

# 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. August 2013  
von 10.10 Uhr bis 11.58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Knoerzer  
Herr Prof. Dr. Ruof  
Frau Dr. Ebel  
Herr Kofler

**Angemeldeter Teilnehmer der Firma medac Pharma GmbH:**

Herr Dr. Johannes

**Angemeldeter Teilnehmer für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Schneeweiss

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

Herr Dr. Dintsios  
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.10 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich begrüße alle Anwesenden ganz herzlich. Ich erlaube mir, mich vorzustellen – jedenfalls allen, die mich hier im Raum noch nicht erlebt haben –: Mein Name ist Dr. Johannes Vöcking. Sie werden vielleicht Herrn Hecken vermissen; er ist nicht im Raum, er ist in Urlaub. Ich vertrete ihn. Zu Ihrer Information: Ich bin der sogenannte benannte Vertreter, also insofern vorgesehen als der eigentliche Vertreter von Herrn Hecken im Unterausschuss Arzneimittel. Ich vertrete ansonsten als sogenannter Unabhängiger Herr Deisler; es gibt hier eine Art Quervertretung, die so bestimmt ist.

Ich begrüße ganz herzlich zur Anhörung zum Thema Pertuzumab, zur Behandlung von HER2-positivem metastasiertem oder lokal rezidivierendem inoperablen Brustkrebs. Für diejenigen, die neu im Raum sind, mache ich folgende Bemerkung: Wir führen ein Wortprotokoll. Für diejenigen, die fast permanent hier anwesend sind wie Herr Professor Wörmann oder Herr Professor Ludwig, ist es schon selbstverständlich. Meine Bitte wäre jedenfalls, vor den Wortbeiträgen den Namen und die vertretene Institution zu nennen. Das Wortprotokoll wird Ihnen auch später zur Verfügung gestellt. Eine weitere Bitte wäre, wenn Sie gleich vortragen, nicht die Stellungnahmen, auf die ich gleich zu sprechen komme, zu zitieren, jedenfalls nicht seitenweise und, wenn es geht, auch nicht auszugsweise, sondern sich im Grunde auf die wesentlichen Punkte zu konzentrieren.

Ich stelle zunächst einmal fest, wer anwesend ist. Ich gehe nach der mir vorliegenden Liste vor und fange mit den Vertretern der Firma Roche Pharma AG an: Herr Dr. Knoerzer, Herr Professor Ruof, Frau Dr. Ebel und Herr Kofler. Dann Herr Dr. Johannes von medac Pharma; Herrn Professor Ludwig und Herrn Professor Wörmann habe ich schon gesehen, Herrn Professor Schneeweiss sehe ich auch; dann Herr Dr. Dintsios und Herr Dr. Rasch vom vfa.

Wir können dann zu den Stellungnahmen kommen. Erlauben Sie mir, dass ich darauf hinweise, wer schriftlich Stellung genommen hat. Das war natürlich die Firma Roche Pharma AG, dann die AkdÄ, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie und der vfa.

Punkte, die insbesondere in schriftlichen Stellungnahmen angesprochen worden sind, sind zum Beispiel die Frage der Aufteilung der Studienpopulation, die Aufteilung zwischen Patienten mit viszeralen und nicht viszeralen Metastasen. Ich weise gleich auf die Position von Roche auf der einen Seite und sicherlich AkdÄ bzw. Professor Ludwig auf der anderen Seite hin. Ich gehe davon aus, dass Sie das Thema gleich ansprechen werden. Es geht dann um Fragen der medizinischen Betrachtung dieser Teilpopulationen, die Beurteilung der Subgruppenergebnisse, die Frage, ob der Umfang der Daten für Beurteilungen etc. reicht. Dann wird es vielleicht um das Thema der Beurteilung von Nebenwirkungen gehen; das ist im Grunde genommen auch Thema der nachgereichten Stellungnahmen, die in die Betrachtung einbezogen werden. Dann geht es um Fragen der Aussagesicherheit etc. Insgesamt geht es auch um das Thema der zweckmäßigen Vergleichstherapie, dann um Fragen der Endpunkte „Progressionsfreies Überleben“, „Objektive Ansprechrates“, „Lebensqualität“ etc. pp. Ich glaube, das sind so die Schwerpunkte. Es ist Ihnen aber unbenommen, auch andere Themen und Punkte anzusprechen.

Meine Anregung wäre nur – so ist es üblich –, mit einem Grundsatzstatement zu beginnen, bevor Sie dann, wenn Sie wollen, in verschiedene Themen hineingehen. Wenn Sie wollen, ergreifen Sie das Wort.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Einen schönen guten Morgen! Vielen Dank, dass wir in dieser Sommerzeit gewissermaßen ein hochinnovatives Produkt aus unserem Hause vorstellen können: Pertuzumab bei Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs. Mit mir sind, wie schon kurz vorgestellt, Herr Knoerzer, der die Statistik vertritt, Frau Dr. Ebel, die die Abteilung Medizin im Bereich Brustkrebs leitet, und Herr Kofler, der für das Dossier im Wesentlichen zuständig ist, hier. Ich selbst bin für die Abteilung Market Access bei Roche zuständig. Wir würden gerne Ihren Vorschlag, Herr Vöcking, aufnehmen und ein kurzes Eingangsstatement machen. Das würde Frau Dr. Ebel vorstellen. Im Anschluss hätten wir vier Fragen, mit denen wir gerne die Diskussion eröffnen würden, mit Ihrem Einverständnis.

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Einen schönen guten Morgen! Ich möchte ganz kurz die Eckpunkte der Studie darstellen und so in das Thema einführen. Das metastasierte Mammakarzinom ist eine nicht heilbare Erkrankung. Patientinnen, die an einem HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom erkrankt sind, haben nach etwa einem Jahr einen Progress, und nach zwei bis drei Jahren ist die Hälfte der Patientinnen verstorben.

Als Standardtherapie in dieser Situation gilt der Einsatz von Herceptin® und Taxan. In unserem Fall wurden Herceptin® und Docetaxel eingesetzt, und dazu kam Pertuzumab. Pertuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der wie Herceptin® an den HER2-Rezeptor bindet und so das Tumorstadium hemmt.

Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben. Das progressionsfreie Überleben wurde von 12,4 auf 18,5 Monate verlängert, eine Verlängerung um ein halbes Jahr. Dieser zulassungsrelevante Endpunkt war so mit den Behörden als primärer Studienendpunkt abgestimmt. Fast alle Patientinnen – 96 Prozent – hatten ein Ansprechen auf die Therapie oder eine Stabilisierung der Erkrankung.

Aus unserer Sicht sind progressionsfreies Überleben und Ansprechen auf die Therapie relevante Endpunkte, da die moderne onkologische Therapie zum Ziel hat, Symptome zu vermeiden, die mit dem Fortschreiten der Tumorerkrankung einhergehen. Das Gesamtüberleben – das war für uns überraschend – war nach der Analyse von 267 Ereignissen signifikant verlängert. Das Ergebnis war so eindeutig und positiv, dass von den Behörden gefordert wurde, zu diesem Zeitpunkt die Analyse für final zu erklären und ein Cross-over für die verbliebenen Patientinnen zu ermöglichen. Nach unserer Kalkulation liegt die Verlängerung des Gesamtüberlebens bei mindestens 8 Monaten bis zu maximal 19 Monaten. Die Daten sind hochrangig publiziert – *New England Journal of Medicine* und *Lancet Oncology* – und auf internationalen Kongressen vorgestellt. Wir sind der Meinung, dass mit dieser Studie, die ein derart eindeutiges Ergebnis gezeigt hat, die doppelblind, randomisiert und placebokontrolliert durchgeführt wurde, eine hohe Evidenzkategorie erreicht wurde.

Das wurde bei Erhalt der Lebensqualität und einer verlängerten Zeit bis zum Fortschreiten brustkrebsspezifischer Symptome erreicht. Die Rate an Nebenwirkungen – Grad III und höher – war zwischen beiden Therapiearmen vergleichbar. Das war auch der Fall in der zu Recht nachgeforderten zeitadjustierten Analyse. Pertuzumab hat ein spezifisches Nebenwirkungsprofil, und in der Hand eines Fachmanns oder einer Fachfrau halten wir dies für unbedenklich, da die Nebenwirkungen eindeutig identifiziert werden konnten, therapierbar waren und reversibel sind.

Wir sind der Meinung, dass Pertuzumab den Ansprüchen der erkrankten Patientinnen eindeutig genügt und eine hohe Evidenzkategorie erfüllt. Wir sind nicht der Meinung, dass hier weitere Subgruppen identifiziert werden müssen, weil es sich beim HER2-positiven metastasierten Mammakarzinom

in der ersten Therapielinie mit Indikation zur Chemotherapie schon um eine Subgruppe der Patientenpopulation handelt, die klar charakterisiert wird.

Um die weiteren Diskussionspunkte aufzumachen, möchte ich nun an Herrn Ruof übergeben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, Herr Ruof, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vier Fragen, die ganz in die von Ihnen angedeutete Richtung gehen, Herr Vöcking, haben uns in Vorbereitung auf diese Anhörung beschäftigt.

Die erste Frage beschäftigt sich mit der Definition der Mortalität. Gemäß Verfahrensordnung ist ja ein erheblicher Zusatznutzen erreicht, wenn sich eine erhebliche Verlängerung der Lebenszeit zeigt. Diesbezüglich waren ja schon mehrfach Diskussionen in dieser Runde geführt worden. Wir haben hier die Zeit abgeschätzt, zum einen im Sinne der Hazard Ratio, die publiziert ist, und zum anderen im Sinne des medianen Überlebens; es ist ja Herrn Hecken immer sehr wichtig, hierzu eine Angabe in Form von Monaten zu erhalten. Da haben wir bei diesen schwerkranken Patientinnen – aus der Eribulin-Anhörung wissen wir ja, dass die erreichbaren Therapieeffekte und Überlebenszeiten bei metastasierten Brustkrebserkrankungen sehr gering sind – 8 bis 19 Monate erreicht. Das halten wir für erheblich. Das IQWiG hat diesem zugestimmt. Hier würde uns die Meinung bzw. die Position des G-BA interessieren.

Die zweite Frage bezieht sich auf die Nebenwirkungen. Das IQWiG hat hier bemängelt, dass wir die Nebenwirkungen nicht subgruppenspezifisch unterteilt dargestellt haben und auch keine zeitadjustierte Analyse geliefert haben. Das haben wir mit unserer Stellungnahme nachgeliefert. Hier ist unsere Frage, ob damit die Herabstufung der Evidenz auf einen Anhaltspunkt hinfällig ist.

Die dritte Frage bezieht sich auf die Subgruppenbildung; das hat Frau Ebel eben schon erwähnt. Die HER2-positiven Patientinnen stellen etwa 20 Prozent der Patientinnen mit metastasiertem Brustkrebs; nur 20 Prozent der Patientinnen exprimieren dieses Gen. CLEOPATRA war spezifisch für diese biologisch eng umschriebene Subgruppe entwickelt. Hier ist unsere Frage, ob der G-BA Zweifel hat, dass für die Gesamtheit der Population ein Zusatznutzen nachgewiesen ist.

Die letzte Frage bezieht sich auf die Morbidität. Das IQWiG schreibt, dass hierzu keine Daten vorgelegt wurden. Dem möchten wir eindeutig und deutlich widersprechen. Wir haben Daten für PFS und die Ansprechrate vorgelegt. Das sind relevante Morbiditätsdaten. Wir möchten außerdem auf das Paper von Swain in *Lancet Oncology* verweisen, wo die Therapiewechsler nach PFS, also nach Krankheitsprogression, dargestellt wurden: 77 Prozent der Patientinnen, die einen Abbruch der Studienmedikation hatten, haben dann im Anschluss auf eine weitere brustkrebspezifische Therapie gewechselt. Die einzelnen Medikamente sind in der Tabelle 2 des Swain-Papers dargestellt. Das halten wir für patientenrelevant und sehen einen patientenrelevanten Nutzen im Bereich der Morbidität. Auch hier würde uns die Position des G-BA interessieren.

Das wären unsere vier Punkte zur Diskussion.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank für die Fragen, die Sie gestellt haben. Ich muss Sie allerdings an dieser Stelle enttäuschen. Das hier ist eine Anhörung. Sie werden heute keine Antworten vom Unterausschuss bzw. vom G-BA bekommen. Wir sind heute vielmehr dazu da, Dinge zu hören und später Themen zu erörtern. Wir werden natürlich mit den schriftlichen Stellungnahmen nachfolgend auch die Anhörung auswerten. Sie werden dann sicherlich Antworten finden, aber nicht heute. Da muss ich Sie leider enttäuschen.

Wir können, wenn es gewünscht wird, auf Nachfrage über Dinge diskutieren, aber die Fragen werden nicht exakt beantwortet werden können. Ich schließe aber nicht aus, dass gerade über Themen, die Sie genannt haben – zum Beispiel, wie man mit Nebenwirkungen umgeht, oder zu Subgruppenbildungen –, in diesem Kreis noch einmal diskutiert werden wird. – Bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank für diesen Hinweis, Herr Vöcking. Es ist ganz klar, dass wir keine Antworten erwarten können, wie Sie es nennen, aber wir bemühen uns in der Dossievorbereitung, die Inhalte so aufzubereiten, dass sie Ihrer Entscheidungsfindung dienlich sind. In diesem Sinne ist es für uns für dieses Dossier und auch für künftige Dossiers wichtig, dass wir die Daten entsprechend vorbereiten können. Nehmen wir zum Beispiel „post-progression therapy change“; das ist natürlich ein wichtiger Marker, den wir vorzubereiten versucht haben. In diesem Sinne auch die Frage: Ist eine Lebenszeitverlängerung um 8 bis 19 Monate für Sie der relevante Parameter, an dem Sie es festmachen können?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich nehme im Grunde erst einmal Ihre Ausführungen zur Kenntnis. Wie das bewertet werden wird, darüber wird in der darauffolgenden Sitzung entschieden. Sie werden dazu heute keine Antwort bekommen. Wichtig ist insofern, dass Sie Themen benennen. Wir nutzen die Gelegenheit heute natürlich auch, um Dinge noch einmal nachzufragen.

Mich treibt zum Beispiel das Thema Nebenwirkungen um. Ich würde gerne das IQWiG bitten, noch einmal zu konkretisieren, wie man mit dem Thema umgegangen ist. Ich habe meinen Unterlagen entnommen, dass sich hier aufgrund der erweiterten Stellungnahme, die Sie abgegeben haben, neue Aspekte ergeben. Da habe ich folgende Frage an Frau Dr. Ebel: Ich habe es so gesehen, dass es nach den neuen Daten, die Sie genannt haben, bei den Nebenwirkungen keine Differenzierung bei den Subgruppen gibt, die ich eben genannt habe – unabhängig von der Frage, ob die Subgruppenbildung zulässig ist oder nicht.

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Zunächst einmal zur Auswertung der spezifischen Subgruppen. Es ist nach den Nebenwirkungen in der Gruppe der viszeral Metastasierten und in der der nicht viszeral Metastasierten geschaut worden, auch nach der Zeit adjustiert. Man hat gesehen, dass das Nebenwirkungsprofil, das man aus der Gesamtpopulation kennt, sich bei den viszeral metastasierten Patientinnen wiederfindet, hier auch keine neuen Sicherheitssignale neben den bekannten aufgetreten sind, die Rate nicht höher ist; bei den nicht viszeral Metastasierten waren dadurch, dass die Gruppe insgesamt kleiner ist, sogar noch weniger Nebenwirkungen zu sehen. Das führen wir aber nicht darauf zurück, dass bei diesen Patientinnen keinen Nebenwirkungen auftreten, sondern darauf, dass die Gruppe zu klein ist, um wirklich die Nebenwirkungen spezifisch so abzubilden. Es war also eine Differenz zwischen viszeral und nicht viszeral, aber die viszerale Gruppe spiegelt das wider, was wir aus der Gesamtpopulation kennen, weil sie auch die größte Gruppe der Gesamtpopulation darstellt. – Ist das verständlich?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke. – Gibt es zu dem Zeitpunkt Fragen dazu? – Frau Wieseler.

**Frau Wieseler:** Direkt zur Auswertung der Nebenwirkungen: Zum einen vermisste ich bei dem Vergleich der Subgruppen Interaktionstests. Vielleicht könnten Sie noch einmal begründen, warum Sie das nicht in dieser Art und Weise, also mit Interaktionstests, untersucht haben.

Das zweite Thema ist die Art der Zeitadjustierung, die Sie durchgeführt haben. Sie haben diese Ereignisse pro Patientenjahr vorgelegt. Da wäre meine Frage, warum Sie keine Time-to-Event-Analysen

gemacht haben, weil die Anzahl der Ereignisse pro Patientenjahr oder die Anzahl der Patienten mit Ereignis pro Expositionszeit ja eigentlich nur für sehr geringe Raten aussagekräftig ist und Sie durchaus auch höhere Raten an Ereignissen in Ihrer Studie beobachten.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Wir haben versucht darzulegen, auch in der Stellungnahme, dass es für die Art und Weise, wie man Zeit adjustiert, viele Vorschläge, aber keine abschließenden Verfahren gibt. Wir haben „100 Patientenjahre“ deshalb gewählt, weil das, wenn wir es überhaupt mit den Behörden besprechen, eingängiger Standard ist. Wir haben in der Stellungnahme auch gesagt, dass wir uns darüber sicherlich methodisch einmal austauschen müssten.

Lange Rede, kurzer Sinn: Es gibt viele Verfahren. Man kann trefflich darüber streiten, welches gut und welches besser ist. Alle haben ihre Vorteile und Nachteile. Ich sage es mal so: „100 Patientenjahre“ beschreiben es aus meiner Sicht gut, wenn die Event-Rates relativ niedrig sind. Weil das grosso modo oft passiert ist, haben wir die gewählt. Das war der eine Punkt.

Interaktionstests haben wir nicht gemacht, um die Rate der Fehler 1. Art nicht noch mehr aufzublähen. Wir haben da ja, wie Sie wissen, vermutlich eine etwas andere Sicht auf die Multiplizität als Sie.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Dr. Knoerzer. – Ich hätte noch zwei Fragen dazu, und zwar zu den Themen, die wir gerade angesprochen haben, einmal zum Thema Nebenwirkungen und dann auch noch einmal zur Aufteilung in diese beiden Subpopulationen. Ich richte meine Fragen an Professor Ludwig von der AkdÄ. Ich habe den Unterlagen entnommen, dass Sie, glaube ich, das etwas differenzierter sehen.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zu dem Thema Nebenwirkungen haben wir uns ja in unserer Stellungnahme nur kurz geäußert. Ich glaube, dass es auch aus klinischer Sicht durchaus Sinn macht, sich die Nebenwirkungen in den verschiedenen Untergruppen, wie es auch das IQWiG gefordert hat, gezielt anzuschauen. Wir wissen heute – da weiche ich von der Stellungnahme von den Vertretern von Roche ab –, dass in einer Situation, in der ein Gesamtüberlebensvorteil gezeigt wurde, für die Morbidität die Patient-reported Outcomes, über die wir hier wiederholt diskutiert haben, ganz entscheidend sind. Interessanterweise wurde das jetzt in den Stellungnahmen nicht angesprochen. Wir halten auch die Analysen hierzu nicht für aussagekräftig und denken, dass die Nebenwirkungen durchaus in diesen Parameter einbezogen werden sollten. Da macht es auch aus klinischer Sicht schon Sinn, Patienten mit viszeraler Metastasierung von Patienten mit Haut-, Knochen- oder anderen nicht viszeralen Metastasen zu unterscheiden. Von daher denke ich, dass diese Subgruppenanalyse durchaus Sinn gemacht hätte.

Die zweite Frage, Herr Vöcking, die Sie an mich gerichtet haben, habe ich jetzt leider nicht mehr genau im Kopf.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Beide Fragen hingen miteinander zusammen. Das waren die Nebenwirkungen und dann die Betrachtung dieser Subpopulationen.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Gut. – Das halte ich für sinnvoll. Wir haben ja auch geschrieben, dass wir uns diese Subgruppenanalysen gewünscht hätten, weil sie aus klinischer Sicht von Bedeutung sind. Ich glaube nicht – da muss ich deutlich widersprechen –, dass PFS ein validierter Surrogatparameter beim Brustkrebs ist – bei manchen anderen soliden Tumoren ist dies anders –, und glaube noch weniger – das ist weder in der Guidance der FDA noch in der Guidance der EMA verankert –, dass das Post-Progression-Verhalten, wenn man es nicht an nutzenrelevanten Parametern wie zum

Beispiel den PROs festmacht, per se ein wichtiger Punkt ist, um einen Vorteil einer Substanz hinsichtlich Morbidität zu belegen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Ludwig. – Wie zu erwarten hat sich jetzt Professor Schneeweiss gemeldet. Sie haben das Wort.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO):** Vielen Dank, Herr Vöcking. – Ich vertrete hier die AGO und hier insbesondere die AGO-Kommission „Mamma“. Die AGO-Kommission „Mamma“ besteht aus 35 Experten, die seit mehr als zwölf Jahren jedes Jahr die Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie des Mammakarzinoms aktuell überarbeiten. Diese Empfehlungen verstauben nicht in irgendwelchen Aktenordnern, sondern werden in Deutschland gelebt. Die AGO versteht sich als Expertengremium von an der Front arbeitenden Onkologen. Das sind alles Leute, die jeden Tag diese metastasierten Patientinnen behandeln und die diesen Schrecken mitbekommen, wenn die Patienten ihnen eben doch im Schnitt nach zwei bis drei Jahren unter den Händen wegsterben. Die AGO schaut sich die Studien sehr genau an. Wenn es subgruppenspezifische Unterschiede gibt, die für den klinischen Alltag relevant sind, dann werden die in den Empfehlungen genannt; Sie können sich die Empfehlungen anschauen. Für Pertuzumab haben wir das nicht gemacht, und zwar deswegen, weil wir diese subgruppenspezifischen Unterscheidungen nicht als relevant ansehen.

Erstens. Einen so großen Effekt einer Überlebensverlängerung um 8 bis 19 Monate haben wir beim metastasierten Mammakarzinom in den letzten Jahren ein einziges Mal gesehen, und zwar bei Herceptin®; sonst sterben die Patienten trotz aller Neuerungen immer noch im Schnitt nach zwei bis drei Jahren. Nur Herceptin® – und jetzt hoffentlich auch Pertuzumab – hat dazu geführt, dass wir das Leben dieser Patienten bei einer sehr guten Lebensqualität wirklich deutlich verlängern können.

Zweitens. Sie dürfen niemals – das muss ich an das IQWiG adressieren; da verstehe ich Ihre Argumentationsschiene nicht – auf der einen Seite sehr formalistisch argumentieren und auf der anderen Seite eine explorative, retrospektive Subgruppenanalyse bei 178 Patientinnen, die in keinster Weise gepowert war, heranziehen, um den Gesamteffekt infrage zu stellen. Das ist in meinen Augen, in den Augen der AGO nicht korrekt.

Drittens. Wenn Sie subgruppenspezifische Analysen bezüglich Nebenwirkungen fahren wollen, dann ist klipp und klar, in welcher Gruppe Sie mehr Nebenwirkungen bekommen werden: in den schlechten, in den mit Patienten mit aggressiven Erkrankungen, das heißt in den viszeralen. Und genau in dieser Gruppe stellt das IQWiG den erheblichen Zusatznutzen von Pertuzumab nicht infrage. Das, meine Damen und Herren, entspricht genau unserem klinischen Alltag. Das sind Patienten, denen geht es richtig schlecht. Die anderen Patienten mit den nicht viszeralen Erkrankungen, die sowieso einen besseren Allgemeinzustand haben, profitieren in der gleichen Weise. Gerade da sehen wir in keiner Weise vermehrt Nebenwirkungen durch Pertuzumab.

Also, ich kann nur appellieren, und zwar im Namen der AGO, dass Sie den Nutzen von Pertuzumab nicht herabreden. Das ist ein tolles Medikament. Wir haben für unsere Patienten – das sind viele in Deutschland; bei 72.000 Neuerkrankungen und circa 20.000 metastasierten sind das jedes Jahr circa 4.000 Patienten – jetzt etwas Neues. Glauben Sie, ich an der Front weiß, was es bedeutet, wenn ich den Patienten sagen kann: Ja, wir können Ihr Leben vielleicht so lange verlängern, dass Sie noch mehr erleben, vielleicht die Einschulung Ihrer Kinder oder die Hochzeit Ihres Kindes.

Ich sage es noch einmal – ich rede hier für die AGO, speziell für die AGO-Kommission „Mamma“ –: Wir sind der Meinung, dass Pertuzumab einen erheblichen Zusatznutzen bringt, und zwar in allen in der Studie behandelten Patientengruppen, sowohl bei den viszeral metastasierten als auch bei den



nicht viszeral metastasierten als auch bei den nicht mehr kurativ behandelbaren Patienten mit lokoregionärem Rezidiv. – Vielen Dank.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Professor Schneeweiss, herzlichen Dank für den engagierten Vortrag. Trotzdem erlaube ich mir einen Hinweis: Hier will niemand einen Zusatznutzen herabreden, sondern es geht um die objektive Würdigung von Daten und Fakten, die da sind. Aber ich schreibe es einfach Ihrem Engagement zu, wenn Sie sich, ich sage mal, zu einer solchen Äußerung hinreißen lassen.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO):** Darf ich ganz kurz darauf antworten, Herr Vöcking?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO):** Wir arbeiten jetzt seit circa zwölf Jahren jedes Jahr die Leitlinien auf. Wir haben immer gesagt: Wir brauchen Therapien mit einem besseren Überleben und guter Lebensqualität. PFS reicht uns einfach nicht. Jetzt haben wir so etwas, und wir in der AGO finden es jetzt einfach traurig, dass dieser Nutzen in unseren Augen nicht ausreichend gewürdigt wird, auch von den Entscheidungsträgern nicht. Nur darum ging es mir.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Also, ich will da jetzt nicht weiter nachhaken. Ich kann nur sagen: Wir sind bemüht, sehr objektiv vorzugehen. Wenn Sie sich meine ersten Fragen noch einmal vor Augen führen, erkennen Sie, dass ich bewusst versucht habe, die Relation deutlich zu machen. Auch deswegen habe ich zum Beispiel Frau Dr. Ebel gefragt, wie die Kombination oder Relation zwischen diesen beiden Subgruppen und den Nebenwirkungen ist, und nach der nachgereichten Stellungnahme usw. gefragt. Für mich taucht diese Frage auf. Ob damit eine Antwort gegeben ist, ist wiederum etwas anderes. Das bleibt eine Bewertung des Ausschusses. Wir werden darüber diskutieren. Das sind im Grunde auch Indizien. Sie sehen: Wir haben jetzt gerade sehr unterschiedliche Positionen, verschiedene Dinge erlebt. Damit wird sich der Ausschuss beschäftigen. Sie können nicht erwarten, dass wir jetzt ad hoc eine Antwort darauf geben. Wir geben nur das Versprechen, dass wir uns intensiv mit den Dingen beschäftigen werden. Das geht nicht mit einem Wimperschlag, sondern man wird intensiv darüber diskutieren. Deswegen bitte ich um Nachsicht, wenn ich sage, dass Sie nicht sofort eine Antwort bekommen. Wir werden uns erst damit beschäftigen.

Ich hatte jetzt zu diesen Themen verschiedene Nachfragen gesehen. Herr Professor Ludwig hat sich ganz spontan gemeldet. Ich bitte um Verständnis, wenn ich diese Wortmeldung jetzt vorziehe, wenn Sie, Herr Professor, sich jetzt sofort dazu äußern wollen. Dann gehen wir der Reihenfolge nach weiter vor. – Herr Professor Ludwig.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Herr Schneeweiss, auch wenn man nicht der AGO angehört, ist man als internistischer Onkologe nach über 20 Jahren mit der Betreuung von Patienten mit metastasiertem Brustkrebs durchaus vertraut. Ich muss ein paar Anmerkungen dazu machen.

Niemand – das haben Sie ja auch betont, Herr Vöcking – stellt in Abrede, dass das eine wichtige Substanz ist. Ein erheblicher Zusatznutzen wurde auch in unserer Stellungnahme ganz klar deklariert, allerdings haben wir auch auf die Schwächen der jetzigen Situation und der jetzigen Erkenntnisse hingewiesen, und das vermisste ich ein bisschen, Herr Schneeweiss, in Ihrer Argumentation. Wir haben – natürlich wie immer in Phase-III-Studien vor der Zulassung – hier ein selektiertes Patientenkollektiv. Sie sprechen von schwerkranken Patienten. Alle hatten ECOG 0 oder ECOG 1. 20 Prozent der metastasierten Brustkrebspatienten haben ECOG 2 oder darüber. Diese Patienten sind hier nicht eingeschlossen. Weil Leberinsuffizienz ein Ausschlusskriterium war, haben wir mit Sicherheit keine Pati-

enten, die eine fortgeschrittene, hepatische Metastasierung hatten, eine Situation, die in der Regel innerhalb eines überschaubaren Zeitraums zum Tode führt. Das heißt, Sie haben in gewisser Weise wieder eine Idealpopulation, und Sie haben viele Patienten, die neoadjuvant nicht so behandelt wurden, wie es heute den Leitlinien entspricht. Wie diese Patienten sich auf die Kombination plus Taxan verhalten würden, wissen wir derzeit nicht. Ich glaube, darauf hinzuweisen gehört zur wissenschaftlichen Fairness. Deswegen haben wir es in unserer Stellungnahme auch sehr ausführlich getan.

Wenn wir darauf hinweisen, dass man sich Subgruppen hinsichtlich Nebenwirkungen anschauen sollte, dann hat das nichts damit zu tun, dass man den Zusatznutzen von Pertuzumab in irgendeiner Form geringschätzt, sondern das hat einfach damit zu tun, dass sich in Subgruppen Nebenwirkungen natürlich durchaus unterschiedlich manifestieren. Vom IQWiG ist darauf hingewiesen worden, dass auch die Effektstärken dadurch verändert werden. Wenn Sie keinen validen Parameter prospektiv-konfirmatorisch wie zum Beispiel die PROs gemessen haben, haben Sie natürlich das Problem, dass sich das da noch addieren könnte. Das sind Parameter für Patientinnen, die mit oder ohne Pertuzumab eine begrenzte Lebenserwartung haben. Wir reden ja nicht über eine kurative Behandlung, sondern wir reden über eine palliative Behandlung mit einer deutlichen Verbesserung des Überlebens. Bei diesem selektierten Patientenkollektiv müssen wir schon ins Detail gehen. Das bedeutet nicht, dass man die Substanz nicht wertschätzt, sondern das bedeutet einfach, dass man sich solche Studien wissenschaftlich genau ansieht. Deswegen haben wir auch gerade noch einmal darauf hingewiesen, dass dieses Kollektiv nicht mehr ein Kollektiv widerspiegelt, das im Jahr 2013 vorbehandelt ist mit Trastuzumab, vorbehandelt ist mit Chemotherapie.

Ein abschließendes Wort – das sollte man auch klar sagen –: Es gibt heute eine Vielzahl von Beobachtungsstudien, die sich Patienten angeschaut haben, die halt nicht in einer Phase-III-Studie behandelt wurden, sondern im klinischen Alltag. Dort sieht man, dass in der metastasierten Situation sowohl der Hormonrezeptorstatus als auch die HER2-Positivität eher ein günstiger Parameter sind. Warum? Weil wir heute Therapiemöglichkeiten für diese Patienten haben. Deswegen: Das, was zur Prognose von HER2 gesagt wird, gilt für die primäre Situation. In der metastasierten Situation verhalten sich diese Patienten besser, weil wir, Gott sei Dank, inzwischen wirksame Wirkstoffe haben. Das sollte man auch berücksichtigen. Das mediane Überleben von Patienten in diesen Beobachtungsstudien – nicht in idealisierten Kollektiven, sondern diejenigen, die dem klinischen Alltag entsprechen – liegt bei 20 Monaten und darüber. Das sind jetzt Kollektive, die natürlich verschiedene ECOGs widerspiegeln.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Ludwig. – Professor Schneeweiss, meine Bitte wäre: Wir sollten jetzt nicht die Wogen noch weiter hochschlagen lassen. Ich bin fast geneigt, nun Herrn Professor Wörmann, der sozusagen auch Frontsoldat ist und fast vermittelnd in der Mitte sitzt, das Wort zu geben, aber er hat sich nicht gemeldet.

(Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das in der normalen Reihenfolge!)

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO):** Ich antworte wirklich kurz und werde die Wogen glätten. – Herr Ludwig, ich bin ja ganz bei Ihnen. Ich wollte nur einige Dinge anmerken.

Zum Ersten. Für diejenigen, die es nicht wissen: Ich bin internistischer Onkologe. Ich leite im NCT in Heidelberg, unserem Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen, die gynäkologische Onkologie. Mir ist durchaus bewusst, Herr Ludwig, dass nicht nur gynäkologische Onkologen, sondern auch Internisten das Mammakarzinom in Deutschland behandeln und das sehr gut machen. Es ist mir ganz wichtig, darauf hinzuweisen, weil ich aus diesem Bereich komme.

Aber gerade dann, wenn Patienten eine metastasierte Erkrankung und noch einen guten Allgemeinzustand haben, wie es in der Regel der Fall ist, wenn die Patienten mit einer Metastasierung erneut diagnostiziert werden, ist es wichtig – ich glaube, Herr Ludwig, da stimmen Sie mir zu –, dass wir die beste Therapie einsetzen, die wir kennen, um den Moment, in dem sich der Allgemeinzustand verschlechtert und unsere Therapieoptionen eingeschränkt sind, zu vermeiden. Also, wir müssen gerade am Anfang mit dem Besten rein, was wir haben.

Zu dem Punkt, dass heute Patienten anders behandelt worden sind als zu Zeiten, als die Studie rekrutierte: Das ist bedingt richtig, aber in der Studie wurde auch geschaut, ob der Therapieeffekt von Pertuzumab abhängig ist von der neoadjuvanten oder adjuvanten Vorbehandlung mit Chemotherapie oder Trastuzumab. Dies war definitiv nicht der Fall. Im klinischen Alltag stimmt es schon, dass sich bei ungefähr 10 Prozent der Patienten der HER2-Status von der Primärsituation zur Metastasierung ändert, aber es sind erst einmal nur 10 Prozent. Und bei den anderen Anti-HER2-Therapien, die zugelassen sind, also bei Trastuzumab, Herceptin® und Lapatinib/Tyverb®, gab es auch Subgruppenanalysen, nicht viszeral vs. viszeral, und da gab es keinen Unterschied im Effekt. Das sehe ich als grundsollide an; da haben Wissenschaftler genau hingeschaut. Insofern sehe ich es in diesem Fall eher als Zufall an, dass diese Subgruppenanalyse jetzt so ausgefallen ist. Aufgrund des multiplen Testens und der geringen Fallzahl sehe ich es als hypothesengenerierend und nicht als konfirmatorisch oder als Grund, hier bei der Nutzung von Pertuzumab zu unterscheiden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Schneeweiss. Genau das sind die Aspekte, die den Ausschuss beschäftigen werden. Deswegen gibt es kein schnelles Votum, sondern ein sorgfältiges Abwägen der verschiedenen Positionen, die wir mitbekommen haben. – Professor Ruof, jetzt bitte ich um Nachsicht, dass ich Sie erst einmal hintenanstelle in der Rednerliste, weil Fragen und Erklärungsbedarf von anderen Stellen da war. Ich fange mit Frau Wieseler an.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde gerne zwei Punkte adressieren. Zuerst noch eine konkrete Nachfrage an Herrn Knoerzer zu der zeitadjustierten Auswertung der unerwünschten Ereignisse. Sie haben ja auch noch einmal darauf hingewiesen, dass diese Inzidenzdichten, die Sie berechnet haben, primär für kleinere Raten aussagekräftig sind. Da ist jetzt meine konkrete Frage: Halten Sie diese Analyse für die teilweise doch sehr hohen Raten, die Sie in der Studie beobachten, für aussagekräftig?

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Die kurze Antwort ist Ja. Denn hätten wir eine gegengleiche Analyse gewählt, hätten Sie bei den jeweils anderen Raten fragen können, ob wir das richtige Verfahren gewählt haben.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich hätte jetzt nicht die gegengleiche Analyse für relevanter gehalten, sondern die Time-to-Event-Analyse für diese höheren Raten.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Also, ich will es jetzt auch nicht beliebig vertiefen. Ich wiederhole, was ich gerade schon einmal gesagt habe: An dieser Stelle kann man über viele Methoden, wie man eventuell adjustieren will, reden. Aus meiner Sicht gibt es bis dato kein Verfahren, also quasi keinen Königsweg, um aus allem rauszukommen. Deswegen wurde der Vorschlag gemacht, darüber zu reden. Natürlich kann man eine Time-to-Event-Analyse machen, aber alles hat sein Pro und Kontra. Gerade wenn man speziell bei ganz wenigen Events eine Time-to-Event-Analyse macht, wird auch wieder jeder sagen – ich formuliere das jetzt umgangssprachlich –: Mein Gott, ist das wackelig.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Wieseler, noch eine Nachfrage? Die Antwort ist ansonsten, wie sie ist.

**Frau Dr. Wieseler:** Genau. – Ich würde dann gern meinen zweiten Punkt an Herrn Schneeweiss adressieren. Es geht um die Frage, ob die Auswertung viszeral/nicht viszeral sinnvoll ist. Sie haben ja eben selbst darauf hingewiesen, dass das eigentlich eine Standardauswertung ist, die in diesen Populationen gemacht wird. Sie haben beschrieben, dass in anderen Studien mit anderen Wirkstoffen diese Subgruppen auch genau so untersucht wurden. Diese Auswertung war auch präspezifiziert, weil Sie sie als retrospektive Auswertung beschrieben habe. Also, die Frage der Subgruppenanalyse viszeral/nicht viszeral war im Protokoll präspezifiziert, und wir haben hier in dieser Studie tatsächlich einen sehr, sehr starken Hinweis darauf, dass die Metastasierung ein Effektmodifikator ist. Der Interaktionstest ist ausgesprochen klein. Wir sehen auch dann, wenn wir uns den Schätzer in den Subgruppen angucken, im Grunde genommen eine Effekturnkehr. Das ist etwas, was ich nicht mehr als ein Zufallsergebnis bezeichnen würde.

Dass wir – das hat Herr Ludwig schon ausgeführt – in so einer Situation, in der wir gegebenenfalls unterschiedliche Effekte in den Subgruppen haben, natürlich auch wissen möchten, welche Nebenwirkungen diesem Nutzen gegenüberstehen, halte ich in der Tat für sinnvoll. Sie selbst haben ja auch darauf hingewiesen, dass die Patientinnen mit der schlechteren Prognose gegebenenfalls auch ein anderes Nebenwirkungsspektrum haben als die Patientinnen mit der nicht viszeralen Metastasierung. Insofern würde ich dabei bleiben, dass diese Forderung, auch in diesen Subgruppen das Nebenwirkungsspektrum zu beschreiben, ausgesprochen sinnvoll ist.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO):** Ich gebe Ihnen recht: Es war nicht retrospektiv, sondern prospektiv. Aber es war nicht gepowert auf ein niedriges oder, ich sage einmal, aussagekräftiges Signifikanzniveau. Sie müssen mir recht geben: Wir reden hier über 178 Patientinnen und über 14 vs. 19 Ereignisse. Jeder, der sich mit Statistik auskennt, weiß, dass das einen extrem hohen Unsicherheitsgrad hat. Das heißt, das ist hypothesengenerierend; da bin ich ganz bei Ihnen. Aber aufgrund einer Hypothese den Gesamteffekt zunächst einmal infrage zu stellen, das halte ich nicht für gerechtfertigt.

Ich bitte Sie auch, mich richtig zu zitieren. Ich habe gesagt: Es kann sein, dass die Nebenwirkungen zwischen Nicht-Viszeralen und Viszeralen unterschiedlich sind. Aber ich habe mehrfach darauf hingewiesen, dass wir wissen: Wenn es eine Gruppe gibt, die mehr Nebenwirkungen hat, dann ist es die der Viszeralen, wo das IQWiG den erheblichen Nutzen nicht in Zweifel stellt. Bei den Nicht-Viszeralen haben wir, wenn überhaupt ein unterschiedliches Nebenwirkungsprofil besteht, definitiv weniger Nebenwirkungen. Damit ist da nicht von einem erheblichen Schaden im Vergleich zum Nutzen von Pertuzumab auszugehen. Ihre Argumentation, dass Sie auf jeden Fall für die Nicht-Viszeralen eine separate Auswertung der Nebenwirkungen wollen, ist für mich nicht stichhaltig.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Knoerzer, wollen Sie ergänzen?

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich möchte eigentlich nur einen weiteren Punkt addieren. Wir haben extrem wenige Events in der Analyse. Natürlich haben wir versucht, darzustellen, dass auch wir uns das nicht einfach gemacht haben, als wir überlegten, wie wir damit umgehen. Die Frage, die sich eigentlich stellt – es schmerzt mich als Statistiker, wenn Sie so möchten – ist: Ist jetzt in dieser Situation die Statistik der Bereich, durch den diese Frage geklärt oder an den sie adressiert werden kann? Ich bin bei Herrn Schneeweiss, dass das allenfalls hypothesengenerierend ist. Warum bin ich dieser Ansicht? Stellen Sie sich vor, diese 33 Events, also dieser Unterschied beim Überleben, wären in einer geographischen Region aufgetreten, also Kaukasier, einmal in Europa und einmal in Nordamerika. Jetzt würde doch niemand behaupten, eine Patientin, die in Frankfurt in den Flieger steigt, veränderthalbfache ihr Sterberisiko, wenn sie in New York aussteigt. Wenn es also nicht die Zahlen sind, die so massiv sind, dass wir da sicher sind, dann muss es die biologische Rationale sein. Wir

bei Roche haben versucht, jeden Stein umzudrehen, um zu klären, ob an dieser biologischen Rationale etwas dran ist, ob wir da etwas finden. Wir tun es nicht. An dieser Stelle wäre es aus unserer Sicht maximal hypothesengenerierend.

Mein Punkt noch einmal in Kürze: Die gleichen Zahlen in einem anderen Setting hätte man sicherlich anders interpretiert, also muss es um das medizinische Gesamtumfeld gehen. Da sehen wir nicht, dass es einen Unterschied geben kann.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Sie wollen sich unmittelbar dazu äußern?

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Ich hätte gerne noch zwei Punkte genau zu diesem Punkt ergänzt. Frau Wieseler, Sie schreiben auf Seite 4 Ihres Berichtes, dass es „ein Beleg für eine Effektmodifikation“ ist. Da stellt sich für uns natürlich die Frage: Beleg ist die höchstmögliche Evidenzkategorie, die das IQWiG ausgeben kann. Ist wirklich bei einer Studie, die Sie insgesamt als Anhaltspunkt gewertet haben, und einem von vielen Interaktionstests, der hypothesengenerierend ist, der Terminus „Beleg“ für eine Effektmodifikation korrekt oder ist das nicht im Sinne der IQWiG-Evidenzkategorie des Methodenpapiers zu interpretieren? Das ist die eine Frage, die ich noch habe.

Dann noch zwei Punkte zu den Subgruppen, die einfach nachzureichen sind. Wir hatten ja für diese Studie bekanntermaßen zwei Datenschnitte. Datenschnitt eins ist im *New England Journal* publiziert, Endpunkt „Progressionsfreies Überleben“. Datenschnitt zwei, eine finale OS-Analyse, ist im *Lancet Oncology* publiziert. Zwischen diesen beiden Datenschnitten gab es einige wenige Ereignisse mehr in der nicht viszeralen Gruppe. Da ist die Hazard Ratio von 1 auf 1,4 angestiegen, den Wert, den Sie kennen, der im *Lancet* publiziert ist. Das zeigt, wie instabil das Maß ist. Die Hazard Ratio für die Gesamtpopulation ist gleich geblieben. Das heißt, das ist an dieser Stelle ein ganz instabiles Maß.

Der zweite Punkt, den wir in unserer Stellungnahme auch dargestellt haben, ist, dass das krankheitsfreie Intervall unterschiedlich zwischen den beiden Subgruppen ist. Da haben wir zum einen 42 Monate im Placebo-Arm bei den Nicht-Viszeralen und 28 Monate im Pertuzumab-Arm. Diejenigen, die ein kürzeres krankheitsfreies Intervall haben, haben natürlich eine aggressiver verlaufende Erkrankung – auch das ein Hinweis dafür, dass diese nicht viszeralen Ergebnisse so, wie Sie sie dargestellt haben, nicht final interpretierbar sind. Aus unserer Sicht, um das noch einmal zu spezifizieren, kann man also nicht sagen, dass die keinen Zusatznutzen haben. Man kann höchstens sagen, dass diese Gruppe einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen hat. Man kann aber den Gesamtzusatznutzen vor dem Hintergrund der Gesamtgruppe so aus unserer Sicht nicht infrage stellen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für den Hinweis. Ich will nur meine Bemerkung von ganz am Anfang in Erinnerung rufen. Ich habe auf diese Nachbetrachtung von Ihnen hingewiesen und habe im Grunde ganz bewusst das Thema „Teilpopulationen und Nebenwirkungen“ schon zwei-, dreimal thematisiert. Sie können davon ausgehen, dass sich der Ausschuss wirklich damit beschäftigen wird, wie das zu bewerten ist. – Frau Wieseler, wollen oder können Sie die Frage jetzt noch beantworten?

**Frau Dr. Wieseler:** Zu der Frage „Beleg für eine Interaktion“. Der Interaktionsterm ist mit 0,014 so klein, dass wir das für ausreichend sicher halten, um hier von einem Beleg für eine Interaktion zu sprechen. Das haben wir auch präspezifiziert, dass wir das unter 0,05 tun.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Frau Wieseler. – Wir kommen jetzt in der Reihenfolge zu Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das, was ich eigentlich ansprechen wollte, ist größtenteils schon adressiert worden. Vielleicht noch einmal eine Rückfrage, jetzt nicht so sehr ins Detail gehend. Sie haben ja gesagt, Sie haben diese doch prognostisch wichtige Unterscheidung zwischen viszeraler und nicht viszeraler Metastasierung sozusagen, wie ich es jetzt verstanden habe, im Studienprotokoll als Auswertung vorgesehen, aber eben nicht daraufhin gepowert. Jetzt stellt sich für mich die Frage: Sieht man in dieser kleineren Subgruppe mit der besseren Prognose keinen Unterschied, weil sie einfach eine bessere Prognose haben und noch nicht genug Ereignisse da waren? Das ist die eine Möglichkeit. Die andere Möglichkeit ist aber – da gehe ich auch noch einmal auf Ihr Konstrukt ein, ob eine biologische Ratio dahintersteht –: Ist es nicht vielleicht für diese Subgruppe mit der besseren Prognose eine gewisse Übertherapie, indem man praktisch mit einer Doppeltherapie daran geht. Die bekommen ja bereits eine Anti-HER2-Therapie; die bekommen ja Trastuzumab. Die Frage ist jetzt, nachdem wir den Cross-over hatten, nach dem sehr erfreulichen Overall-Survival-Vorteil nach der zweiten Interimsanalyse, eigentlich so nicht mehr seriös zu beantworten. Die Frage ist einfach, weil Sie das so vehement abgelehnt haben: Warum hat man sich diese Gruppe nicht angesehen? Der prognostische Parameter ist ja in dem Fall wichtig; das ist bekannt. Warum haben Sie dann nicht von vornherein entsprechende Analysen vorgenommen? Das ist die eine Frage.

Die andere Frage ist: Sie hatten ja methodische Kritik an der Methode des IQWiG zur Effektmodifikation geübt. Könnten Sie das vielleicht noch einmal kurz erläutern? Dem konnte ich in letzter Konsequenz nicht so ganz folgen. Sie haben ja in Ihrer Stellungnahme gesagt, das sei methodisch nicht ganz sauber gewesen, wenn ich es richtig verstanden habe.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Bei der ersten Frage hat Herr Professor Schneeweiss, wie ich gesehen habe, irgendwie sachverständig genickt. Meine Empfehlung wäre allerdings, dass zuerst einmal die Vertreter von Roche dazu antworten. Wer möchte zu den Themen im Zusammenhang mit der Methodik etwas sagen?

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Ich würde die Frage gerne aufteilen und den Teil zum methodischen Aspekt gleich von Herrn Knoerzer beantworten lassen, selber zuvor aber noch einmal auf den wichtigen Punkt bzw. das Dilemma der nicht viszeralen metastasierten Patientinnen eingehen. Aus unserer Sicht – das haben Sie gefragt – ist es ganz klar so, dass die Ereignisrate zum gegenwärtigen Zeitpunkt zu gering ist. Es sind nur 33 Ereignisse bei 178 eingeschlossenen Patientinnen: 14 in der Pertuzumab-Gruppe und 19 im anderen Arm. Es ist einfach so, dass Patientinnen mit nicht viszeraler Metastasierung eine bessere Prognose haben und daher einen langsameren Krankheitsverlauf. Das findet sich wieder in den Ausgangsprognoseparametern; das ist einmal das krankheitsfreie Intervall, aber auch das Ausmaß der Metastasenlast. Das heißt, es waren bei den Patientinnen mit nicht viszeraler Metastasierung dominant ein oder zwei Organsysteme befallen, bei den Patientinnen mit viszeraler Metastasierung dominant drei oder vier Organsysteme. Von daher gehen wir davon aus, dass der Krankheitsverlauf so langsam ist, dass die Ereigniszahl im Moment noch keine aussagekräftige abschließende Bewertung zulässt. Das Dilemma – das haben Sie genannt – ist natürlich: Cross-over ist jetzt da, und die Gruppe ist einfach nicht so groß, um diesen Effekt abschließend zu beurteilen.

Für die Fragen zur Statistik würde ich gerne an Herrn Knoerzer geben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Jetzt hatte sich spontan Herr Professor Ludwig gemeldet. Unmittelbar dazu? – Nicht, okay, danach.

(Frau Dr. Müller: Ganz kurz! Darf ich?)

– Okay, dann Frau Müller. Ich versuche, es so zu lenken, dass wir im Grunde genommen ein Thema nach dem anderen abarbeiten. Ich bitte nur diejenigen, die sich zwischenzeitlich gemeldet haben, um Verständnis, dass sie etwas später rankommen; denn dann kann man ein Thema vertiefen. – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Das haben Sie schön ausgeführt, bloß das war nicht meine Frage. Meine Frage war, warum Sie in Kenntnis dieser Tatsache eigentlich nicht von vornherein bei der Studienplanung – – Man hätte das Dilemma vermeiden können. Man muss ja wissen, ob die Therapie dieser Subgruppe, die ja eine kleinere ist, nutzt oder ob es möglicherweise eine Übertherapie ist. Wir können es nicht beantworten. Warum wurde es nicht von vornherein berücksichtigt? Das war sozusagen die Frage. So ist es ja Mutmaßung.

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Es hat Beratungsgespräche mit den Behörden gegeben. Der Ratsschlag war ganz klar, einmal die Fallzahl zu erhöhen, um eine Aussagekraft zu bekommen, und das Ausmaß an Strata – Ihre Frage war ja, warum nicht stratifiziert worden ist – gering zu halten. Die Annahme war – das hat sich auch bestätigt –, dass über die Randomisation die Gleichverteilung gegeben sein wird. Das ist, wenn Sie sich die Zahlen anschauen, auch der Fall.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Vielleicht kann ich noch etwas ergänzen. Am Anfang einer Studie haben Sie das Problem, dass Sie beliebig viele theoretische Subgruppen bilden können und im Grunde ad infinitum stratifizieren und balancieren müssten. Man hört dann irgendwann bei Subgruppen auf – es tut mir leid, dass ich diesen Begriff noch einmal verwenden muss –, bei denen die Rationale nicht existiert, dass sich diese Subgruppen unterscheiden könnten.

Noch einmal ganz kurz: Aus statistischer Sicht ist es ja so – ich versuche gerade auf die Frage einzugehen, ob das jetzt ein prognostische Faktor ist, ja oder nein –: Wenn die Patientinnen den gleichen Verlauf haben, nur langsamer, dann ist aus meiner Sicht kein prognostischer Faktor gegeben. Die Patientinnen erleiden das Gleiche, der ganze Verlauf tritt verzögert, aber unausweichlich ein. Da verstehe ich, dass man sagt: Man stratifiziert und balanciert nicht vorher. Das Problem ist: Wenn Sie sehr viele Subgruppen haben und in alles balancieren wollen, dann brauchen Sie unglaublich viele Fallzahlen, selbst wenn Sie nicht an die Power denken, um das einfach balanciert zu halten. Dann könnten Sie fragen: Ist denn das Alter in den Subgruppen gleich usw. usw. Das ist ein infiniter Regress; deshalb hört man in Abstimmung mit den Behörden bei einer bestimmten Anzahl von Subgruppen auf.

Ich weiß nicht, ob das Ihre Frage adressiert; ich hoffe es einmal.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, Sie müssten jetzt mit der Antwort fertig werden.

**Frau Dr. Müller:** Zum Teil, ja, aber nicht – –

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Was fehlt denn noch?

**Frau Dr. Müller:** Man wertet ja; und meine Frage war eigentlich, warum. – Aber okay, Sie wollten nicht eine so hohe Fallzahl haben

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Meine Bitte wäre nur, darauf zu achten, dass ich das Wort erteile. – Herr Professor Ruof.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Zum dritten Aspekt, Frau Dr. Müller, dass es keine biologische Rationale war: Die Annahme war, dass der Wirkmechanismus bei den einen Patientinnen der gleiche ist wie bei den anderen. Das war ein wesentlicher Hintergrund. Dazu kommt – ich habe die Daten ja schon genannt –, dass die Hazard Ratio zwischen erstem und zweitem Datenschnitt massiv gesprungen ist bei dieser geringen Fallzahl, sodass man das dort nicht angenommen hat. Das sind Hintergründe, die mit dazu geführt haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kofler, wollen Sie sich unbedingt dazu noch zu Wort melden?

**Herr Kofler (Roche Pharma):** Ja, ich möchte noch kurz ergänzen. Die EMA sieht ebenfalls keine biologische Rationale für eine unterschiedliche Wirksamkeit von Pertuzumab in der nicht viszeralen Gruppe im Vergleich zur viszeralen Gruppe; deswegen wurde auch die nicht viszerale Gruppe nicht aus der Zulassung ausgeschlossen, insbesondere mit der Begründung der wenigen Ereignisse und der vorhandenen Inbalance in dieser spezifischen Subgruppenauswertung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, danke für den Hinweis. – Jetzt hatten Sie, Frau Dr. Müller, allerdings zwei Fragen gestellt. Ich hatte den Eindruck, dass sich zur ersten Frage Herr Professor Schneeweiss noch äußern wollte

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO):** Genau. Die Frage der Übertherapie, die Sie angesprochen haben, Frau Dr. Müller, ist ganz wichtig. Dazu wollte ich gerne noch etwas sagen.

Wir sprechen hier von Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom, die eine Indikation für eine taxanhaltige Chemotherapie haben. Das heißt, die Patientinnen mit guter Prognose, die Sie im Hinterkopf haben, die erst endokrin behandelt werden, sind außen vor. Darum geht es in dieser Studie nicht, sondern es geht um die Patientinnen, die einen so aggressiven oder inzwischen vielleicht endokrin resistenten Krankheitsverlauf haben, dass sie eine Indikation für eine taxanhaltige Chemotherapie haben. Da war eben Standard Taxan plus Herceptin®. Was wir durch diese Taxan/Herceptin®-Gabe gelernt haben, ist: Bevor wir Herceptin® hatten, hatten diese Patientinnen eine extrem schlechte Prognose, schlechter als die HER2-negativen. Mit Herceptin® haben wir, und zwar dann, wenn wir es früh eingesetzt haben – Dawood-Daten; große Analyse –, schon First Line, irgendetwas in der Tumorbilogie, in der Pathophysiologie dieses Tumors brechen können und dann langfristig, auch wenn viele nachfolgende Therapien kamen, einen günstigeren Krankheitsverlauf erreicht, der sogar günstiger war als der Krankheitsverlauf der HER2-Negativen. Wir, auch die Grundlagenforscher im DKFZ, glauben, dass wir einen günstigen Verlauf haben, wenn genau zu diesem Moment am Anfang einer Metastasierung, wenn zwar die Tumorzellmasse groß, aber der Tumor noch nicht so heterogen ist, dass es viele verschiedene Unterpopulationen gibt, sondern nur eine Hauptpopulation oder zwei, die Physiologie, die Pathophysiologie dieser Tumorzellen gebrochen wird. Deswegen würden wir immer vorschlagen: Wenn wir eine Indikation für eine taxanhaltige Therapie haben, dann Taxan plus Trastuzumab plus Pertuzumab, so wie es die AGO auch empfohlen hat.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Professor Ludwig, Sie hatten sich eben spontan gemeldet und jetzt auch noch einmal, jeweils zum Themenkreis Methodik?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ja, ich würde gerne noch einmal drei Punkte aufgreifen. Zum einen hat Herr Schneeweiss gesagt, dass die Effekte sowohl in der Gruppe, die in etwa dem heutigen Standard entsprechend vorbehandelt wurde, und bei denjenigen, die in der Studie behandelt wurden, gleich waren. Das heißt, das würde gültig sein, wenn eine vernünftige Analyse vorliegt. Wir wissen



aber, dass es eine exploratorische Post-hoc-Analyse war, die nicht signifikant war, zum Teil auch aufgrund der zum Teil geringen Ergebnisse. Das heißt, im Augenblick wissen wir nicht ganz genau, wie sich die Patientinnen verhalten würden, die in der neoadjuvanten Therapie dem heutigen Standard entsprechend behandelt wurden.

Der zweite Punkt war die Frage der Nebenwirkungen. Ich habe es nicht ganz verstanden. Für mich werden auch in der Untergruppe der nicht viszeralen Metastasierung Diarrhöen und Neutropenien auftreten, die beiden relevanten Nebenwirkungen, bei denen es Unterschiede gab. Für mich gibt es keinen Grund, warum in dieser Gruppe weniger Nebenwirkungen auftreten sollten als in der Gruppe, die eine viszerale Metastasierung aufweist. Wir wissen ja, dass die Mechanismen, die zu diesen Nebenwirkungen führen, in beiden Gruppen wahrscheinlich identisch sind. Von daher gibt es für mich keine logische Erklärung, warum das in der Gruppe mit nicht viszeraler Metastasierung nicht auftreten sollte. Von daher, gerade auch vor dem Hintergrund der Tatsache, dass wir hier ein Kollektiv haben, das heute nicht mehr so vorbehandelt worden wäre, erscheint es mir für die Nutzen-Schaden-Abwägung vor dem Hintergrund schwerer Nebenwirkungen wie Diarrhöen und Neutropenien wichtig, zu schauen, ob die sich in dieser Subgruppe genau so verhalten und nicht möglicherweise dort doch – Frau Müller hat es ja angesprochen – eine Überbehandlung aufgetreten ist.

Noch einmal: Sie sagen, das sind alles hormonrefraktäre Patienten. 25 Prozent der Patienten in dieser Studie sind überhaupt systemisch endokrin behandelt worden; das heißt, es ist mit Sicherheit in gewisser Weise eine Untertherapie in dem gesamten Studienkollektiv erfolgt. Das wirkt sich natürlich auf beide Arme aus; das ist ganz klar. Aber trotzdem entspricht dieses Kollektiv nicht mehr einem Kollektiv, das heute in der klinischen Praxis behandelt werden würde. Vor diesem Hintergrund ist halt eine gewisse Unsicherheit hinsichtlich der Interpretation der Ergebnisse für den Arm, der Pertuzumab und Trastuzumab bekommen hat. Es kann durchaus sein, dass hier ein Teil der Patienten wirklich überbehandelt wird und möglicherweise dadurch auch Nebenwirkungen, die schwerwiegend sind, wie Neutropenien und Diarrhöen auftreten, die dann im weitesten Sinne auch Symptome verursachen und PROs beeinflussen, zu denen wir leider keine Daten haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Dr. Ebel dazu.

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Ich möchte auf die Patientinnen eingehen, die adjuvant mit Herceptin® vorbehandelt waren. 50 Prozent der Patientinnen in der Studie waren primär metastasiert. Wir gehen in Deutschland auch heute noch davon aus, dass bis zu 20 Prozent der Patientinnen sich mit einer primären Metastasierung in der Klinik vorstellen; das heißt, die Patientinnen gibt es durchaus noch.

Warum hatten die Patientinnen nun keine adjuvante Herceptin®-Therapie? Das war so: Herceptin® wurde 2006 für die adjuvante Therapie zugelassen. Die Rückfälle kommen etwa nach zwei Jahren. Dann gibt es noch einmal einen Peak nach fünf Jahren. Das heißt, da mit der Studienrekrutierung 2008 begonnen wurde, konnten entsprechende Patientinnen gar nicht rekrutiert werden, weil es überhaupt nicht adjuvant zur Verfügung stand und in vielen Ländern, in denen rekrutiert wurde, auch nicht standardmäßig jede Patientin Herceptin® erhält.

Dann hat man einen Vergleich der adjuvant mit Herceptin®-vorbehandelten Patientinnen vs. den rein mit Chemotherapie vorbehandelten Patientinnen. Hier sieht man keinen Unterschied in den Hazard Ratios, sodass es keinen Anhaltspunkt dafür gibt, dass in dieser Kombination keine Wirksamkeit bei den Herceptin®-Vorbehandelten da ist. Außerdem ist Pertuzumab entwickelt worden in einer Studie – man macht ja immer so Proof-of-Concept-Studien –, in die Patientinnen eingegangen sind, die massiv mit Chemotherapie und Herceptin® vorbehandelt waren und dann durch die Kombinationstherapie

noch einmal ein Ansprechen hatten. Die Studie, die zugrunde liegt, hat also nur solche Patientin eingeschlossen, die tatsächlich vorbehandelt waren. Von daher sehen wir keinen Grund, warum es in dieser speziellen Situation nicht wirken sollte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Meine Bitte wäre nur, da andere auch zu Wort kommen wollen, sich kurz zu halten. – Herr Professor Ruof.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank, Herr Vöcking, ich fasse mich ganz kurz. – Professor Ludwig hat mir die Daten zu Diarrhöen und Neutropenien in den beiden Gruppen nachgeliefert. Ich zitiere ganz kurz: Diarrhöe unter Placebo viszeral 46 Prozent, Pertuzumab 68 Prozent, nicht viszeral 55 und 69 Prozent. Insgesamt keine wesentliche Differenz zwischen den Gruppen, also viszeral und nicht viszeral. Febrile Neutropenie viszeral 6,5 Prozent unter Placebo und 15 Prozent unter Pertuzumab; da mehr febrile Neutropenie unter den Viszeralen, denn bei den Nicht-Viszeralen ist es mit 11 und 10 Prozent genau gleich. Also, das Nebenwirkungsprofil der Viszeralen ist tendenziell etwas aggravierter, so wie Herr Schneeweiss das gesagt hat, und bei den Nicht-Viszeralen eher platter.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das ist das Thema, das ich anfangs schon einmal angesprochen hatte. – Bevor jetzt die nächsten Fragesteller zu Wort kommen, würde ich Herrn Professor Wörmann das Wort geben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich würde gern noch zwei Punkte ansprechen, die wir noch nicht angesprochen haben.

Als Erstes noch einmal ganz kurz zu den Endpunkten. Overall Survival war ja ein unerwartet positiver Endpunkt in dieser Studie; wir haben das auch schon öfter diskutiert. Das ist höchst erfreulich, aber ich hätte vorher nicht erwartet, dass Pertuzumab den Unterschied macht. Sie hatten am Anfang den Vergleich mit Eribulin gemacht. Da haben wir beim Mammakarzinom unterschiedlichen Overall Survival, der sich in der späteren Studie dann gar nicht bestätigt hat.

Was mir wichtig ist: Wir haben hier ja schon öfter diskutiert, dass Overall Survival ein höchst relevanter Endpunkt und progressionsfreies Überleben nicht so relevant ist. Sie werden hier wahrscheinlich im nächsten halben Jahr ein Medikament besprechen müssen, wo Overall Survival beim Prostatakarzinom verbessert ist und progressionsfreies Überleben keinen Unterschied zeigen wird. Die dürfen nicht in einen Topf geworfen werden. Also, ich finde es schon wichtig, dass man guckt, woran es liegt, wenn Overall Survival besser ist. Das ist in diesem Falle progressionsfreies Überleben. Das zeigt, dass die Krankheit wirklich verzögert worden ist, dass Rezidive später aufgetreten sind, später Progress aufgetreten ist. Insofern finde ich, dass PFS schon wichtig zu bewerten ist, weil es hier auch ein Parameter für die Morbidität ist. Das passt in diesem Fall zusammen. Es gibt einen deutlichen Unterschied bei beiden Parametern.

Zu den Subgruppenanalysen viszeral/nicht viszeral. Ich neige im Moment etwas plakativ für mich zu denken: Was ist hier interessant, und was ist relevant? Interessant ist ganz viel, und ganz viele Subgruppen sind interessant. Aber ist es wirklich sehr relevant? So richtig kann ich das noch nicht nachvollziehen. Herr Ludwig hat es, glaube ich, sehr gut gesagt: febrile Neutropenie, Fieber, potenziell Patienten im Krankenhaus, das ist höchst relevant, und eine Diarrhöe ist höchst relevant. Aber macht das wirklich einen Unterschied, viszeral und nicht viszeral? Ich kann nicht verstehen, warum es einen Unterschied machen soll. Also, im Moment ist das für mich als Parameter interessant, aber vielleicht nicht so relevant und vielleicht auch letztlich nicht kriegsentscheidend für das, was Sie hier bewerten müssen.

Ich wollte noch einen Punkt hinsichtlich der Vergleichstherapie ansprechen. Das war noch nicht besprochen worden. Hier waren am Anfang zwei Vergleichstherapien vom G-BA festgelegt worden, nämlich einmal Strahlentherapie für die Nichtoperablen und Docetaxel- oder Taxan-Therapie für die Fortgeschrittenen. Klinisch ist bei einer Patientin, die keine Metastasen, aber ein lokales Rezidiv hat, das nichtoperabel ist, die allererste Frage in jeder Tumorkonferenz: Ist das noch heilbar oder nicht heilbar? Wenn die nicht bestrahlt worden ist, weil vorher die Brust abgenommen worden ist, und noch bestrahlt werden kann, und es ist ein lokales Rezidiv, das bestrahlt werden kann, dann ist das kurativ. Für mich ist Pertuzumab zum jetzigen Zeitpunkt ein Medikament für die palliative Situation. Das darf nicht durcheinandergeworfen werden. Ich glaube, die, die kurativ behandelbar sind, passen nicht in die Gruppe Ihrer Nutzenbewertung. Das ist nicht Ihr Fehler, das ist meiner Ansicht nach ein Webfehler der Zulassung. In der Zulassung ist das nicht differenziert worden. Da ist bei den lokal Rezidiven nicht unterschieden worden zwischen „noch heilbar“ oder „nicht mehr heilbar“. Für mich ist wichtig: Diejenigen, die noch heilbar sind, wo Sie die Strahlentherapie korrekt festgelegt haben, sind keine Gruppe in dieser Studie. Wir reden über palliative Indikation. Deswegen würde ich die Vergleichstherapie, die Sie festgelegt haben, nur für eine ganz, ganz kleine Gruppe als relevant ansehen; sie ist wahrscheinlich nicht für den gesamten Nutzen relevant.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Professor Wörmann, danke für den Hinweis. – Frau Ebel dazu.

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Ich würde ganz kurz Stellung nehmen wollen zu den Patientinnen, die in die Studie eingegangen sind. Die Patientinnen sollten nichtoperabel sein, und damit wurde versucht, genau dem Rechnung zu tragen, nämlich Patientinnen einzuschließen, bei denen eine Heilung nicht mehr möglich war, sondern eine verzweifelte Lokalsituation besteht, wo die systemische Therapie ganz klar Standard ist. Deswegen – das hatten wir auch schon mehrfach gesagt – sind wir mit der Strahlentherapie als zweckmäßiger Vergleichstherapie für diese Patientinnen nicht einverstanden, sondern sind hier für die Systemtherapie.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für den Hinweis. – Herr Professor Schneeweiss, ich bitte um Nachsicht. Es sind andere da. – Unmittelbar dazu? Notwendig? Ergänzend? – Ich will Ihnen das Wort nicht abschneiden. Bitte ganz kurz.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO):** Ergänzend. – Wenn die AGO eine Studie planen würde und wir die Strahlentherapie als Vergleichstherapie nutzen würden, würde keine Ethikkommission in Deutschland diese Therapiestudie zulassen.

Zweitens. Sowohl die NCCN in Amerika als auch die ESMO in Deutschland haben für solche Studien die Systemtherapie als zweckmäßige Vergleichstherapie auch für das lokal-rezidierte inoperable Mammakarzinom empfohlen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Kofler ergänzend. Aber bitte, wenn es geht, kurz. Wir haben noch andere Themen.

**Herr Kofler (Roche Pharma):** Ich möchte ergänzend hinzufügen, dass auch wir uns natürlich über die ZVT für diese spezielle Patientenpopulation Gedanken gemacht haben. Wir sind auch die Kriterien des G-BA durchgegangen, und es ist natürlich richtig, dass Pertuzumab die erste explizit zugelassene medikamentöse Therapieoption für diese Patientenklientel ist. Wir kamen dann zum Evidenzkriterium. Beim Evidenzkriterium haben wir auch eine systematische Suche für Strahlentherapie durchgeführt, und wir haben festgestellt, dass es keinerlei Aussage über die Wirksamkeit und Sicher-

heit der Strahlentherapie in dieser Patientengruppe gibt. Hingegen besteht für Herceptin® und Taxan eine ausreichende Evidenzbasis. Vor dem Hintergrund, dass die EMA die Therapie der Patienten als vergleichbar betrachtet, sehen wir weiterhin Herceptin® und Taxan als die richtige ZVT.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Danke. – Wir kämen jetzt zu Frau Eckhardt, dann Herr Rodewyk und Herr Ermisch. – Frau Eckhardt, bitte.

**Frau Eckhardt:** Herr Vöcking, all meine Fragen wurden schon von Frau Wieseler und Frau Müller gestellt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das ist gut. – Herr Rodewyk.

**Herr Dr. Rodewyk:** Als Internist, der nicht onkologisch tätig ist, bin ich natürlich erst einmal über diese Aufteilung viszeral und nicht viszeral gestolpert. Letztlich landen ja auch die nicht viszeral metastasierten Patienten in der viszeralen Metastasierung; denn daran sterben sie ja. Gibt es da Daten, wie lange das dauert? Sind das Jahre, oder ist das letztlich nur eine Sache von einem Jahr, bis sie in die viszerale Metastasierung einsteigen? Sie hatten in der Studie nicht geplant, diesen Verlauf zu beobachten, weil Sie über diese Veröffentlichung oder dieses Aufmachen der Studie das Ganze etwas eher beendet haben. Aber ich bräuchte die Information über diese Zeit.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wer möchte antworten? Von der Firma Roche jemand? – Herr Professor Schneeweiss, Sie nicken so verständig.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO):** Es gibt da nur indirekte Daten, aber es gibt eine sehr schöne Metaanalyse aus allen Studien zum metastasierten Mammakarzinom, die in den letzten zehn Jahren veröffentlicht wurden. Da wurde gesagt: Ab der ersten endokrinen Therapie für die metastasierte Situation, die in der Regel bei indolentem, langsamen Krankheitsverlauf eingesetzt wird, leben die Patienten im Median noch 31 Monate, ab der ersten Chemotherapie 21 Monate. Das heißt, diese zehn Monate sind wahrscheinlich die Karenz, die, wenn man alle Mammakarzinome zusammenpackt, unterscheidet zwischen indolentem Krankheitsverlauf, eher nicht viszeral, und aggressivem Krankheitsverlauf, eher viszeral. Also, um Ihre Frage zu beantworten: circa ein Dreivierteljahr bis ein Jahr, wenn dieser Prozess durchgehalten wird. Denn es gibt ja nicht *das* Mammakarzinom. Die einen werden sofort viszeral, die anderen sind erst ganz am Ende viszeral. Um Ihnen da als Faustregel etwas an die Hand zu geben, sage ich: ein Dreivierteljahr bis ein Jahr.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Schneeweiss. – Herr Professor Wörmann dazu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz. Ich glaube der Punkt, den Sie gerade zuletzt gemacht haben, Herr Schneeweiss, ist wichtig. Wir reden nicht über dieselben Patientinnen. So eine lineare Vorhersehbarkeit – das muss immer vom Knochen in die Leber in die Lunge gehen – ist nicht obligat. Wahrscheinlich sind es biologisch unterschiedliche Gruppen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich schaue noch einmal, ob Professor Ludwig sich dazu äußern möchte.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ja, ich würde gern kurz ergänzen, auch aus dem klinischen Alltag. Natürlich haben sehr viele Patienten mit einer nicht viszeralen Metastasierung zunächst einmal einen sehr indolenten Verlauf. Ich glaube, wir würden uns hier überhaupt nicht über diese Subgruppen strei-

ten, wenn die in der nicht viszeralen Metastasierung adäquat vorbehandelt worden wären. Dann, glaube ich, würde man natürlich sagen: In dieser Gruppe muss man eine doppelte anti-HER2-gerichtete Therapie verabreichen. Das ist aber in der Studie gerade nicht der Fall. Die Patienten waren vorher größtenteils nicht so behandelt, wie wir sie heute behandeln würden. Sie hätten mit Sicherheit mit einer klassischen systemischen endokrinen Therapie, gegebenenfalls mit einer Chemotherapie in Kombination mit Trastuzumab, durchaus noch eine sehr gute Prognose. Deswegen rekurren wir immer wieder auf den Punkt, dass die Vorbehandlung halt nicht mehr dem heutigen Standard entspricht. Deswegen darf aus diesen Daten der Studie – zumindest aus meiner Sicht – nicht der Kurzschluss gezogen werden, dass alle Patienten sofort eine Kombination Trastuzumab und Pertuzumab bekommen müssen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank, Herr Professor Ludwig. – Wir kommen jetzt zu Herrn Ermisch.

**Herr Dr. Ermisch:** Herr Kofler hat es eigentlich schon angeregt. Ich finde das ganz interessant, dass Sie so darauf bestehen, dass die Evidenz so viel besser sei für diese lokal fortgeschrittenen Patientinnen, für die anti-HER2-gerichtete Therapie mit Trastuzumab. Mal einfach in die Runde gefragt: Wenn das so ist, warum heilen Sie dann nicht unser Grundproblem und lassen es dafür zu? Denn das ist ja unser Grundproblem: Wir haben keine zugelassene Therapie gegen HER2, also können wir es auch nicht als Vergleichstherapie benennen.

**Herr Kofler (Roche Pharma):** Dazu möchte ich feststellen, dass die EMA die Patienten als vergleichbar von der Therapie her ansieht. Es stimmt: Das ist nicht so zugelassen. Aber das liegt auch daran – ich denke, es ist allgemein so gängig –, dass man die metastasierte Situation mit der lokalrezidiven inoperablen Situation sehr wohl vergleichen kann, weil beides eine palliative Zielsetzung ist. Von daher sehen wir, dass Herceptin® und Taxan in der mBC-Situation vergleichbar sind. Dass das aus Kriteriengründen von Ihrer Seite nicht gewählt werden kann, widerspricht letztendlich der vorhandenen klinischen Situation.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Professor Wörmann.

**Herr Professor Dr. Wörmann (DGHO):** Noch ganz kurz zu einem anderen Punkt. Wir haben noch nicht über die Lebensqualität geredet. Ich glaube, es wäre ein wichtiger Punkt, weil wir das bisher oft getan haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wenn Sie freundlicherweise erst Frau Nahnauer das Wort lassen würden. – Frau Nahnauer, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Nahnauer:** Danke schön. – Herr Schneeweiss, dessen engagiertes Statement man ja schon in den Zeitungen lesen konnte, hat vorhin ausgeführt, dass die Patienten bei hoher Lebensqualität eine verlängerte Lebenszeit haben. Herr Ludwig hat darauf rekurriert und gesagt: Das ist ein entscheidendes Kriterium in der Therapieentscheidung. Wenn ich es richtig gelesen habe, haben Sie keine Daten zur Lebensqualität vorgelegt. Das ist meine erste Frage.

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Daten zur Lebensqualität sind erhoben worden. Dazu ist der FACT-B-Fragebogen in der Version 4 verwendet worden. Die Basisuntersuchung haben alle Patientinnen ausgefüllt, und 70 Prozent haben am Ende der Studie tatsächlich Daten zur Lebensqualität vollständig liefern können. Der Erhalt der Lebensqualität war in beiden Armen gleich, also der Verlauf war vollständig identisch. Der einzige Unterschied hat sich beim Fortschreiten der brustkrebspezifischen

Symptome ergeben, und hier war eine längere Zeit bis zum Fortschreiten der brustkrebspezifischen Symptome unter Pertuzumab zu sehen. Das war aber – dies wird vom IQWiG so bemängelt – eine retrospektive Analyse und keine prospektiv geplante Analyse. Außerdem wurde bemängelt, dass der Fragebogen FACT-B in der Version 4 nicht validiert sei. Eine Frage ist da geändert worden. Aus unserer Sicht macht es die Daten nicht unwertig, wenn eine Frage geändert wurde. Aber das ist der methodische Vorwurf, der im Moment im Raum steht. Also, es sind Daten zur Lebensqualität da, und der Erhalt der Lebensqualität ist aus meiner Sicht unstrittig.

**Frau Dr. Nahnauer:** Darf ich noch eine zweite Frage stellen?

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ja, klar. – Frau Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:** Die zweite Frage geht dahin: Machen Sie noch Untersuchungen zu über 75-Jährigen? Eine weitere Frage habe ich zu den Infusionsreaktionen.

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Ich möchte direkt zu den Infusionsreaktionen antworten: Pertuzumab ist zugelassen in der Verabreichung durch den Spezialisten, also wirklich durch den Onkologen, der in der Therapie versiert ist, und es muss auch gegeben sein, dass eine Reanimation in dem therapeutischen Setting möglich ist. Es kann zu Infusionsreaktionen kommen. Die sind nicht höher als unter Herceptin<sup>®</sup> schon bekannt, und es gab auch keine tödlich verlaufenden Infusionsreaktionen. Das ist für uns somit ein Nebenwirkungsprofil, das dem Therapeuten bekannt ist und das er auch gut behandeln kann.

**Frau Dr. Nahnauer:** Und die über 75-Jährigen?

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Es waren nur 19 Patientinnen in der Studie, die über 75 Jahre alt waren. Kardiale Risikofaktoren waren Ausschlusskriterium aufgrund des bekannten Toxizitätsprofils von Herceptin<sup>®</sup>. Man hat alle Patientinnen über 65 Jahre gepoolt. Hier besteht sowohl hinsichtlich der Nebenwirkungen als auch hinsichtlich der Wirkung keine Änderung zur Gesamtpopulation. Wir erheben natürlich noch zusätzliche Daten, aber das sind keine randomisierten Daten mehr, weil es aus unserer Sicht aus ethischen Gründen nicht mehr möglich ist, zu randomisieren.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Dr. Knoerzer, wollen Sie dazu ergänzen?

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Zunächst eine kurze Ergänzung: Wenn man auf das Gesamtüberleben schaut, dann sieht man eigentlich keine großen Unterschiede, abgesehen von den großen Unsicherheiten durch die geringe Eventzahl. Diese geringen Unterschiede zuungunsten von über 75-Jährigen liegen natürlich auch in dem lebensstapelbedingten Versterben.

Ich möchte gern noch etwas zur Lebensqualität sagen. Ja, man kann darüber streiten, ob wir die richtige Version des Fragebogens genommen haben. Aber stellen Sie sich einmal vor, wir säßen heute hier und hätten gesagt, dass wir die Version 3.2 aus dem Jahre 200x gewählt haben. Dann hätte jeder gesagt: Warum habt ihr nicht die aktuellere Version gewählt? Insofern ist das ein bisschen schwierig. Was soll der Unternehmer da machen? Wir haben versucht, das Aktuellste zu verwenden.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann, bevor Sie das Wort bekommen, gebe ich es Professor Ruof, der sich spontan gemeldet hat.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Ganz kurz noch zu den Punktschätzern für die >75-Jährigen: Laut *New England Journal of Medicine* ist es 0,55. Das Konfidenzintervall ist natürlich breit, weil, wie

Frau Ebel gesagt hat, es 19 Patienten sind, aber es gibt keinen Hinweis auf andere Wirksamkeit. Laut *Lancet Oncology* ist es für das Überleben 0,62; auch hier breites Konfidenzintervall, aber der Punktschätzer dort, wo die anderen liegen. Also, es gibt keinen Hinweis auf eine differente Reaktion.

Wichtig ist auch noch bezüglich der Vortherapien – auch diese beiden Daten sind ja entsprechend in diesen beiden Publikationen dargestellt worden; das sage ich in Richtung von Professor Ludwig –: Das sind die entsprechenden Punktschätzer für vortherapiert und nicht vortherapiert chemotherapeutisch, sodass dieser unterschiedliche Therapiestandard, auf den Professor Ludwig hinweist, vor dem Hintergrund der durchgeführten Subgruppenanalysen keinen Unterschied machen dürfte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Schönen Dank. – Herr Professor Wörmann, Sie hatten sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Mein Statement zur Lebensqualität habe ich gemacht, damit dann hier die Linie in den ganzen onkologischen Begutachtungen, Bewertungen ist. Wir haben oft über Lebensqualität geredet. Wir haben vor allem über Overall Survival und Morbidität geredet. Ich glaube, das Defizit der Studie ist, dass Lebensqualität nicht prospektiver Endpunkt der Studie war. Heute würde man so eine Studie, hoffe ich, nicht wieder auflegen. Das ist jetzt nicht mehr zu ändern. Ich hätte wegen des FACT-B, wegen des einen Fragebogens wahrscheinlich von uns aus nie gedacht, dass es nicht relevant ist. FACT-B ist später fast immer gut validiert worden, das ist hoch etabliert, trotzdem ist es eben nicht prospektiv. Das ist eine Schwäche, die jetzt nicht mehr korrigierbar ist. Es gibt für mich keinen Hinweis, dass die Lebensqualität der Patienten erheblich darunter leidet. Das ist offen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. Danke für den Hinweis. Deswegen habe ich auch bei Herrn Professor Dr. Ludwig gar nicht mehr nachgefragt. Ich habe das Statement aus der schriftlichen Stellungnahme entnommen. Ich glaube, das braucht man nicht zu ergänzen, es sei denn, Sie wollen es.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich möchte es nicht ergänzen, aber ich würde gern noch einmal kurz zurückkommen auf eine etwas vereinfachte Darstellung des Forest-Plots, Herr Ruof. Da sieht man sehr wohl, dass sich natürlich die Parameter, die Sie angesprochen haben, unterscheiden. Also die Konfidenzintervalle sind so groß, die Sicherheit dieses Ergebnisses ist so schwach, dass man, glaube ich, da sehr vorsichtig sein sollte hinsichtlich der über 75-Jährigen und vor allen Dingen – da muss ich mich wiederholen – hinsichtlich der anderen Vorbehandlung.

Noch einmal zur Erinnerung: Weder die EMA noch die FDA würden in dieser Situation PROs verlangen, weil Sie in Ihren Studien einen Überlebensvorteil gezeigt haben. Deswegen würde nach den Kriterien der EMA und der FDA der Überlebensvorteil ausreichen, um den Nutzen zu belegen. Aber ich würde mir trotzdem – und das sage ich jetzt als jemand, der in der EMA durchaus aktiv ist – aufgrund der Tatsache, dass Ihr Kollektiv halt nicht mehr dem Kollektiv entspricht, das im Jahr 2013 behandelt werden würde, in so einer Situation wünschen, dass man auch PROs untersucht, insbesondere in der Gruppe, die nicht adäquat vorbehandelt wurde, um dort eine Überbehandlung zu vermeiden. Diese Daten haben wir halt nicht, weil als sekundärer Endpunkt in beiden Papieren weder Lebensqualität noch Patient-reported Outcomes definiert wurden, alles retrospektiv-explorativ ist. Deswegen muss man in diesem Zusammenhang, glaube ich, der Stellungnahme des IQWiG eindeutig zustimmen. Wir können zur Lebensqualität nichts aussagen, weil die Daten so einfach nicht valide sind.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke, Herr Professor Ludwig. – Herr Dr. Knoerzer, bevor Sie jetzt antworten, schaue ich noch einmal in die Runde, ob es sonstige Fragen, Anmerkungen, Anregungen gibt. Noch eine Menge. – Ich gebe erst einmal Ihnen ganz kurz das Wort, Herr Dr. Knoerzer, zur Erwiderung darauf.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich versuche es in einem Satz. Herr Ludwig, natürlich kann man über die Unsicherheit bei den >75-Jährigen debattieren. Ich möchte aber darauf hinweisen, dass Sie nur beliebig kleine Subgruppen bilden müssen, zum Beispiel die über 80-Jährigen, und die Unsicherheit wird noch größer.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke. – Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Ich habe eine Frage zur Vergleichstherapie. Ich habe zwei Dinge nicht verstanden. Das eine ist, dass Sie aufdosieren und nicht abdosieren und dass Sie 25 Prozent weniger an Docetaxel geben, als Ihrer eigenen Fachinformation entspricht. Insofern ist diese Gruppe ja um 25 Prozent unterdosiert. – Die zweite Frage bezieht sich auf die Taxan-Vorbehandlung; aber vielleicht machen wir das der Reihe nach.

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Ich würde gerne Stellung nehmen zu den Taxanen. Hier ist Docetaxel mit 75 mg/m<sup>2</sup> eingesetzt worden. Die Zulassung beträgt 100 mg. Das ist völlig richtig. Der Therapiealltag mit den Taxanen – gerade Docetaxel macht erhebliche Nebenwirkungen – ist so, dass der Ratschlag von klinischer Seite war, hier die niedrigere Dosierung einzusetzen, weil das genau die Dosierung ist, die im klinischen Alltag eingesetzt wird. Es wurde die Möglichkeit gegeben, hochzutitrieren. Es ist aber, wie man sieht, nur bei maximal 15 Prozent der Patienten der Fall gewesen, dass höher titriert wurde. Das Nebenwirkungsprofil ist aus unserer Sicht so, dass man die 100 mg hier nicht einsetzen sollte. – Vielleicht kann das aus klinischer Sicht noch Professor Schneeweiss ergänzen.

**Frau Dr. Grell:** Da möchte ich Sie bitten, dass Sie uns Daten zum Auf- und Abdosieren nennen, dass die 100 mg und die 75 mg – es ist ja in der Klinik völlig unüblich, aufzudosieren – äquivalent sind, und dass Sie uns vielleicht noch einmal sagen, warum Sie Ihre Fachinformation zu Docetaxel nicht ändern.

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Hier wurde, wie gesagt, das eingesetzt, was im klinischen Alltag die Standardtherapie ist, und nicht das, was in der Fachinformation angegeben wird. Wir haben hier aus der klinischen Alltagssituation die Sicherheit genommen, dass es die Standardtherapie ist.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Grell, sind Sie jetzt mit der Antwort zufrieden, oder möchten Sie noch ein paar Zahlen haben?

**Frau Dr. Grell:** Für mich ist die Zulassung Zulassung, und nichtzugelassene Therapien sind ja keine Vergleichstherapie für den G-BA.

Das Zweite ist: Ich finde unterschiedliche Daten zur Vorbehandlung mit Taxanen in Ihrem Dossier und im Dossier für die EMA und FDA und in Ihren Publikationen. In der Placebo-Gruppe ist es nur eine Patientin, und in der Pertuzumab-Gruppe sind es zwei Patientinnen. Das ist mir völlig unklar, wieso es da unterschiedliche Zahlen zu den Patientinnen gibt, die mit Taxan vorbehandelt wurden.



**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Also, wenn man die Gesamtpopulation betrachtet – hier gibt es eine eindeutige Zahl –, dann stellt man fest, dass von den Patientinnen, die eine adjuvante Chemotherapie hatten, 23 Prozent ein Taxan bekommen haben – in den Basischarakteristika.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Grell, spontan dazu.

**Frau Dr. Grell:** Aber die Zahlen sind unterschiedlich. Die Zahlen sind in Ihrem Modul 4 unterschiedlich zu FDA, EMA und Ihren Publikationen. Das verstehe ich nicht.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Vielleicht müssten Sie einmal ein bisschen in die Bücher schauen.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Das liegt mir, Frau Grell, im Detail nicht vor. Das schauen wir gerne nach. Das können wir auch offline noch einmal diskutieren, wenn da eine Kleinigkeit geändert ist.

Mir ist im Kontext von Docetaxel noch wichtig, darauf hinzuweisen, dass die Docetaxel-Therapie natürlich in beiden Armen gleich war. Da kann man auf keinen Bias zwischen den Armen schließen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Wörmann dazu.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wollte nur kurz antworten; irgendjemand muss es ja jetzt beantworten. Ich glaube, die 100 mg-Dosierung war wirklich bei den ersten Behandlungen zu hoch. Es ist ein Dosiswirkgrad, was die Neuropathie bei den Docetaxel-Patienten angeht. Wenn wir jetzt Patienten haben, die bis zu drei Jahre leben, bin ich ganz dankbar, dass die klinisch korrekte Dosis gewählt worden ist, auch wenn sie nicht exakt der ursprünglichen Zulassung nach den vor 15 Jahren durchgeführten Docetaxel-Studien entsprach.

(Zuruf von Frau Dr. Grell)

– Das kann ich nicht beantworten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Wenn Sie freundlicherweise das Mikrofon benutzen würden. – Jetzt aber Frau Dr. Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:** Meine Frage im gleichen Sachzusammenhang lautet: Wenn die Ergebnisse aus dem klinischen Alltag so überwältigend sind, warum passt man dann nicht die Fachinformation aufgrund der Alltagserfahrungen an?

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Das könnte man nur machen, wenn eine randomisierte Studie da wäre, wo 100 mg vs. 75 mg verglichen wurden. Das ist eindeutig nicht der Fall. Vielmehr ist es aus dem klinischen Alltag genommen worden, in beiden Armen gleich, und dann kam Pertuzumab hinzu – eben auf Rat der behandelnden Ärzte aufgrund der Toxizität, die den Patientinnen nicht zugemutet werden sollte. Anders kann ich das nicht auflösen

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Ruof.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Direkt dazu: Frau Nahnauer, Docetaxel ist nicht unser Produkt, von daher können wir da nichts machen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das nehme ich zur Kenntnis. Ich kann nur empfehlen, das einfach so zur Kenntnis zu nehmen.

Ich schaue jetzt wirklich ein wenig auf die Uhr. Wir haben uns relativ viel Zeit genommen, aber ich will niemandem das Wort abschneiden. Ich habe jetzt auf der Agenda noch Frau Wieseler und Frau Müller. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich würde gerne noch einmal auf die Lebensqualität zurückkommen und im Grunde genommen Herrn Knoerzers Frage beantworten, was denn der Unternehmer in dieser Situation machen soll. Wir haben hier ja dankenswerterweise die Situation, dass Sie Lebensqualität in dieser Studie erhoben haben. Aus meiner Sicht ist die Auswertung aber vollkommen unzureichend. Das finde ich sehr enttäuschend einfach auch vor dem Hintergrund, dass das so relevant für die Patientinnen ist.

Sie haben einen Teil, eine Subskala des Fragebogens, präspezifiziert, den Trial Outcome Index. Sie haben dann post hoc selektiv zusätzlich die Breast Cancer Scale ausgewertet. Wir haben in unserem Bericht geschrieben, warum diese selektive, post hoc definierte Auswahl einer Skala kritisch ist. Darüber hinaus – das haben Sie auch kurz adressiert – ist in dieser Skala eine Frage hinzugefügt worden. Sie haben diese Frage mit ausgewertet, obwohl das Scoring Manual empfohlen hat, zu diesem Zeitpunkt diese Frage nicht auszuwerten.

Also, was hätten Sie machen können? Sie hätten, wenn Sie sich für eine Post-hoc-Auswertung entscheiden, den gesamten Fragebogen mit allen Fragen auswerten können – das wird sowieso grundsätzlich statt selektiver Auswahl einzelner Skalen empfohlen –, und Sie hätten diese neue Version ohne diese zusätzliche Frage gegebenenfalls in einer Sensitivitätsanalyse mit dieser zusätzlichen Frage auswerten können. Dann wären wir in der Lage gewesen, diese Lebensqualitätsdaten insgesamt zu beurteilen.

Ich möchte auch noch einmal darauf hinweisen, dass die Entwickler des Fragebogens selbst explizit davon abraten, die Breast Cancer Scale allein zu betrachten, sondern empfehlen, diese nur im Kontext mit den anderen Skalen zu betrachten. Sie haben weder den FACT-G-Gesamtscore ausgewertet noch den FACT-B-Gesamtscore, sondern lediglich selektiv diese Breast Cancer Scale. Was hätten Sie also machen können? Einfach den gesamten Fragebogen mit den entsprechenden Sensitivitätsanalysen auswerten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, das hatte Professor Ludwig auch schon so angedeutet. – Herr Dr. Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Beim ersten Punkt bin ich bei Ihnen. Diese ganzen Teilscores hätten wir uns auch gewünscht. Ad eins.

Ad zwei: Meine Frage hat sich darauf bezogen, weil unsere Informationen bezüglich der Auswertung des BCS-Scores – um den geht es ja in der Frage bezüglich der Auswertung – andere sind. Wir haben die Information von den Entwicklern, dass man die entsprechende Frage mit berücksichtigen soll und dass es trotzdem okay bleibt.

Meine Frage, was wir hätten tun sollen, war natürlich rhetorisch und hat sich jetzt weniger auf die Analyse bezogen, d'accord, sondern darauf, welche Fragebogenversion wir hätten verwenden sollen. Und die Antwort war: die aktuelle.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für die Antwort. – Frau Müller, Sie hatten sich noch gemeldet.

**Frau Dr. Müller:** Noch einmal, weil ich jetzt etwas mehr Informationen zu Lebensqualität erhalten habe, eine ganz kleine Rückfrage zum Fragebogen, den Sie ja formal nicht als validiert betrachtet haben, unabhängig von der selektiven Auswertung von bestimmten Scores. Ich habe es doch richtig verstanden, dass sich die Vorversion zu der dort verwendeten Version 4 in einer einzigen Frage unterschieden hat und dass die inzwischen auch nachvalidiert wurde. Ist das richtig? – Also bloß einmal, um das einordnen zu können.

**Frau Dr. Ebel (Roche Pharma):** Genau. Es ist eine Frage in dieser Breast Cancer Subscale verändert worden, und zwar handelt es sich da um eine zusammenfassende Frage, wo die Patientin noch einmal beantwortet: „Wenn ich mir alle neun abgefragten Symptome vergegenwärtige, fühle ich mich insgesamt auf einer Skala von 1 bis 10 besser oder schlechter?“. Das ist hier als Frage zusätzlich dazugekommen. Eine offizielle Validierung – da hat das IQWiG völlig recht – liegt nicht vor. Die FACT-B-Fragegruppe selber hat uns bestätigt, dass der Fragebogen in der Version 4 eine Verbesserung darstellt, die aktuellere Version verwendet werden soll und auch in so vielen Studien schon eingesetzt wurde, dass sie davon ausgehen, dass eine Validität da ist, allerdings nicht diese offizielle Validität, die das IQWiG gefordert hat.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Frau Wieseler, möchten Sie zur weiteren Sachaufklärung beitragen?

**Frau Dr. Wieseler:** Ja. Nach meiner Information ist in der BCS ein neuer Symptombereich dazugekommen. Die neue Frage lautet: „In einigen Körperbereichen habe ich Schmerzen?“. Das ist nach meiner Information nicht eine zusammenfassende Frage, sondern es wird ein neues Symptom aufgemacht.

Eine weitere Problematik, die wir hier sehen, ist, dass Sie eine Responder-Analyse gemacht haben. Sie erweitern das Punktespektrum Ihrer Skala, ohne dass Response-Kriterium anzupassen. Damit werden Sie in der Responder-Auswertung liberaler. Das alles hätte man mit einer Sensitivitätsanalyse adressieren können.

Ich hätte mir auch gewünscht, dass Sie dann in der Stellungnahme vielleicht über das Statement hinaus, dass die Gruppe, die den Fragebogen entwickelt hat, das für ausreichend valide hält, die entsprechenden Studien dazu vorgelegt hätten oder aber dass Sie in der Stellungnahme die vollständige Auswertung dieses Fragebogens vorgelegt hätten. Das hätte es uns sicher einfacher gemacht, diesen ganzen Komplex zu bewerten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Möchten Sie noch einmal dazu Stellung nehmen? – Herr Professor Ruof.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Ich sage noch ein Wort dazu. Diese methodischen Diskussionen, Frau Wieseler, haben wir genau so auch im Haus. Lebensqualität bzw., wie Herr Ludwig häufig sagt, PROs sind ganz zentral. Wir wissen, dass bisher vom G-BA kein Zusatznutzen basierend auf den PROs ausgesprochen wurde. Das heißt, hier haben wir methodisch massive Herausforderungen, die uns bekannt sind, mit denen wir irgendwie versuchen umzugehen, die man im Detail über die Zeit hin versuchen wird zu lösen, aber im konkreten ist ein Overall Survival oder auch ein Progression-free Survival ein einfacher zugänglicher Parameter.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Vielleicht nur eine Ergänzung: Über die Responder-Analyse kann man sicherlich debattieren. Die eigentliche Analyse BCS war ja Time to Event. Da sehe ich nicht, warum das liberaler werden sollte.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, dass letztlich der Unterausschuss entscheiden muss, wie das zu bewerten ist. – Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ganz kurz dazu: Weil Time to Event auf der Response beruht – das ist Time to Response –, spielt das eine Rolle.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay, das lasse ich so stehen. – Jetzt schaue ich noch einmal in die Runde, ob noch jemand Fragebedarf hat. – Frau Dr. Faber.

**Frau Dr. Faber:** Ich möchte nur eine kurze Anmerkung zu dieser Diskussion über die Lebensqualität machen. Aus Sicht der Patientinnen, die wir hier zu vertreten haben, finden wir es nicht in Ordnung, diese Diskussion jetzt auf irgendwelche technischen bzw. statistischen Details abzuwerten. Es ist für Patientinnen eine unglaublich wichtige Frage, zuverlässige Aussagen zur Lebensqualität zu haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Ich glaube, Frau Dr. Faber, dass Sie da vielleicht etwas missverstehen. Ich habe Herrn Professor Ruof so verstanden, dass er gesagt hat, dass die Studien zu einer Zeit aufgesetzt worden sind, wo das nicht so im Fokus stand, sich heute der Fokus aber insofern etwas verändert hat, die Zeitschiene da also eine Rolle spielt. – Herr Professor Ruof.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Frau Faber, noch einmal – ganz wichtig –: Das, was bei den Patientinnen ankommt, ist am Ende das Entscheidende. Ich denke, da sind wir uns alle einig.

Bezüglich Lebensqualität oder PROs ist eine der ersten Fragen: Was ist denn die Hypothese? – Bei sehr vielen Therapien hat man am Anfang eine Verschlechterung – Sie kennen es aus vielen onkologischen Therapien: Haarausfall usw. usf. –, um anschließend in eine Verbesserung zu kommen. Das heißt, über die primäre Studienbeobachtungszeit wäre es gar nicht möglich, die Verbesserung zu messen. Das heißt: Wann wollen Sie denn welche Verbesserung messen? Welche Hypothese haben Sie ganz konkret? – Sehr häufig wird ein therapeutischer Nutzen mit einer initialen Verschlechterung der Lebensqualität usw. eingekauft. Im konkreten Fall finden wir die Ergebnisse dahin gehend schon einmal gar nicht schlecht, dass ein neues Therapieverfahren mit acht Monaten zusätzlichem Lebenszeitgewinn eingeführt wird, ohne durch Verschlechterung der Lebensqualität eingekauft zu werden. Das halten wir schon einmal für einen Gewinn. Dass das künftig weiter spezifiziert werden muss, auch langfristig nach Therapieende dann erfasst werden muss, ist klar. Hier gibt es viele methodische Probleme – ich will sie gar nicht als Entschuldigung nutzen –, die zu berücksichtigen sind.

Gestatten Sie mir vielleicht noch einen Punkt, Herr Vorsitzender: Diskussionen über Morbidität, progressionsfreies Überleben und die Ansprechrate haben wir intensiv geführt. In diesem Raum – so habe ich es wahrgenommen – war immer die Diskussion, progressionsfreies Überleben sei primär nicht patientenrelevant, sondern nur, wenn es mit Symptomen, Symptomänderung oder einem Therapiewechsel verbunden ist. Ich bitte Sie, in Ihrer Diskussion wirklich noch einmal dieses Paper von *Lancet Oncology* zu Rate zu ziehen. Auf Seite 467 steht der Hinweis, dass 77 Prozent der Patientinnen nach Diskontinuierung der Studienmedikation, zum Beispiel – das überwiegt – wegen Progress, eine andere Medikation erhalten haben. Welche andere Medikation, ist in Tabelle 2 dargestellt. Das heißt, es hat ein Therapiewechsel nach Progress stattgefunden. Das halten wir für patientenrelevante Morbidität. Das bitte ich Sie, bei Ihrer anschließenden Diskussion zu berücksichtigen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Ruof, das werden wir auf jeden Fall machen. Zum Thema Lebensqualität möchte ich gerne darauf hinweisen, dass der G-BA, insbesondere der Unterausschuss Arzneimittel, schon besonderen Wert auf dieses Thema legt – neben anderen Themen wie Mortalität, Morbidität und auch Lebensqualität. Ich glaube, das ist eine andere Gewichtung, die im Grunde im Fokus ist. Da kann ich nur der Industrie empfehlen, den Aspekt etwas stärker in das Zentrum zu rücken. Das ist eine Sichtweise, die, glaube ich, sehr patientenrelevant ist und an Bedeutung zunimmt.

Aber insgesamt noch einmal: Die ganzen Fragen, die gestellt worden sind, haben keinen bewertenden Charakter gehabt. Vielmehr ging es im Rahmen der Anhörung im Grunde darum, dass wir von Ihnen etwas wissen wollen, und Sie etwas erzählen sollen. Die abschließende Bewertung findet dann im weiteren Verfahren statt.

Meine Anregung wäre jetzt, doch ein wenig auf die Uhr zu schauen. Auf der Agenda habe ich Frau Müller, dann noch einmal Frau Wieseler und dann Herrn Dr. Dintsios. Ihnen, Herr Professor Ruof, gebe ich anschließend noch einmal das Wort für eine abschließende Stellungnahme, also insofern kein Problem.

**Frau Dr. Müller:** Ich ziehe zurück.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Okay. – Dann Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Vielleicht verbindet das jetzt die Lebensqualität mit den Post-Progress-Behandlungen ganz gut. Ein Problem, das wir generell in den Onkologiestudien sehen, ist, dass die Lebensqualität nur bis zum Progress erhoben wird – wie auch hier. Da sollten wir in eine Diskussion kommen, dass die Lebensqualität über den Progress hinaus erhoben wird. Das adressiert das Problem, das Sie angesprochen haben, nämlich über welche Lebensqualität zu welchem Zeitpunkt wir eigentlich reden. Das können wir nur beurteilen, wenn sie im Grunde genommen bis zum Eintreten des Todes erhoben wird. Damit würden wir dann auch abbilden, welchen Einfluss gegebenenfalls Therapien nach dem Progress auf die Patienten haben.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Professor Schneeweiss, Sie hatten sich dazu gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO):** Ich habe die Lebensqualitätsdiskussion eine Zeit lang mitverfolgt. Ich kann Ihnen nur sagen: Wir versuchen seit mehr als zehn Jahren, Lebensqualität valide zu erfassen. Es gibt schöne Übersichtsarbeiten, dass es mehr als 30 Tools gibt, die letztendlich wahrscheinlich alle nicht die Lebensqualität der Patientinnen abbilden. Vor diesem Hintergrund versuchen wir, andere objektivierbare Parameter einzuführen. Das sind eben die unerwünschten Ereignisse. Da hat uns das IQWiG ja eine sehr schöne Vorlage gegeben: Schaut doch bitte nach den unerwünschten Ereignissen pro Zeiteinheit und Patienten, um zu berücksichtigen, dass eben die Patientinnen unter Pertuzumab im Schnitt sechs Monate länger bis zum Progress leben. Da kam letztendlich heraus, dass die Ereignisse pro Zeiteinheit und Patient im Pertuzumab-Arm insgesamt geringer waren als im Placebo-Arm. Das bitte ich einfach zu bedenken.

Es bleibt dabei: Die Lebensqualität, diese PROs, die Patient-reported Outcomes, sind der entscheidende Endpunkt, aber sie sind schwer und letztendlich wahrscheinlich im Moment nicht valide zu messen.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich darf ganz spontan dazu sagen und auch einen Lesetipp geben, Herr Schneeweiss: Im neuesten *New England Journal of Medicine* ist ein Editorial von einem Spezialisten aus den USA, wo dieses Thema am Beispiel der Krebserkrankungen sehr vernünftig abgehandelt wird. Es gibt sehr wohl komplexe Scores, die die PROs, die Sie angesprochen haben, valide abfragen können. Ich glaube, es muss einfach ein Umdenken einsetzen. Das haben wir hier wiederholt diskutiert. Herr Ruof hat ja sehr ehrlich Selbstkritik für die pharmazeutische Industrie geübt. Sie muss einfach diese Parameter einbeziehen. Es würde mir in gar keinem Fall reichen, dass der Therapiewechsel dann als Morbiditätsparameter herangezogen wird. Vielmehr brauchen wir Patient-reported Outcomes, die sowohl den Verlauf der Erkrankung und die Symptome, die dadurch auftreten, berücksichtigen wie natürlich auch die aus schweren unerwünschten Wirkungen resultierenden Beeinträchtigungen der Patienten. Beides muss man kombiniert betrachten. Ich bin sicher, dass es dort von Arbeitsgruppen, die derzeit vorwiegend in den USA unterwegs sind, in Kürze entsprechende valide Instrumente gibt.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Danke für den Hinweis. – Herr Professor Schneeweiss, Ihre Schlussfolgerung habe ich geteilt. Ich kann Ihnen nur sagen, das Thema Lebensqualität beschäftigt diesen Ausschuss nicht zum ersten Mal. Als Jurist kann ich nur darauf hinweisen: In der Verfahrensordnung ist es vorgeschrieben, auch diesen Aspekt mit abzuprüfen.

**Herr Prof. Dr. Schneeweiss (AGO):** Absolut. Ich bin vollkommen bei Ihnen. Ich bin auch vollkommen bei Herrn Ludwig. Wir müssen das machen. Ich habe dieses Editorial nicht dezidiert im Kopf, aber das Entscheidende ist doch: Warum diskutieren wir denn? Weil es nicht das valide Instrument gibt, weil jedes Instrument, das angeblich valide ist, schon in dem Moment, in dem es validiert ist, überholt ist. Das ist unser Problem. Deswegen diskutieren wir darüber. Wenn wir ein Instrument hätten, das prospektiv in den Studien mitgeführt würde und dann zeigen würde, wie es aussieht, dann würden wir diese Diskussion hier nicht führen müssen.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das lasse ich als Statement jetzt so stehen. – Auf der Agenda steht noch Herr Dr. Dintsios.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ich wiederhole mich ja gerne; Herr Ludwig kennt meine Statements. Ich bin der Auffassung, dass Lebensqualität nichts anderes ist als psychometrischer Konstruktivismus; ich bleibe auch dabei. Das sehen Sie genau an dieser Problematik mit den unterschiedlichen Instrumenten. Wenn Sie validieren wollen, validieren Sie auf das eine, auf das andere, dann haben Sie schöne Gold-Validierungen, aber das ist in Wahrheit eine psychometrische Spielerei.

Zwei Punkte zur Lebensqualität würden mich aber trotzdem noch interessieren. Ich sehe genauso wie Frau Wieseler den Nachteil in der explorativen Erhebung, bin aber nicht der Auffassung, dass es unbedingt zielführend sein muss, wie das IQWiG vorgegangen ist. Frau Wieseler hat von einer eher liberalen Auswertung gesprochen, weil unter demselben Punktescore eine Frage war, der Zugang, Punktescore bezogen auf die Responder-Definition. Das stimmt so. Sie hat dann hier als möglichen Lösungsweg eine Art Sensitivitätsanalyse gefordert. Nichtsdestotrotz, wer hätte denn das IQWiG daran gehindert, es so auszuwerten und es in seiner Aussagekraft zu relativieren? Das heißt, es gibt einen Riesenunterschied. Ich folge jetzt wirklich Sackett in seiner Definition von evidenzbasierter Medizin: Wenn die vorhandene Evidenz Mängel hat, versuche ich, diese Mängel auszumerzen, zum Beispiel über eine Sensitivitätsanalyse, also das, was Frau Wieseler vorgetragen hat, aber ich verwerfe sie nicht. Das ist das Problem. Das ist, glaube ich, ein Makel, der die Prozesse hier im Rahmen der frühen Nutzenbewertung nach § 35a seit Beginn begleitet. Das können Sie mir glauben, Herr Vö-

cking. Ich war bei allen Anhörungen dabei, bei einer nicht, aber letztendlich war ich bei allen; das können Sie in den Protokollen nachverfolgen.

Der zweite Punkt, den ich sehr interessant fand, kommt auch wieder von Frau Wieseler: Man möge doch die Lebensqualität weiterhin bis zum Exitus verfolgen und nicht dann stoppen, wenn der Progress eingetreten ist und es zu einem Therapiewechsel kommt. Das wäre allerdings eine Bewertung der Therapieregime, nicht der zu bewertenden Substanz als solche. Denn ich würde dann die Lebensqualität unter den Interventionen mitbewerten, die im Rahmen des Therapiewechsels nach dem Progress zum Einsatz gekommen sind. Ich glaube, damit würden wir jeder Substanz, die wir hier bewerten, Unrecht tun; denn das sind Effekte, die durch den Therapiewechsel mit anderen Substanzen entstehen. Deswegen möchte ich Sie daran erinnern: Lesen Sie das Sozialgesetzbuch bitte genau. Wir bewerten hier die Intervention und nicht Therapieregime in toto bis zum Exitus mit all den möglichen Folgen nach dem Progress. Was davor passiert, bin ich vollkommen auf Seiten des IQWiG: Natürlich ist die Vorbehandlung ausschlaggebend. Aber danach – das ist meine Auffassung – würden wir mit dem, was Frau Wieseler vorschlägt, nicht dem Gesetz Folge leisten. Evidenzbasiert medizinisch betrachtet macht das vielleicht sogar Sinn, aber es ist im rechtlichen Rahmen nicht so vorgesehen, zumindest nach meiner Lesart.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Herr Dr. Dintsios, danke für den Hinweis, insbesondere für den rechtlichen Hinweis, die Vorschriften genau zu lesen. Das finde ich gut. Ich kann nur darauf hinweisen: Ich habe am SGB selbst mitgewirkt, Teile stammen aus meiner eigenen Feder. Deswegen bin ich sehr bemüht, insbesondere als Rechtsanwalt, unsere Gesetze genau zu lesen. Danke für den Hinweis.

Ich schaue in die Runde. Frau Wieseler, wenn es unbedingt notwendig ist, dann würde ich Ihnen noch einmal das Wort geben.

**Frau Dr. Wieseler:** Ganz kurz. Wir konnten die Sensitivitätsanalyse nicht machen; dafür braucht man individuelle Patientendaten. Die Betrachtung nach Progress machen wir auch über das Overall Survival. Ich glaube nicht, dass der vfa infrage stellt, dass wir diesen Effekt berücksichtigen sollten.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Das nehmen wir zur Kenntnis. – Ich schaue jetzt in die Runde. Ich sehe keine spontanen Bemerkungen, Fragestellungen oder anderes. Wir könnten dann zum Abschluss kommen. Wir haben jetzt relativ viel Zeit verbraucht. Aber mir war wirklich daran gelegen, dass alle Aspekte angesprochen werden.

Herr Professor Ruof, ich würde Ihnen gerne, wenn Sie wollen, noch einmal zu einem kurzen Abschlussstatement das Wort geben, bevor ich die Sitzung schließe.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank, Herr Vöcking, und vielen Dank, verehrte Kolleginnen und Kollegen des G-BA für diese engagierte Diskussion, die uns auch hausintern – das darf man ehrlich sagen –weiterhilft; denn für künftige Dossiers sind wir bemüht, sagen wir einmal, die Sachen optimal zu Ihrem Nutzen und natürlich letztendlich zum Nutzen der Patientinnen und Patienten vorzubereiten.

Ich fasse die Punkte, die uns wichtig sind, noch einmal kurz zusammen.

Das IQWiG hat eine Abstufung der Evidenzlage von Hinweis auf Anhaltspunkte vorgenommen mit der Begründung, dass die Daten zu den Nebenwirkungen unzureichend geliefert waren. Diese Daten haben wir nachgeliefert, sowohl die Subgruppen viszeral/nicht viszeral als auch die zeitadjustierten. Methodische Probleme wurden diskutiert. Trotzdem bitten wir um eine Berücksichtigung bei Ihrer Beur-

teilung. Letztendlich ist hier aus unserer Sicht die Grundlage für die Evidenzkategorie „Hinweis“ gegeben.

Der zweite aus unserer Sicht wichtige Punkt ist, auf das Gesamtüberleben hinzuweisen. Es gibt Aussagen von Herrn Hecken und auch noch von Herrn Hess – diese sind mündlich überliefert –, größer als fünf Monate wäre erheblich. Wir haben hier in einem weit fortgeschrittenen Stadium 8 bis 19 Monate gewonnene Überlebenszeit. Das halten wir für erheblich. Da hat das IQWiG ja auch entsprechend zugestimmt.

Der dritte Punkt – aus unserer Sicht ist dies ganz wichtig – ist die Frage der Morbidität. PFS und Ansprechraten wurden intensiv diskutiert. Ergänzend ins Spiel zu bringen ist die Tatsache, dass bei drei Vierteln, bei 77 Prozent der Patientinnen im Anschluss an die Diskontinuierung der Studienmedikation, also nach Progress, ein Therapiewechsel vorliegt. Das halten wir für patientenrelevant.

Zuletzt. Hinsichtlich der Subgruppenbildung, die intensiv diskutiert wurde, möchte ich noch einmal auf die Tatsache hinweisen, dass die Baseline-Charakteristika der Viszeralen und Nicht-Viszeralen nicht geplant, abgestimmt und abgeglichen waren; dafür wurde nicht randomisiert. Hierdurch kommt es zu einer Verzerrung. Wir haben letztendlich ein Disease-free Survival vor Progress der Erkrankung, also vor Studieneinschluss, von 28 Monaten im Pertuz-Arm, 42 im Placebo-Arm. Hier ergibt sich eine Verzerrung zuungunsten der Pertuzumab-Gruppe, die natürlich bei diesen ganz geringen Zahlen, die da im Hintergrund sind, mit zu Buche schlägt. Von daher: Falls Sie sich, was nicht in unserem Sinne wäre, entscheiden, die Population zu unterteilen – wir denken, es ist eine Population, die durch einen Biomarker gut charakterisiert ist; deswegen ist unser Plädoyer, die Population gesamthaft zu betrachten –, wäre unsere Bitte, für die zweite Population den Zusatznutzen als nicht quantifizierbar zu beschreiben und nicht als nicht existent. – Vielen Dank für die Anhörung.

**Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender):** Professor Ruof, schönen Dank für das abschließende Statement. Wenn Sie sich erinnern: Da schließt sich fast der Bogen. Ich habe diese Punkte, die Sie gerade genannt haben, auch zu Anfang genannt. Ich fasse von meiner Seite so zusammen – so ähnlich hat Professor Wörmann es angedeutet –: Subgruppenbildung und Frage der Sinnhaftigkeit ist das eine, die Frage der Relevanz, was Nebenwirkungen und Ihre Stellungnahmen angeht, ist das andere.

Ich kann Ihnen zusichern, dass das, was Sie heute vorgetragen haben, alles in die Bewertung einfließen wird. Ich bitte noch einmal um Verständnis, dass ich Ihnen zu Anfang gesagt habe, dass Fragen nicht sofort beantwortet werden. Aber ich hoffe jetzt auf Ihr Verständnis. Sie sehen daran, wie die Diskussion gelaufen ist, dass es sinnvoll ist, nicht vorschnell Antworten zu geben, sondern alles zu reflektieren, was die verschiedenen Sachverständigen genannt haben, um dann zum richtigen Votum zu kommen.

Danke für die Anhörung heute. Ich danke allen, auch den Sachverständigen, für ihren Beitrag. Ich schließe damit nach einem Blick in die Runde die Sitzung und wünsche Ihnen einen guten Heimweg und sage insbesondere: Bleiben Sie gesund.

Schluss der Anhörung: 11.58 Uhr