Rahmen, den eine Surrogatvalidierung spannt, ist größer als eine einzelne Studie. Der Rahmen, der hier gespannt wird, ist der frühe HER2-positive Brustkrebs. Darunter fallen mehrere Dinge, und wir haben deshalb in Sensitivitätsanalysen gezeigt, dass für ein Setting, wie es die KATHERINE hat, diese Surrogatvalidierung exakt funktioniert. In dieser Sensitivitätsanalyse mit der NOAH sehen Sie, dass wir exakt auf den gleichen Punktschätzer in der Vorhersage kommen und so dieser Übertrag möglich ist. – Ich würde jetzt an Frau Hell für die medizinische Einordnung weitergeben, Herr Hecken, wenn das für Sie okay ist.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Ich möchte noch einmal auf Ihren Einwand eingehen, Frau Wieseler. Uns hat es auch etwas gewundert, dass Sie die Surrogatvalidierung vor etwa zwei Jahren sehr begrüßt und sogar mit einer Pressemitteilung bedacht haben, in der stand und auch später in den Tragenden Gründen und in Ihrer Bewertung der APHINITY-Studie, dass Sie zu dem Urteil kamen, dass diese Validierung grundsätzlich geeignet sei, Ableitungen vom Gesamtüberleben aus DFS für die adjuvante Therapie mit Anti-HER2-Antikörpern beim frühen HER2-positiven Mammakarzinom zu ziehen. Genau das haben wir getan. Wir haben es für eine Studie getan, die genau den Einschlusskriterien dieser Studie, über die wir vor zwei Jahren gesprochen haben, entspricht. Wir haben es auf einer vollständigeren Datenbasis getan, als das vor zwei Jahren der Fall war, indem wir einfach die Studien – weil wir

dachten, das wäre sozusagen *Lege artis* –, die inzwischen aus diesem Studienpool der Studie, die Sie für grundsätzlich geeignet hielten, Ergebnisse berichtet haben, genommen haben.

Insofern ist es für uns völlig sachgerecht, Aussagen zu OS aus DFS für die KATHERINE-Studie zu bilden. Darüber hinaus muss man sagen – das hatten wir auch beim letzten Mal schon –, dass wir das gemacht haben, um den formalen Kriterien Genüge zu tun. Aber ansonsten muss man sagen, ist es so, dass das krankheitsfreie Überleben als Surrogatmarker von der Klinik, für die Beurteilung von adjuvanten Therapien und um Aussagen zum Gesamtüberleben abzuleiten, betrachtet wird. Für uns ist das eine Bestätigung, aber für uns war vorher schon klar, dass DFS als Surrogatmarker für Mortalität zu betrachten ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hell. – Frau Wieseler hatte sich noch mal dazu gemeldet, Prof. Schmidt vermute ich auch dazu. – Ich sage jetzt nur, wen wir weiter auf der Rednerliste haben: Das wären jenseits dieses Themenkomplexes Herr Jantschak, Herr Marx, Herr Professor Hartkopf, Frau Müller, Herr Zahn und, wie gesagt, dann eben Herr Prof. Schmidt, sofern es nicht um den jetzigen Themenkomplex geht. Ich frage mal Herrn Schmidt: Wollten Sie sich zu dem äußern, was jetzt aktuell diskutiert wird?

Herr Prof. Schmidt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe): Es wäre nur ein ganz kurzes Statement, das Letzte rekuriert zu dem, was ich eingangs schon gesagt hatte: Es ist wichtig, dass man sich den Studienpool anschaut und das auch kritisch reflektiert, aber ganz ehrlich: Als Mediziner, der jeden Tag Patienten behandelt, ist es ganz eindeutig und klar: Eine Patientin – ich wiederhole das gerne noch einmal –, die nicht einen Rückfall erleidet, wird nicht an Brustkrebs sterben. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Hartkopf dazu und dann kann Frau Wieseler aufsetzen. – Herr Prof. Hartkopf.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (Deutsche Gesellschaft für Senologie): Das, was Herr Schmidt eben gesagt hat, kann ich unterstreichen. Die Diskussion um Surrogatvalidierung ist zwar nachvollziehbar, aber für mich als Nichtstatistiker schwer nachvollziehbar und ich denke auch für unsere Patienten eine nicht ganz nachzuvollziehende Diskussion, weil das doch sehr abstrakt ist.

Es geht hier vor allen Dingen erst einmal darum, dass wir verhindern, dass eine Patientin von einer kurativen Situation in eine palliative Therapiesituation übergeht. Wir erleben das täglich – das hat Herr Schmidt eben schon angesprochen. Wenn Sie selber einmal in der Situation sind, auch als Arzt, wenn Sie eine Patientin damit konfrontieren müssen, dass sie jetzt nicht mehr heilbar erkrankt ist, dann sind auch die – und das war einer der ersten Kommentare, wo es um die Nebenwirkungen geht – Nebenwirkungen der Therapie, die das zu vermeiden vermag, ganz anders zu bewerten. Wie gesagt, vor allen, wenn es um reversible Nebenwirkungen geht, können Sie nicht einfach sagen: Wir werten jetzt diesen Nutzen aufgrund reversibler Nebenwirkungen ab, weil wir letzten Endes die Patientin durch diese Therapie – – Wir verhindern, dass sie in eine palliative Situation kommt, wo sie dauerhafte und irreversible Nebenwirkungen hat. Das ist das, was diese Behandlung eigentlich macht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Hartkopf. – Jetzt wieder Frau Wieseler dazu, und dann schauen wir, ob das noch mal replikhaltig ist, ansonsten würde ich in der Rednerliste weitergehen. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank. – Ich kann Ihnen natürlich nur zustimmen, dass eine Patientin, die keinen Rückfall an dieser Erkrankung erleidet, nicht versterben wird. Das stellen wir auch gar nicht infrage. Es geht vielmehr um die Frage, ob sich ein Effekt, den wir auf das Rezidiv sehen, auch in der Mortalität abbilden wird. Wir sind auf der Effektebene unterwegs. Dieser Zusammenhang ist eben nicht

immer selbstverständlich, zum Beispiel in dem Fall nicht, in dem eine Therapie potenziell durch Nebenwirkungen zum Tod führt. Ich will das jetzt gar nicht für diesen Fall beschreiben, aber einfach noch mal als Hintergrund, warum wir diesen Zusammenhang, der für die einzelne Patientin sehr klar ist, auf der Ebene der Beurteilung von Effekten in einer anderen Art und Weise absichern müssen. Das versuchen wir mit diesen Surrogatvalidierungen.

Ich glaube, wir kommen in der Diskussion nicht zusammen, weil wir diese ganz unterschiedliche Einschätzung dazu haben, welcher Studienpool geeignet ist, um diese Fragestellung zu bearbeiten. Ich meine, wir haben 2018 schon gesagt, dass die Surrogatvalidierung vom Vergleichsarm her schwierig ist. Wir waren da allerdings in einer ganz anderen Situation, als wir das jetzt sind, weil wir jetzt doch vermehrt verschiedene Anti-HER2-Therapien miteinander vergleichen. Das war 2018 in diesem Ausmaß noch nicht der Fall. Deshalb wird es jetzt auch für diese Surrogatvalidierung wichtiger, dass wir die richtigen Studien in diesen Pool hereinbekommen. Wir haben nach wie vor eine diskrepante Meinung, welche Studien das sein sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller dazu, dann Herr Wörmann. Den habe ich gerade gesehen, er hat die Hand einfach so gehoben. – Zunächst Frau Müller, dann Herr Wörmann.

Frau Dr. Müller: Frau Wieseler hat im Wesentlichen bereits adressiert, dass Overall Survival neben den Rezidiven, wo es eine Frage ist, dass man ohne Rezidiv nicht an Brustkrebs verstirbt, möglicherweise auch durch die Safety beeinflusst werden können. Hier haben wir Nachteile bei den Nebenwirkungen. Vielleicht könnten die Stellungnehmer noch einmal zu den Nebenwirkungen in ihrer klinischen Erfahrung und zur Lebensqualität ausführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Prof. Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich den Übergang zu beiden Fragen hinbekommen. Wir fühlen uns als Kliniker im Moment aus zwei Gründen in dieser Situation relativ wohl. Der erste Grund ist: Wir haben hier eine altmodische Entwicklung eines Medikaments von einer Drittlinien- in die Zweit- und jetzt in die kurative Therapie hinein, also ein Präparat, mit dem wir uns relativ gut auskennen.

Der zweite Punkt ist der, den wir mit dem IQWiG schon seit Jahren diskutieren, die Surrogatvalidierung. Ich glaube, die Differenz zu den Klinikern ist: Wir würden krankheitsfreies Überleben nicht als Surrogatendpunkt werten, sondern als Wert an sich, wenn eine Patientin kein Rezidiv bekommt. Wir hatten zum Beispiel mit Frau Wieseler die Diskussion über die allogene Stammzelltransplantation. Da hatten wir ein gutes krankheitsfreies Überleben und haben das durch erhöhte Toxizität kaputtgemacht. Es ist klar, dass das Gesamtüberleben wichtig ist, aber das ändert nichts daran, dass für uns und auch in den Studien – mit allen Ethikkommissionen diskutiert – krankheitsfreies Überleben an sich ein patientenrelevanter Endpunkt ist.

In dieser Situation kommt noch dazu, dass wir zum einen diese „altmodische Entwicklung des Konzeptes“ von T-DM1 haben. Das Zweite ist aber, dass wir hier – endlich! – in der erfreulichen Situation sind, dass pCR nicht mehr prognostisch diskutiert werden muss, sondern prädiktiv ist. Wir haben in den letzten Jahren über längere Zeit diskutiert, dass wir bei vielen Patienten messen können, dass sie noch Resttumor haben, keine ganz positive Prognose, sondern Rezidivwahrscheinlichkeit haben. Da haben wir diskutiert: Ja, was machen wir denn mit diesem prognostischen Marker, und bei anderen Entitäten diskutieren wir, ob es überhaupt sinnvoll ist, das zu messen. Jetzt haben wir eine der wenigen Studien, die zeigt, dass der Marker – Nichterreichen einer pCR – für den Einsatz des nächsten Medikamentes prädiktiv ist, und das ist hier das Trastuzumab Emtansin.

Für uns, glaube ich – und das ist jetzt die Frage, die Frau Müller eben mit den Nebenwirkungen stellte – – Wir haben dieselbe Situation wie bei einer adjuvanten Situation. Die Patientin muss aufgeklärt werden, dass sie insgesamt jetzt schon eine hohe kurative Chance hat, aber die kann fast verdoppelt, verbessert werden, indem wir jetzt noch Trastuzumab Emtansin geben. Und damit es ganz deutlich wird: Das ist Chemotherapie. Das ist zwar an Antikörper gekoppelt, aber wir geben eine zusätzliche Chemotherapie. Emtansin ist entwickelt aus Naturstoffen, Maytansinonid. Die ersten Versuche in den 1980er-, 1990er-Jahren waren so, dass es abgebrochen werden musste, weil es zu toxisch war. Es ist nur jetzt möglich, das Präparat als Chemotherapeutikum einzusetzen, wenn es an Trastuzumab gekoppelt ist; und wir haben Nebenwirkungen einer Chemotherapie: Thrombozytopenie, Polyneuropathie und auch für die Zeit der Gabe eine deutliche Verschlechterung der Lebensqualität, eine Abbruchquote von 18 versus 2 Prozent, das ist Chemotherapie. Die Patientin entscheidet, ob es ihr das wert ist oder nicht. Die Erfahrung zeigt im Moment, dass die Patientinnen das klar annehmen, weil sie den Marker akzeptieren, aber wir wissen auch, dass es Patientinnen in der Adjuvanz gibt, die das nicht annehmen.

Mein Punkt ist hier – ich glaube, wir haben mehrere Punkte –: Wir fühlen uns zum einen relativ wohl, weil das Präparat so konsequent entwickelt worden ist und wir damit auch ein Konzept fortsetzen, nämlich pCR als prädiktiven Marker nutzen. Aber wir arbeiten hier mit Chemotherapie, und die hat Nebenwirkungen, und das muss in die Aufklärung der Patienten hinein. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Wörmann. – Jetzt habe ich einmal eine Frage. Herr Hartkopf, Sie geistern hier noch auf der Rednerliste herum. Ist die Wortmeldung zu dem Themenkomplex noch aktuell, oder war das erledigt? – Dann bitte schön.

Herr Prof. Dr. Hartkopf (Deutsche Gesellschaft für Senologie): Um das von Herrn Wörmann Gesagte kurz zu ergänzen: Es macht Nebenwirkungen, aber – und das Wichtige ist, es sind reversible Nebenwirkungen. In dem Moment, in dem die Nebenwirkungen auftreten, sind sie, weil sie reversibel sind, für die Patienten auch einzuschätzen. Das ist das, was wir in vorherigen Anhörungen immer wieder gesagt haben: Eine Therapieentscheidung ist keine einmalige und endgültige Entscheidung. Ich muss das nicht heute entscheiden und dann auf Teufel komm raus durchziehen, sondern die Patientin hat zu jedem Zeitpunkt einer Behandlung die Möglichkeit, die Nebenwirkungen selber zu bewerten und selber zu bewerten, ob die Risikoreduktion, die sie durch diese Behandlung erhält, tatsächlich die Nebenwirkung in diesem individuellen Einzelfall aufwiegt. Das ist vor allen Dingen deshalb möglich, weil wir in einer kurativen Situation sind, weil wir reversible Nebenwirkungen haben und weil diese Nebenwirkungen dadurch, dass sie reversibel sind, für die Patientinnen in dem Moment, in dem sie auftreten, einzuschätzen und zu bewerten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Prof. Hartkopf. – Mir wurde jetzt aufgeschrieben: Diejenigen, die erledigt sind im Sinne von dran waren und auch zufrieden sind, möchten bitte jeweils ihre Hände wieder herunternehmen, weil wir hier ansonsten zu einem leichten Chaos kommen. – Ich hätte jetzt Herrn Jantschak, Herrn Marx und Frau Wieseler noch mal, wobei ich nicht weiß, ob sich das erledigt hat. Aber ich würde jetzt Herrn Jantschak das Wort geben, dann Herrn Marx.

Herr Dr. Jantschak: Auch zu diesem Komplex Nebenwirkungen, den wir gerade diskutiert haben: Mich würde von den Vertretern der Fachgesellschaften eine Einschätzung zu den drei eigentlich, denke ich, relevantesten Nebenwirkungen interessieren, und zwar zu Blutungen, der Lebertox und zu den peripheren Neuropathien, wie Sie das Risiko hier einschätzen und wie sehr das letzten Endes auch die Patienten belastet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Frage. – Herr Prof. Schmidt, wir fangen mit Ihnen an.

Herr Prof. Schmidt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe): Vielen Dank für diese wichtige Anmerkung. – Tatsächlich ist es so: Es bringt nichts, Nebenwirkungen kleinzureden. Wenn wir mit dem anfangen, was möglicherweise am ehesten persistiert und nicht mehr komplett reversibel ist, ist das sicherlich die doch in immerhin 1,5 Prozent aufgetretene höhergradige, also sensorische Polyneuropathie. Aber auch hier muss man sagen, ist das abgewogen mit diesem klaren Vorteil in der Rezidivreduktion etwas, denke ich, das die meisten – nicht alle, aber die meisten – Patienten akzeptieren. Es ist schon zentral, dass wir immer mit den Patienten, bevor wir so eine Therapie beginnen, nicht nur die Wirkungen diskutieren, sondern auch die möglichen Nebenwirkungen und – was auch ein wichtiger Punkt ist –: Das ist kein statischer Vorgang, sondern wir sehen die Patienten in diesem Beispiel alle drei Wochen, zumindest zum neuen Zyklus und werden uns auch immer wieder austauschen: Was ist an Nebenwirkungen gekommen? Wie problematisch ist das für die einzelne Patientin? Aus meiner Erfahrung mit T-DM1 in der metastasierten Situation, jetzt auch in der postneoadjuvanten Situation, ist es tatsächlich so, dass es sehr selten zu dem Wunsch der Patienten zu Abbrüchen kommt.

Der zweite Punkt, den Sie angesprochen haben, ist die Lebertoxizität, vor allen Dingen der Transaminasen, etwas diskreter auch des Bilirubins. Das muss natürlich engmaschig überwacht, und gegebenenfalls muss die Dosis reduziert werden. Das ist in der klinischen Praxis aus meiner Sicht kein reales, größeres Problem.

Der letzte Punkt, den Sie angesprochen haben, ist die Blutung. Das ist sicherlich etwas, was ernstzunehmen ist. Es ist tatsächlich so, wenn ich mich recht erinnere: In der Zulassungsstudie gab es einen Todesfall durch eine Blutung bei einer Patientin, die allerdings ein Trauma erlitten hatte. Auch da ist es so: Wir sehen nicht selten Thrombozytopenien, sehr selten sehen wir umgekehrt dann aber auch Thrombozytopenien, die so ausgeprägt sind, dass sie zu realen Blutungen führen. Das ist nahezu immer ärztlicherseits ganz gut handhabbar, indem man zum Beispiel Thrombozytenkonzentrate appliziert. Lange Rede, kurzer Sinn: Nebenwirkungen müssen angesprochen werden, wir müssen auch engmaschig darauf reagieren. Der Erfahrung nach in der klinischen Praxis ist das allerdings für die allermeisten Patienten keine problematische Situation. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Die Frage war an alle gerichtet. Möchte noch jemand ergänzen? – Frau Lüftner, Herr Wörmann, Herr Hartkopf? – Ich sehe keinen. Okay. Dann haben wir das. War die Frage damit beantwortet, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Eine Rückfrage dazu, und zwar zu den Patienten, die Blutungen erlitten haben. Waren das überwiegend die Patienten, die zusätzlich in der Studie eine Antikoagulation bekommen haben? Kann man das so sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Hell, bitte.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Nein, das waren nicht vorzugsweise die Patienten mit Antikoagulationsgabe insgesamt. Wir haben fünf schwere Blutungsfälle, zwei Grad III-Blutungen im Trastuzumab-Arm, zwei Grad III im Trastuzumab-Emtansin-Arm und den Todesfall aufgrund Traumafolge und einer Hirnblutung im Trastuzumab-Emtansin-Arm. Das war in den Fällen nicht die zusätzlich Antikoagulation. Es war schon so – es steht deshalb auch so in der Information –, dass das Risiko für Blutungen auch unter Trastuzumab Emtansin bei gleichzeitiger zu Antikoagulation oder Thrombozytenhemmergabe höher ist. Das hat sich aber nicht in schweren Blutungen in der Studie niedergeschlagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ausführungen, Frau Hell. – Herr Jantschak? Okay, alles klar. – Dann habe ich jetzt Herrn Marx, nein, Entschuldigung, Herrn Prof. Schmidt noch mal dazu. – Herr Schmidt? – Herr Schmidt, okay, dann machen wir einen Strich durch. – Herr Marx, bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage bezüglich zu den in diesem Anwendungsgebiet prinzipiell relevanten Herzinsuffizienz- bzw. kardiovaskulären Risiken. Die sind in der Studie glücklicherweise nicht aufgetreten. Meine Frage geht insbesondere an die Kliniker. Der Grund für das Nichtauftreten dieser UE liegt unter anderem auch daran, dass gemäß der Einschlusskriterien Patienten mit einem höheren Risiko von der Studie ausgeschlossen waren. Wie sehen die Kliniker das Auftreten dieser Probleme in der breiten Versorgungsrealität, in der diese Risikofaktoren durchaus eine Rolle spielen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Hören Sie mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, wir hören Sie.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Sehr schön. Das freut mich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehen Sie, man freut sich heutzutage sogar über Kleinigkeiten.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist ein sehr guter Punkt. – Grundsätzlich muss man sagen, dass die HER2-Rezeptoren in der Entwicklung des Herzens sozusagen im myologischen Verlauf sehr zurückentwickelt werden. Das heißt, wir haben eigentlich wenige HER2-Rezeptoren am Herzen. Es ist so, dass wir trotzdem Trastuzumab-assoziierte Kardiotoxizität haben, aber offensichtlich ist es unter Trastuzumab Emtansin weniger. Das heißt, wir sehen tatsächlich weniger Herzinsuffizienzen unter Trastuzumab Emtansin als unter konventionellem Trastuzumab. Die wirkliche Ursache, glaube ich, ist auf Bindungen an den HER2-Rezeptor am Herzen zurückzuführen, aber wenn man ehrlich ist, ist da auch ein wenig Phantasie dabei. Aber Sie haben recht: Es ist weniger, und es ist üblicherweise kein klinisches Problem.

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

Herr Dr. Marx: Nicht konkret dazu, aber ich hätte noch andere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. Bitte.

Herr Dr. Marx: Ich habe zwei Fragen an den pU, zum einen bezüglich der medianen Beobachtungszeit, die für die Rezidive im Dossier nicht enthalten ist. Können Sie etwas dazu sagen, wie lange in dem Datenschnitt, der uns vorliegt, die Rezidive beobachtet wurden?

Eine weitere Frage wäre auch an den pU bezüglich der OS-Ergebnisse. Es ist so, dass der Nutzenbewertung der Datenschnitt von 2018 zugrunde liegt. Es gibt aber noch von der EMA nachgeforderte OS-Ergebnisse, zu denen Sie Stellung genommen haben, aber nur in der Form von Überlebensraten. Gibt es zu diesen von der EMA geforderten OS-Daten auch eine Time-to-Event-Auswertung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Hell, Sie gestikulieren. Dann erklären Sie es den weiteren 58 Teilnehmern.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Ich musste mich hier nur absprechen. – Die erste Frage war zu der Beobachtungszeit. Vielleicht verstehe ich Sie nicht richtig, aber für die Rezidive gilt natürlich die mediane Beobachtungsdauer von 41 Monaten, also 41,7 insgesamt in einem Arm und für die Gesamtstudie 41 Monate. Die Patienten werden fortlaufend in der Nachbeobachtung in den entsprechenden Intervallen auf Rezidive und Überleben nachbeobachtet. Diese Nachbeobachtungszeit gilt genau dafür.

Ihre zweite Frage zu den OS-Daten: Dazu gibt es tatsächlich keine Time-to-Event-Analyse; das war sozusagen ein Snapshot, eine Landmark-Analyse. Der statistische Analyseplan sieht keine weitere Analyse dazwischen vor, sondern zu festgesetzten Zeitpunkten. Diese Landmark-Analyse wurde auf Anfrage der EMA gemacht. Es gibt keine TTE dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hell. – Herr Marx, reicht das, oder noch mal eine Nachfrage?

Herr Dr. Marx: Soweit okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann habe ich noch einmal Herrn Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Eine weitere Frage habe ich an die Fachgesellschaftler, und zwar ist mir aufgefallen, dass ein hoher Anteil der Patienten in der Studie, ungefähr 70 Prozent, sowohl HER2-positiv als auch hormonrezeptorpositiv waren. Da interessiert mich, ob sich das in der Praxis auch so widerspiegelt. Ich war etwas verwundert, weil in der APHINITY-Studie dieser Anteil nur bei etwa 50 Prozent lag. Liegt das hier an diesem besonderen Kollektiv?

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Die HER2-positiven Patientinnen sind ungefähr zur Hälfte in rezeptorpositiv und rezeptornegativ aufgeteilt. Allerdings haben die rezeptorpositiven, also die triplepositiven Patientinnen weniger pCRs, sodass sie sich notgedrungenerweise in einer Studie, die nach non-pCR-Patientinnen sucht, anreichern. Deshalb lässt sich auch der höhere Anteil der triplepositiven Patientinnen in dieser Studie erklären, anders als bei APHINITY, die, wenn Sie so wollen, anders rekrutiert haben. Wir haben nach non-pCR rekrutiert, und da reichern sich die triplepositiven wegen gängiger non-pCR an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, ich sehe Sie nicken. Ist diese Antwort befriedigend? – Okay. Dann habe ich Herrn Marx dazu.

Herr Dr. Marx: Dazu eine Frage an den pU. Können Sie Angaben dazu machen, welche endokrinen Therapien bei den hormonrezeptorpositiven Patienten eingesetzt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU?

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Erstens einmal entspricht der Anteil der Patienten, die eine endokrine Therapie bekommen haben, genau dem Anteil der Patienten, die hormonrezeptorpositiv sind. Die haben sowohl Aromatasehemmer als auch Tamoxifen bekommen. Dazu gibt es eine Tabelle im CSR, die das genau aufschlüsselt, also Tamoxifen oder Aromatasehemmer als endokrine Therapie. Die Anteile kann ich Ihnen auswendig nicht sagen, könnte ich Ihnen aber nachliefern, wenn Sie es brauchen.

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

Herr Dr. Marx: Ja, okay, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Wortmeldungen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich hätte noch eine Frage an Frau Lüftner, und zwar, ob sie den positiven Effekt auf das DFS auch bei Männern als gegeben ansieht.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist eine sehr gute Frage. – Derzeit haben wir keinen Hinweis, dass sich das Mammakarzinom des Mannes, wenn es einmal ganz seltenerweise HER2-positiv ist, anders verhält. Wir haben nur Anreicherungen von BRCA-positiven Patienten. HER2-positive Karzinome bei Männern sind wirklich eine Rarität, aber wenn sie da sind, haben wir bislang anhand der Datenlage keine Anhalte dafür, dass das irgendwie anders ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Marx dazu.

Herr Dr. Marx: Jetzt nicht konkret dazu, aber eine weitere Frage hätte ich noch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, war die Frage beantwortet? – Okay. Dann Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage an den pU bzw. vielleicht können die Kliniker auch etwas dazu sagen. Bei den Patienten, die in der Studie ein Rezidiv erlitten haben, insbesondere ein Fernrezidiv, gibt es Diskrepanzen: 47 Prozent der Patienten im Interventionsarm, aber nur 18 Prozent der Patienten im Kontrollarm haben ein Rezidiv im zentralen Nervensystem erlitten. Haben Sie irgendeine Erklärung, warum das so diskrepant ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir mit dem pU an und dann die Kliniker, sofern dazu jemand etwas sagen kann. Wer macht es für den pU? – Frau Dr. Hell und dann Frau Prof. Lüftner.

Frau Dr. Hell (Roche Pharma): Das Thema Fernmetastasen und ZNS-Metastasen: Es kommt auf die Betrachtungsweise an: Wenn Sie DFS betrachten, haben Sie immer nur einen Ausschnitt der Rezidive. Da sehen Sie immer nur das, was zuerst auftritt. Im T-DM1-Arm war es häufig so, dass zuerst das ZNS-Rezidiv aufgetreten ist, weil alle anderen Rezidive nicht aufgetreten sind. Das nennt man konkurrierende Risiken, weil die Wirkung auf die anderen Rezidive so viel größer war. Wenn man es sich aber genau betrachtet, kann man sehen, dass es in den Raten an ZNS-Rezidiven in beiden Armen keinen Unterschied gibt, also 40 in einem und 45 im anderen Arm, wenn man alle ZNS-Rezidive betrachtet, die aufgetreten sind. Gleichwohl ist es so, dass der relative Anteil an ZNS-Metastasen im T-DM1, Trastuzumab-Emtansin-Arm, höher ist, weil insgesamt weniger Fernmetastasen aufgetreten sind. Es sind 78 Fälle mit Fernmetastasen im Trastuzumab-Emtansin-Arm und 121 Fälle im Vergleichsarm und eben die 40 bezogen auf 121, und 45 bezogen auf 78. Insofern ist das immer eine Betrachtungsweise, aber insgesamt sind in beiden Armen gleich häufig ZNS-Metastasen aufgetreten, was nicht verwundert, weil es so ein großes Molekül schwer hat, die intakte Blut-Hirn-Schranke zu überwinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hell. – Frau Lüftner und dann Herr Prof. Schmidt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das ist ein durchaus wichtiger Punkt, weil es bei diesen HER2-positiven Patienten zerebrale Metastasierung im Gesamtkrankheitsverlauf gibt, die bei bis zu 40 Prozent der Patientinnen auftritt. Aber: Roche selber hat eine wunderschöne Analyse aus den vorangehenden Studien gemacht, wie hoch der Anteil von ZNS-Metastasen unter den Fernmetastasen ist, und das ist nur bei 18 Prozent als Erstmanifestation der Fall. Man kommt dann in so kleine Zahlen hinein, dass ich das wirklich nicht überbewerten würde, vorbehaltlich des Phänomens, das Frau Hell gerade geschildert hat. Das würde ich wirklich nicht hochwerten, sondern es ist eine Frage der kleinen Zahlen.

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

Herr Prof. Schmidt (Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe): Absolut, das sehe ich grundsätzlich auch so. Man kann salopp sagen, dass T-DM1 letzten Endes verglichen mit Trastuzumab in der Reduktion, in der Halbierung der peripheren Metastasen letztendlich so effektiv ist, dass die Relation von Patienten, die dann irgendwann mal Hirnmetastasen bekommen, etwas höher erscheint, aber die absolute Zahl war kaum unterschiedlich. Das ist in gewisser Weise ein ... (akustisch unverständlich)... Effekt dafür, dass wir die peripheren Metastasen – Leber, Lunge, Knochen – besser kontrollieren mit T-DM1 verglichen mit Trastuzumab. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Herr Marx, ist das hinreichend beantwortet?

Herr Dr. Marx: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann schaue ich einmal virtuell in die Runde. Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das sehe ich nicht. Immer noch nicht. Okay. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht jetzt die zurückliegende knappe Stunde zusammenzufassen, die wesentlichen Punkte noch einmal darzustellen. Wer macht das? – Frau Scherer, bitte schön.

Frau Dr. Scherer (Roche Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Mitglieder des G-BA! Wir bedanken uns, dass Sie sich die Zeit genommen haben, intensiv zu diskutieren. Wir haben gehört, dass die Patienten im neuen Anwendungsgebiet von Trastuzumab Emtansin ein besonders erhöhtes Risiko für einen Krankheitsrückfall tragen. Es sind Patienten mit HER2-frühem Brustkrebs, die nach einer dem therapeutischen Standard entsprechenden kompletten neoadjuvanten Therapie keine pCR erreichen konnten. Trotz der heute schon guten Therapiemöglichkeiten erleidet jede dritte Patientin innerhalb von fünf Jahren ein Rezidiv, jede vierte Patientin stirbt. Deshalb ist es für diese Patienten mit der noch bestehenden Möglichkeit zur Heilung besonders relevant, die Rezidive zu vermeiden und das krankheitsfreie Überleben zu verbessern. Durch die adjuvante Therapie mit Trastuzumab Emtansin konnte bei diesen Patienten das Risiko für Rezidiv oder Tod erheblich – um 47 Prozent – gesenkt werden. Das Risiko für Fernmetastasen sank signifikant um 40 Prozent, und die Aktualisierung der Validierungsstudie für das krankheitsfreie Überleben zeigt, dass in Zukunft 45 Prozent weniger Patienten im Anwendungsgebiet an ihrem Brustkrebs versterben werden.

Gleichzeitig kommt es durch die Therapie mit Trastuzumab Emtansin weder zu einer nachhaltigen Beeinträchtigung durch therapiebedingte Symptome oder zu einer Einschränkung der Lebensqualität im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir haben heute gehört, dass dies auch die Einschätzung der Fachgesellschaften ist. Die Ärzte können nun erstmals für die Patienten eine Therapie auswählen, die an das patientenindividuelle Risiko adaptiert ist. In den Leitlinien wird Trastuzumab Emtansin spezifisch für die adjuvante Therapie von Patienten empfohlen, die keine pCR erreichen konnten. Für den Einsatz von Trastuzumab Emtansin in der adjuvanten Therapie sehen wir gesamthaft in Gewichtung zum Therapieziel Heilung einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Wir bedanken uns ganz herzlich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Scherer, für diese Zusammenfassung. Danke auch an alle, sowohl von der Firma Roche wie von den Fachgesellschaften, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen und die Punkte im Beschluss diskutieren. Danke, dass Sie da waren, zumindest virtuell.

An dieser Stelle können wir die Anhörung beenden. In fünf bis sechs Minuten machen wir weiter. Danke an diejenigen, die in sechs Minuten nicht mehr dabei sind, dass Sie dabei waren, und damit ist die Anhörung beendet. Um 11:07 Uhr geht es dann an dieser Stelle weiter. – Danke.

Schluss der Anhörung: 11:01 Uhr