

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

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

**hier: Wirkstoff Trastuzumab Emtansin**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 12. Mai 2014  
von 10.02 Uhr bis 11.43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

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

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Dr. Heßler  
Frau Krapfenbauer

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

Herr Dr. Erdmann  
Frau Reim

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

Herr Dr. Claus

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pierre Fabre Pharma GmbH:**

Frau Pfeiffer  
Herr Dr. Huber (nicht anwesend)

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

Herr Prof. Dr. Ludwig  
Herr Dr. Paulides

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

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

Angemeldeter Teilnehmer für die **Kommission Mamma der AGO:**

Herr Prof. Dr. Lux

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

Herr Dr. Dintsios  
Frau Orben

Beginn der Anhörung: 10.02 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Guten Morgen, meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie zu der 101. Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel. Wir befinden uns heute im mündlichen Anhörungsverfahren im Rahmen eines schriftlichen Stellungnahmeverfahrens zur frühen Nutzenbewertung von Arzneimitteln.

Basis des heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28.03.2014. Das IQWiG hat in dieser Dossierbewertung, ausgehend von vier Teilpopulationen, die gebildet worden sind, für die Teilpopulationen A, C und D einen Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. Bezogen auf die Teilpopulation B sieht das IQWiG einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen. Mit dieser Bewertung haben sich eine Reihe von schriftlichen Stellungnahmen auseinandergesetzt, die sich in erster Linie – ich verkürze das jetzt einmal – a) auseinandersetzen mit der Sinnhaftigkeit der Subgruppenbildung bei einer insgesamt so kleinen Patientenpopulation und b) auch infrage stellen, ob unterschiedliche zVT – wie sie hier zugrunde gelegt worden sind – noch den heutigen Therapierealitäten in praxi entsprechen. Das wird wahrscheinlich auch Hauptgegenstand des heutigen Anhörungsverfahrens sein. Wir brauchen uns hier wahrscheinlich nicht über irgendwelche Kostentabellen oder sonstige Dinge zu unterhalten, sondern es geht eben um diese zentrale Frage.

Im schriftlichen Stellungnahmeverfahren haben Stellung genommen: Roche Pharma AG als Hersteller, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die DGHO, die AGO, genauer die Kommission Mamma der AG Gynäkologische Onkologie e. V., GlaxoSmithKline, medac, Eisai, Pierre Fabre GmbH, Novartis, mamazone – Frauen und Forschung gegen Brustkrebs e. V., Brustkrebs Deutschland e. V. und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zur heutigen Anhörung sind erschienen: Herr Dr. Knoerzer, Herr Professor Ruof, Frau Dr. Scherer und Herr Dr. Pintoffl von Roche, Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Paulides von der AkdÄ, Herr Dr. Heßler und Frau Krapfenbauer von Eisai, Herr Dr. Erdmann und Frau Reim von medac, Herr Dr. Claus von Novartis, Herr Professor Lux von der Kommission Mamma der AGO, Frau Pfeiffer von Pierre Fabre – der andere von Ihnen gemeldete Kollege ist nicht da?

**Frau Pfeiffer (Pierre Fabre Pharma):** Ein Kollege ist verhindert!

**Herr Hecken (Vorsitzender):** – okay –, Herr Dr. Dintsios und Frau Orben vom vfa, Herr Professor Wörmann und Frau Professor Lüftner von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. – Habe ich jemanden nicht aufgerufen, der da ist? – Nein, das ist nicht der Fall.

Dann habe ich einen kurzen Hinweis zum Verfahren. Wir führen Wortprotokoll, das heißt, wenn Sie Ihre Statements abgeben, bitte jeweils Namen, Unternehmen bzw. Entsendeorganisation nennen. Bitte nicht noch einmal komplett vortragen, was Gegenstand Ihrer schriftlichen Stellungnahme war, sondern die Punkte, die hier jetzt wirklich ventiliert diskutiert werden sollen.

Ich schlage entsprechend der üblichen Praxis vor, dass wir mit dem pharmazeutischen Unternehmer, der das Dossier zur Nutzenbewertung eingereicht hat, beginnen. Ich sehe schon: Herr Professor Ruof hat sich das Mikrofon herbeigezogen. – Herr Ruof, bitte geben Sie aus Ihrer Sicht eine kurze Stellungnahme zur Dossierbewertung und den Problemen der Dossierbewertung des IQWiG ab. Sie haben das Wort, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank, Herr Hecken. – Einen schönen guten Morgen, verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses! Genau so, wie Sie es sagen, ist es, Herr

Hecken: Was uns im Zusammenhang mit dieser Substanz hier am meisten beschäftigt, ist natürlich die zweckmäßige Vergleichstherapie. Es ist eine Substanz, die für eine kleine Subgruppe an Patienten, die eben über einen Biomarker gestützt identifiziert werden, gedacht ist; so ist bereits eine Subgruppenbildung gewissermaßen in der gesamten Konzeption der Substanz des Moleküls und auch des klinischen Programms vorgesehen. Da haben wir natürlich die Frage, inwieweit eine weitere Subgruppenbildung, wie sie der G-BA vorgenommen hat, Sinn macht und dem klinischen Alltag entspricht.

Bevor ich darauf eingehe, möchte ich noch kurz die Kollegen vorstellen: Ganz links von mir sitzt Frau Dr. Scherer, die als Ärztin und Teamleiterin im Market Access tief in das Dossier involviert ist. Direkt neben mir sitzt Herr Dr. Pintoffl, der als Hämatologe und Onkologe bei uns im Haus den Bereich Gynäkoonkologie als Medical Leader vertritt. Zu meiner Rechten sitzt der Leiter der Biostatistik, Herr Dr. Knoerzer; ihn kennen Sie schon ebenso wie mich.

Die Substanz selbst ist das Molekül Trastuzumab Emtansin mit Handelsname Kadcyła<sup>®</sup>, welches wir Ende vergangenen Jahres auf den Markt gebracht haben. Es ist ein hochintelligenter Wirkansatz, der aber gut verständlich ist. Das Antikörperprinzip, das wir schon aus bisherigen Verfahren kennen, ist jetzt eben angereichert durch ein hochwirksames Chemotherapeutikum, mit dem der Antikörper gewissermaßen bestückt ist. So kann dieses hochwirksame Chemotherapeutikum erstmals direkt an den Tumor appliziert werden. Dadurch erreicht man gewissermaßen eine doppelte Wirkung am Tumor, nämlich den wirksamen Antikörper und das Chemotherapeutikum, gleichzeitig mit dem Ziel, die Nebenwirkungen möglichst dadurch zu reduzieren, dass man das Chemotherapeutikum nicht systemisch anfluten lässt, sondern ganz gezielt nur dorthin bringt, wo es hinkommen soll. Das ist das Prinzip, und die EMILIA-Studie, unsere pivotale Phase-III-Studie, zeigt, dass sich das Prinzip auch in der klinischen Realität so abbildet. Es ist eine Studie mit ca. 1.000 Patientinnen, die jeweils hälftig Trastuzumab Emtansin und dem Kontrollarm Lapatinib und Capecitabin zugeordnet sind.

Man sieht an den Endpunkten, die sich in dieser Studie ergeben, dass sich das Wirkprinzip auch wirklich klinisch sehr breit, wie es gedacht ist, repräsentiert. Zum einen hat es auf den zentralen onkologischen Outcome des Overall Survival, also der Überlebensrate, einen positiven Effekt von in etwa 2 auf 2,5 Jahre bei diesen palliativ behandelten Patientinnen. Wir haben außerdem Morbiditätseffekte im Bereich des progressionsfreien Überlebens bzw. der Response-Rate, die signifikant sind. Das spiegelt sich auch in den Patient-reported Outcomes wider, wo wir die beiden validierten Instrumente, den FACT-B und den TOI-PFB, eingesetzt haben und dort erstmals auch in diesen Indikationen den in diesem Haus sehr intensiv diskutierten Effekt auf die Patient-reported Outcomes sehen können, also die Zeit bis zur Symptomprogression. Es hat uns natürlich sehr gefreut, dass wir in der Lage waren, dieses Element klinisch nachzuweisen, und wir bitten das Haus darum, das entsprechend zu reflektieren und zu würdigen. Dann haben wir auch Effekte auf die Nebenwirkungen, wo wir ein günstigeres Nebenwirkungsprofil haben als die Vergleichssubstanz, sich also so das Wirkprinzip auch in der klinischen Realität umsetzt.

Insgesamt sind wir in einem palliativen Setting, und die Zielvorgaben zum Beispiel nach Disease-Management-Programmen für Therapien von Patienten in diesen palliativen Settings sind eine Erhöhung des Überlebens, ein Erhalt der körperlichen Funktion, eine Verbesserung der Lebensqualität und weniger Beschwerden für die Patienten. Ich denke, wir können mit diesem sehr breiten Wirkansatz einen guten Beitrag zur Therapie liefern. Aus diesem Grund haben wir ja auch einen erheblichen Zusatznutzen für dieses Produkt selbst angenommen und in unserem Dossier so angegeben. Wir freuen uns natürlich, dass das IQWiG dieser Einschätzung im Wesentlichen gefolgt ist. Es wird sicherlich heute auch ein Diskussionspunkt in der Runde, wie der G-BA das sieht, ob er sowohl die

Breite des Wirkprofils, die Effekte auf die Lebensqualität als auch diesen erheblichen Zusatznutzen so anerkennt und sieht.

Der zweite Diskussionspunkt ist, wie Sie bereits geschildert haben, Herr Hecken, die Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Aus unserer Sicht sollte eine zweckmäßige Vergleichstherapie für alle Patienten vorgesehen werden. Die Locally Advanceds betrifft eine kleine Gruppe an Patientinnen, die sowieso individualisiert therapiert werden. Die große Gruppe, die sicher kontrovers ist, umfasst die Patientinnen, die nicht mit Anthrazyklinen vorbehandelt sind. Da kann aus unserer Sicht eine regelhafte Versorgung dieser HER2-positiven Patientinnen mit einer nicht HER2-spezifischen Therapie aus unserem Hause nicht unterstützt werden. Das entspricht aus unserer Sicht nicht dem Stand der medizinischen Wissenschaft in diesem Kontext. Wir zitieren hierbei die Leitlinien, die in jedem Falle bei diesem metastasierten Brustkrebs bei HER2-positiven Patientinnen eine HER2-spezifische Therapie empfehlen. Wir zitieren das Disease-Management-Programm von 2011 aus diesem Hause ebenso wie die tragenden Gründe zu Pertuzumab, wo explizit geschrieben wird, dass eine HER2-positive Erkrankung eine HER2-spezifische Therapie nach sich ziehen sollte, und, da es ja zum Teil eine regulatorische Diskussion ist und sie sich auf die Fachinformation bezieht, zitieren wir auch die Fachinformation von Herceptin®; das darf ich direkt machen. In der Fachinformation steht unter Punkt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“:

Wenn möglich, sollte der Arzt eine Anthrazyklin-Therapie noch bis zu 27 Wochen nach Absetzen von Herceptin vermeiden.

In diesem Kontext bestehen bei uns Bedenken, eine regelhafte Versorgung dieser Patientinnen mit Anthrazyklin-Monotherapie durchzuführen. Wir denken, es ist ein vorselektiertes Patientengut. Sie haben sicher aus bestimmten Gründen primär keine Anthrazykline erhalten, und jetzt 27 Wochen zu warten, bis sie eine Anthrazyklin-Monotherapie, für die es keine Evidenz gibt, bekommen, ist aus unserer Sicht problematisch.

Wir freuen uns natürlich auf die Diskussion mit den Fachexperten und appellieren auch ein Stück weit an das AMNOG als, wie Sie immer sagen, lernendes System, ob es da eine Möglichkeit gibt, in die Diskussion zu kommen. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ruof, für diese einleitenden Worte. – Ob sich der Gemeinsame Bundesausschuss die Bewertung des IQWiG, bezogen auf die Patientenspopulation B, zu eigen macht, werden wir Ihnen natürlich heute hier nicht beantworten, sondern das sollte sich auch aus der heutigen Diskussion ergeben.

Für mich ist der erste Punkt, über den wir sprechen sollten, die Frage, die sich mir beim Lesen des Dossiers und der Dossierbewertung und der Stellungnahmen ergeben hat, ob die zwingende Vorbehandlung mit Anthrazyklin – das haben auch Sie ja am Schluss adressiert – heute noch Stand der Medizin bei Patientinnen mit Mammakarzinom ist – ja oder nein. Das ist, glaube ich, die entscheidende Fragestellung, von der wir ausgehen müssen, wenn es um die Bewertung der anderen Teilpopulationen geht. Das wäre eine Fragestellung, die ich jenseits weiterer Wortmeldungen, die ich selbstverständlich gerne zulasse, auch an die Fachexperten, an die Fachgesellschaften und vielleicht auch an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft richten möchte, weil das für mich, sage ich einmal, der Dreh- und Angelpunkt ist, nach welchem Sinn und in welche Richtung hier die Subgruppenbildung etc. pp. läuft. – Herr Wörmann, Sie hatten sich gemeldet. Bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielen Dank. – Ich sollte vielleicht kurz den Hintergrund erklären. Ich glaube, der Hintergrund, warum die Anthrazykline so sensitiv betrachtet werden, sind die ersten Studien von Herceptin®/Trastuzumab bei Patientinnen mit metastasiertem Mammakarzinom. Damals

gab es eine Rate bei Herzinsuffizienz von fast 20 Prozent. Das hat alle sehr geprägt. Das Problem war damals, dass Herceptin® und Anthrazykline parallel, gleichzeitig eingesetzt wurden. Herceptin®/Trastuzumab hat eine leichte Kardiotoxizität, Anthrazyklin hat eine hohe Kardiotoxizität. Damals sahen die Statistiken so aus, dass es offensichtlich nicht eine additive, sondern eine synergistische toxische Wirkung auf das Herz gibt. Das hat, glaube ich, ganz viele damals so beeindruckt, dass sie heute die Kombination Anti-HER2 und Anthrazykline ein bisschen scheuen wie der Teufel das Weihwasser. Ob das immer in allen Punkten so gerechtfertigt ist, das will ich jetzt gar nicht sagen. Zumindest ist es in der Praxis so, dass eine große Zurückhaltung da ist.

In der adjuvanten Situation ist es heute Standard, dass Anthrazykline zuerst gegeben werden, wenn eine Patientin das braucht, nicht mit HER2, und die Schemata sind häufig so aufgebaut, dass man dann erst die Medikamente gibt, die man zum Beispiel mit Herceptin®/Trastuzumab zusammen geben kann. Das hat ganz viele geprägt.

Dazu kommt, dass wir inzwischen auch gelernt haben – aber nicht alleine aus der Mammakarzinombobachtung –, welche Patientinnen mit Anthrazyklinen nicht umgehen können. Das sind zum Beispiel Patientinnen, die vorher einen hohen Blutdruck oder andere Herzschwächen haben. Diese bekommen keine Anthrazykline. Ich glaube, das erklärt auch die relativ hohe Rate von 40 Prozent an Patientinnen in dieser Studie, denen man keine Anthrazykline gegeben hat. Ob man das in jedem Falle in einem Konsil genauso sehen würde, wenn da zehn Experten drübergucken, weiß ich nicht. Aber die Realität ist so, dass es nicht kombiniert wird. Deswegen stehen bei uns, aber auch in anderen Leitlinien Anthrazykline bei diesen Patientinnen nicht als Vergleichstherapie zur Verfügung; es wird nicht eingesetzt, denn man müsste parallel die Anti-HER2-Therapie absetzen. Das fällt allen ganz schwer, weil alle davon ausgehen, dass diese Anti-HER2-Therapie den Patientinnen die inzwischen ja beeindruckend lange Überlebenszeit gebracht hat. Früher dachten wir, das sind die Patientinnen mit der kurzen Überlebenszeit, aber heute haben sie, wie in dieser Studie gesehen, selbst im Vergleichsarm in dieser schlechten Situation 2 bis 2,5 Jahre Überlebenszeit.

Deswegen haben wir uns relativ prononciert dafür ausgesprochen und sagen: Die Anthrazykline kann man nicht als Vergleichstherapie nehmen, selbst wenn man im Einzelfall bei irgendeinem darüber diskutieren könnte. Als Standard ist das nicht etabliert und auch nicht etablierbar. Deswegen ist, glaube ich, diese Vergleichstherapie außerhalb dessen, was die Leitlinien empfehlen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Professor Lux, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO):** Ich bin Vertreter für die AGO in der DGGG und DKG. – Man muss es auch historisch betrachten. Wenn wir zehn Jahre zurückgehen, dann war Anthrazyklin sicherlich bei einer Patientin mit Mammakarzinom Pflicht, und es wurde immer versucht, irgendwie Anthrazyklin durchzuführen. Mittlerweile sind wir aber zehn Jahre weiter, haben durch die Nebenwirkungen viel gelernt, was Herzinsuffizienzen, aber auch andere akute Nebenwirkungen unter Anthrazyklin angeht wie Emesis, Nausea, Haarausfall etc., und versuchen in alle Richtungen anthrazyklinfrei zu werden. Dies betrifft nicht nur das HER2/neu-positive Mammakarzinom, sondern auch das negative, wo anthrazyklinfreie Therapien durch Studien zum Teil schon erprobt sind und auch eingesetzt werden. Beim HER2/neu-positiven Mammakarzinom ist die Studienlage noch deutlich besser, sodass man in der Neoadjuvanz und Adjuvanz anthrazyklinfrei therapieren kann; man hat nämlich gute Daten zum Gesamtüberleben und noch bessere Daten letztendlich zum Nebenwirkungsprofil. Ein Beispiel aus den USA: Beim HER2/neu-positiven Mammakarzinom werden in einigen Regionen schon bis zu 90 Prozent anthrazyklinfrei therapiert, und zwar mit dem Schema bestehend aus Taxan/Platin plus zielgerichteter Substanz. Somit werden wir in Zukunft auch nicht eine erhöhte Rate

an Vortherapien haben, sondern immer weiter dahin kommen, dass HER2/neu-positive Kollektive immer weniger Anthrazykline in der Vorgeschichte haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es hierzu Fragen von den Bänken? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ich habe nur noch eine kleine Nachfrage. Sie haben ja vonseiten der DGHO und der AGO den derzeitigen Stellenwert von Anthrazyklinen sehr ausführlich geschildert. Herr Wörmann hat sich auch zu den Leitlinien geäußert. Sehen Sie das so, dass sich dieser – ich möchte einmal sagen – Paradigmenwandel bezüglich der Anthrazyklin-Therapie auch wirklich schon in den Leitlinien so niedergeschlagen hat?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Sie dürften eigentlich keine Leitlinien finden, wo in der Situation, die jetzt hier für Trastuzumab Emtansin diskutiert wird, Anthrazykline empfohlen werden, und schon gar nicht als Monotherapie. Ich kenne keine Leitlinie, in der das drinsteht. Wir machen es nicht und empfehlen es nicht. Ich weiß nicht, wo das gefunden werden sollte. In aktuellen Leitlinien? – Da müsste man mich belehren. Ich kenne das nicht, ich sehe das nicht, ich würde das auch nicht reinsetzen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen von den Bänken? – Wie sieht die AkdÄ das? Herr Professor Ludwig oder Herr Paulides? Vielleicht auch mit Blick auf die Zulassungen?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Prinzipiell stimme ich dem natürlich zu. In der adjuvanten, neoadjuvanten Therapie sind Anthrazykline bei HER2-positiven Mammakarzinomen natürlich weiter enthalten, in der metastasierten Situation als Monotherapie nicht. Dass Anthrazykline bei Mammakarzinomen generell sehr gut wirksam sind, steht, glaube ich, außer Frage. Dass man versuchen wird, gerade bei einer gelegentlich doch chronisch verlaufenden Erkrankung, Anthrazykline möglichst zu vermeiden, um Kardiotoxizitäten und damit natürlich erhebliche Einschränkungen für die Patienten zu vermeiden, sehe ich genauso, wie es in den vorausgegangen Kommentaren geäußert wurde.

Das Problem ist sicherlich, dass es – aber dazu würde ich mich nachher äußern – nicht nur darum geht, ob man Anthrazykline vermeiden kann, sondern auch, wie man einen Vergleichsarm im Rahmen einer Studie zum Stellenwert von Trastuzumab Emtansin ohne Anthrazykline gestaltet. Da stimme ich vollkommen zu. Aber ich denke, dass es einige andere Kritikpunkte, auch am Design, gibt, wozu ich gerne später Stellung beziehe.

Auch ich halte Anthrazykline in dieser Situation bei Frauen mit HER2-positivem Brustkrebs für problematisch, muss allerdings sagen, dass ich mich ein bisschen an der Bezeichnung „HER2-spezifische Therapie“ und der Überbewertung von HER2 als einzigen Parameter beim Brustkrebs stoße, weil, wie wir es anhand der Daten in der adjuvanten Situation schon gesehen haben, dieses Kollektiv der positiven HER2-Patienten sehr heterogen ist, sodass es durchaus auch Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs gibt, die nicht davon profitieren. Das wird in der metastasierten Situation, in der sich der Tumor in seinen biologischen Eigenschaften noch einmal verändert hat, mit Sicherheit auch so sein. Wir sollten also jetzt nicht hergehen und sagen: Bei HER2-Positivität ist in jedem Fall eine gegen HER2 gerichtete Therapie die einzig seligmachende Entscheidung. Ich glaube, das wäre biologisch ziemlich oberflächlich gedacht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ludwig. – Ich frage noch einmal: Gibt es noch Fragen zu dieser zVT-Problematik? Sonst würden wir uns dem Thema der Subgruppenbil-

ung und der damit verbundenen Fragestellungen hinsichtlich der Methodik zuwenden. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe noch eine Nachfrage alle Beteiligten zur zVT bei der Gruppe C, wenn wir jetzt einmal davon ausgehen, dass Anthrazyklin wirklich infrage kommt. Bezüglich des Startes der HER2-Weiterbehandlung und der Anti-HER2-Weiterbehandlung, die empfohlen wird, richtet sich eine Frage zunächst einmal an die AkdÄ. In den Leitlinien, so lese ich das, ist ein Level of Evidence von 2 b angegeben und ein Grade of Recommendation von B, also von „sollte“. Ich habe jetzt nicht in allen Studien gesucht, sondern nur in denen, die in der Stellungnahme von Roche dargelegt worden sind. Dort sind die Daten ja nicht so überzeugend, gerade was das Gesamtüberleben angeht. Wie muss man den Stellenwert der HER2-Weiterbehandlung tatsächlich einschätzen angesichts der Leitlinienempfehlungen und der Studienlage, die man in den Roche-Stellungnahmen vorfindet?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich beginne einmal. – Ich glaube, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Tat Diskussionspunkt sein sollte. HTA-Organisationen, die sich zu Trastuzumab Emtansin geäußert haben, haben auch infrage gestellt, ob diese Form der zweckmäßigen Vergleichstherapie wirklich die einzig geeignete Form ist. In der Bewertung des IQWiG wird ja der Vermeidung des Hand-Fuß-Syndroms und der Diarrhö ein hoher Stellenwert zugebilligt und zum Teil auch der erhebliche Zusatznutzen aufgrund der Verringerung der Toxizität gesehen. In den amerikanischen Leitlinien wird durchaus eine Weiterbehandlung mit Trastuzumab in Kombination beispielsweise mit Capecitabin oder Lapatinib empfohlen. Man weiß, dass Patienten, die unter Trastuzumab progredient werden, bei metastasiertem Brustkrebs durchaus auch eine Weiterbehandlung mit einer Anti-HER2-gerichteten Therapie erhalten. Von daher, denke ich, sollte die Form der zweckmäßigen Vergleichstherapie zumindest zur Diskussion stehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding, wen möchten Sie sonst noch hören? – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Ich habe das gerade vielleicht nicht deutlich gemacht. Ich habe mich auf die deutsche S3-Leitlinie bezogen, wo das auch steht mit dem Level of Evidence und dem Grade of Recommendation. Entschuldigung, dass ich vergessen hatte, das zu erwähnen. Für uns ist wirklich die Frage: Wie muss man das einschätzen? Ist es wirklich obligat, dass man eine Anti-HER2-Therapie nach Progress, nach einer Vorbehandlung mit Anti-HER2-Therapeutika, fortsetzt, oder ist das etwas, was man so nehmen muss, wie es dort steht: „Es ist möglich, es könnte Vorteile bieten, aber man weiß es eigentlich nicht sicher“? Also, ist die Empfehlung, gerade von der AkdÄ, dass man Anti-HER2-Therapie auch in der Gruppe der nicht mit Anthrazyklin vorbehandelten Patienten, also in der Therapiegruppe C, fortsetzt, oder würden Sie das eher als sehr fragwürdig ansehen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig und dann Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich denke, dazu sollten sich wirklich die hier anwesenden medizinischen Fachgesellschaften äußern, also AGO, DGHO. Ich habe mich auf die NCCNN-Leitlinie bezogen. Da ist es klar empfohlen, dass man auch weiterhin eine Kombination nach Progress der Erkrankung macht. Vor dem Hintergrund der Toxizitäten, über die wir auch noch sprechen werden, ist das, glaube ich, auch eine überlegenswerte Empfehlung. Aber dazu sollten sich die Fachgesellschaften äußern.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann und dann Herr Lux.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir müssen uns darüber im Klaren sein, dass wir in dieser Situation der sehr weit vorbehandelten Patientinnen ein relativ heterogenes Patientenkollektiv haben, wo es in der Vorgeschichte mit den Patientinnen ganz unterschiedliche Erfahrungen gibt. Wenn eine schon ein ausgeprägtes Hand-Fuß-Syndrom hatte, wird man nicht unbedingt dasselbe Präparat, das das hervorgerufen hat, wieder geben. Man haut nicht auf die Schwachstelle drauf. Deswegen finde ich es klug, dass in der S3-Leitlinie keine Soll-Empfehlung für ein Kollektiv von Patientinnen gegeben wird, was so homogen einfach nicht existiert. „Soll“ ist zu stark; das wird den Patientinnen nicht mehr gerecht.

Ich behaupte, dass weit über 90 Prozent in der Praxis, also in klinischen Situationen und in Praxen, Anti-HER2-gerichtete Therapien bekommen. Dass das so üblich ist, können Herr Lux und Frau Lüftner vielleicht noch bestätigen. Insofern kann man sagen: Ja, das deckt wirklich große Teile dieser Patientinnen ab, und insofern ist es in den Leitlinien korrekt so formuliert. Dass man das im Einzelfall dann einer Patientin nicht gibt – vielleicht weil sie eine Unverträglichkeit hat oder weil sich etwas anderes geändert hat –, das wird so sein, aber das ist, glaube ich, nicht das, was man einer zweckmäßigen Vergleichstherapie entnehmen kann. Wir werden hier Einzelfälle nicht abdecken können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. - Herr Lux, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO):** Ich denke auch, dass da sowohl die deutsche Leitlinie als auch internationale Leitlinien als auch die AGO-Empfehlung ganz klar sagen: HER2-gerichtete Therapie sollte auf jeden Fall sein. Es gibt immer Einzelfälle, bei denen ich abweichen kann, eine Monochemotherapie geben kann. Aber in diesen Fällen muss ich begründen, wieso ich keine Anti-HER2-Therapie einsetze. Und das muss ich gegenüber der Patientin ganz klar begründen und dokumentieren, weil ich als Therapeut im klinischen Alltag sonst auch haftungsrechtliche Schritte befürchten müsste, nämlich dass die Patientin sagt: Der hat mich nicht darüber aufgeklärt, der hat mir das nicht angeboten. – Da würde ich mir in der Situation schon Sorgen machen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Lüftner, Sie waren eben von Herrn Wörmann auch erwähnt worden, und dann Herr Ruof. – Bitte.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Man kann sich da den Kollegen wirklich nur anschließen. Ich wüsste nicht, wie ich einer Patientin gegenüber vertreten soll, dass ich ihr in einer vorbehandelten Situation keine HER2-Therapie gebe. Die Datenlage ist tatsächlich schwierig, weil man das nicht mehr machen konnte. In den entsprechenden Studien wurde nicht randomisiert, weil keiner wollte, dass eine Patientin in einen Arm randomisiert wird, der keine HER2-Therapie enthält. Das ist nicht akzeptiert worden. Es gab Patientinnen wie Sand am Meer, es waren ausreichend Zentren geöffnet, aber die Studien haben ihr Endziel nicht erreicht, weil es niemand wollte. Das konnte man nicht vertreten.

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

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank für die Diskussion. Vielleicht noch ein Kommentar zum gesamten Wirkkonzept und Wirkprinzip. Die Vorstellung aus unserem Hause war in der Tat, dass HER2 das Backbone der Therapie sein sollte. Es ist genau so, wie Sie vorhin gesagt haben, Herr Ludwig: HER2 ist selbstverständlich nicht alleinigmachend, aber es sollte – so ist es in unseren Augen auch reflektiert – in den Leitlinien das Backbone der Therapie sein. Vom Konzept her war die Überlegung hier, das HER2-Prinzip mit einem zusätzlichen Chemotherapeutikum zu verbinden und dadurch eben die optimale Wirkung zu erreichen und im umgekehrten Schluss auf der Ver-

gleichstherapie sowohl Lapatinib als auch Capecitabin zu haben. Also, von daher war das schon so gedacht: HER2 als Backbone und als zusätzliche Therapie dann ein Chemotherapeutikum.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Eyding, bitte.

**Herr Dr. Eyding:** Eine Rückfrage. Was in den Leitlinien steht, habe ich schon verstanden. Ich habe eher abgehoben auf die Evidenz, die hinter den Leitlinien steht. In der Roche-Stellungnahme werden ja vor allem zwei randomisierte Studien zitiert, die von-Minckwitz-Studie und die Geyer-Studie, die beide keinen Überlebensvorteil gezeigt haben. Insofern stellt sich für mich schon die Frage: Wie sicher ist eigentlich die Evidenz, dass wir das tun sollten? Diese ist für mich immer noch nicht beantwortet. Dass es in den Leitlinien so drinsteht, ist eine andere Frage. Da haben Sie recht; das habe ich auch so gelesen. Aber die Evidenz, die dahintersteckt, ist mir noch ein bisschen dubios.

**Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma):** Sie haben die GBG 26-Studie angesprochen. Patientinnen, die nach der zweiten Herceptin®-Therapie weiter mit Herceptin® therapiert wurden, haben einen signifikanten OS-Vorteil gezeigt. Das war natürlich nur eine kleine Subgruppe – aus Gründen, die Frau Lüftner dargelegt hatte. Dennoch hat sich das Prinzip einer Weiterbehandlung mit einer Anti-HER2-Therapie bestätigt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Herr Ruof, haben Sie dazu noch eine Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Wichtig ist eben, dass für die vorgeschlagene Anthrazyklin-Monotherapie in diesem Setting aus unserer Sicht überhaupt keinerlei Evidenz vorhanden ist, also auch von der Gegensätzlichkeit.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Lux, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO):** Was die Evidenz angeht, müssen wir natürlich mit der Lage leben, die wir heute haben. Moderne Studien vergleichen immer zielgerichtete Substanzen mit einer anderen zielgerichteten Substanz und nicht mit einer Monochemotherapie. Die letzte große Studie, in der man das getan hat, war die Zulassungsstudie von Lapatinib mit Capecitabin im Vergleich zu Capecitabin mono, die vorzeitig abgebrochen werden musste, weil der Benefit für die Kombination so groß war, dass man aus ethischen Gründen die Monochemo den Patienten nicht mehr zumuten konnte. Somit wird in Zukunft auch keine andere Evidenz im Vergleich zur Monochemotherapie kommen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist dann im Prinzip die Population D, zu der Sie jetzt Stellung genommen haben, oder?

**Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO):** Generell. Evidenz aus einer Studie, die Zielgerichtet plus Chemo im Vergleich zu einer Monochemotherapie vergleicht, wird nicht mehr kommen. Selbst die Studien, die noch gelaufen sind, mussten aus den genannten Gründen abgebrochen werden.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Eyding, haben Sie Nachfragen dazu? – Ist okay.

Dann hatte die AGO, bezogen auf die Teilpopulation A, noch ausgeführt, dass alle Patientinnen in dieser Teilpopulation vorbestrahlt seien und dass aufgrund der kumulativen Strahlendosis eine Strahlentherapie als zVT entfalle. Vielleicht dazu noch zwei, drei Sätze, Herr Lux.

**Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO):** Die Subpopulation A muss man natürlich unterschiedlich beurteilen. Ein Großteil der Patientinnen, die vortherapiert sind und dann irgendwann eine lokal fortgeschrittene Situation haben, ist vorbestrahlt; hier fällt die Bestrahlung als Therapieoption wegen der kumulativen Strahlendosis weg.

Wir haben dann natürlich die Population der Patientinnen, die sich mit einem lokal fortgeschrittenen Karzinom als Ersterkrankung, als Erstdiagnose vorstellen, die noch nicht vortherapiert sind. Da hat die Strahlentherapie sicherlich eine Position in der Therapie, aber es ist eine multimodale Therapie. Es ist ganz klar, dass auch dieses Kollektiv eine systemische Therapie zusätzlich zu operativen oder radiotherapeutischen Verfahren benötigt. Somit kann man Strahlentherapie hier nicht als alleinige Vergleichstherapie festlegen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dazu Fragen? – Frau Müller, bitte.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Uns hat auch die Frage beschäftigt, welches Kollektiv in dieser speziellen Situation wie groß ist. Einmal haben wir das Kollektiv, das in der metastasierten Situation für eine Strahlentherapie noch infrage kommt. Aber nun werden ja nicht alle Patientinnen brusterhaltend operiert, wo in jedem Fall eine Strahlentherapie verpflichtend ist, und auch nicht alle haben sozusagen die maximale kumulative Gesamtdosis erreicht. Es gibt beispielsweise auch noch die Möglichkeit einer Brachytherapie. Es wird ja auch in den Leitlinien teilweise noch empfohlen, dass man sozusagen, auch wenn schon eine Strahlentherapie primär stattgefunden hat, dann noch einmal eher lokal – lokal fortgeschritten ist ja etwas anderes – operiert oder mit Strahlen behandelt. Meine Frage ist einfach noch einmal: Wie groß ist die Gruppe insgesamt? Es werden ja wirklich nicht alle, wie gesagt, brusterhaltend therapiert, selbst wenn das keine primär metastasierte Situation ist. Das ist für uns wichtig. Wie groß ist die Gruppe, für die eine Strahlentherapie noch infrage kommt?

Zur Frage, inwiefern da auch in jedem Fall systemisch therapiert wird: Wie sehen Sie das? Aus den Leitlinien kann ich keine so klare Empfehlung in jedem Fall für eine systemische Therapie bei den wirklich nur lokal fortgeschrittenen Karzinomen herauslesen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke für die Frage, Frau Müller. – Herr Wörmann und Herr Lux haben sich gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wenn ich es beschreibe: Die Grundkrankheit ist eher aggressiv verlaufen und HER2-positiv. Jetzt reden wir über die Patientinnen, die schon Taxane und Trastuzumab bekommen haben, also zumindest vorher irgendwo eine Risikosituation hatten.

Jetzt fragen Sie nach: Wenn brusterhaltend operiert wurde, dann wäre die nächste Option, die Brust zu operieren. Die fallen hier auch nicht rein. Dann bleiben die, die nicht brusterhaltend operiert werden konnten, die aber dann ein Rezidiv hatten, das dann auch nicht mehr operiert werden kann, ja inoperabel ist, weil es so groß ist. So ist die Vergleichstherapie. Die beiden Patientinnengruppen werden wahrscheinlich nicht in Berlin behandelt. Ich glaube aber, es bleiben sehr wenig übrig.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Lux, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO):** Dem schließe ich mich an. Wenn die Patientin primär eine Mastektomie bekommen hat, muss sie – da haben Sie grundsätzlich recht – nicht bestrahlt werden. Jetzt müssen wir uns aber überlegen: Die Patientinnen, die dann metastasieren oder lokal rezidivieren, sind ja grundsätzlich Patientinnen mit prognostisch ungünstigen Parametern, das heißt, die in der Ersterkrankungssituation zum Beispiel befallene Lymphknoten haben. Bei befallenen

Lymphknoten wird trotz Mastektomie ja auch bestrahlt. Das heißt, auch die Patientinnen sind grundsätzlich vorbestrahlt. Das bedeutet, wir haben vielleicht nur ein paar wenige Patientinnen, die eine Mastektomie ohne Strahlentherapie bekommen, die dann in der Situation später ein lokal fortgeschrittenes Rezidiv erleiden. Das sind aber grundsätzlich wirklich wenige, die initial prognostisch günstige Parameter haben, aber trotzdem so einen schlechten Verlauf aufzeigen.

Was die Systemtherapie in der Situation angeht, ist es ganz klar und auch nachgewiesen, dass eine Patientin, die nicht operiert werden kann – die wird ja nicht R0 gebracht; es geht ja um die Patientin, die noch einen Tumorrest hat –, eine Systemtherapie braucht. Ist sie hormonpositiv, wäre die endokrine Therapie eine Option. Aber wir sprechen jetzt hier vom HER2/neu-positiven Karzinom. Natürlich gibt es da auch noch Möglichkeiten, zielgerichtet mit Endokrin zu kombinieren. Das wäre auch noch eine Maßnahme, die man hier diskutieren könnte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Beantwortet das Ihre Frage, Frau Müller?

**Frau Dr. Chr. Müller:** Ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen zu diesem Komplex? Sonst würde ich mich gerne den von der AkdÄ vorgetragenen Kritikpunkten bzw. Fragestellungen zum Studiendesign und der Studienpopulation in der EMILIA-Studie zuwenden, weil das ja auch für die Aussagewahrscheinlichkeit wichtig ist, die dann hier am Ende einer Bewertung stehen wird.

Herr Professor Ludwig und Herr Paulides, Sie hatten im Wesentlichen für die AkdÄ vorgetragen, dass eine Unterteilung in Subgruppen entsprechend dem Hormonrezeptorstatus bei der Auswertung der Behandlungsergebnisse fehle, dass die Studienpopulation hinsichtlich des allgemeinen Zustandes und des medianen Alters nur bedingt repräsentativ sei und sich deshalb die Frage stelle, in welchem Umfang das auf den Versorgungsalltag übertragen werden könne. Als dritten Punkt hatten Sie aufgeführt, dass ein relevanter Anteil von Patientinnen vor oder nach dem Progress unter der Submedikation eine weitere im Protokoll nicht definierte Krebstherapie erhalten habe, was dann natürlich auch zu entsprechenden Verzerrungen führt. – Vielleicht können Sie diese Punkte noch ein bisschen ausführen, weil sie ganz wichtig für die von uns vorzunehmende Bewertung sind.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Vielen Dank, Herr Hecken, für die Möglichkeit, diese Punkte hier noch ein bisschen zu erläutern. Zunächst will ich aber vorausschicken, dass das kein spezifisches Problem dieser Studie ist, sondern ein generelles Problem, das man in onkologischen Zulassungsstudien findet. Es ist sehr bedauerlich, dass die Einhaltung der Vorgabe, die eigentlich vor einigen Jahren auf europäischer und amerikanischer Ebene gemacht wurde, dass man zumindest zwei unabhängig voneinander durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien hat, um Nutzen bzw. Wirksamkeit und Sicherheit zu belegen, in der onkologischen Szene weiterhin eine Rarität ist.

Zunächst: Es handelt sich – das wird, glaube ich, niemand bestreiten – um ein sehr heterogenes Kollektiv. Die Selektion, die in onkologischen Studien regelmäßig stattfindet, hat auch hier stattgefunden. Das mediane Alter ist 53 Jahre, es sind nur Patientinnen im ECOG 0 und 1 in einem sehr guten Allgemeinzustand eingeschlossen, was die Versorgungsrealität nur sehr bedingt widerspiegelt.

Wir haben bei der Analyse der Daten Informationen vermisst, ganz eindeutige Informationen, oder zumindest in der uns zur Verfügung stehenden Zeit von drei Wochen, die den Hormonrezeptorstatus in diesen verschiedenen Untergruppen klar angeben.

Wir waren erfreut, dass man sich vonseiten von Roche bemüht hat, die patientenberichteten Symptome, also Patient-reported Outcomes, zu erfassen. Uns erscheint aber – das müssen wir mit Bedauern sagen – weder die Repräsentativität dieser Umfrage noch die Validität ausreichend.

Ein weiteres Manko ist – auch das natürlich nicht nur auf diese Studie bezogen, sondern generell –, dass über derartige Untersuchungen nicht in der relevanten Publikation, dem *New England Journal of Medicine*, berichtet wird, sondern nur in einer kleineren Publikation, die zudem noch vom pharmazeutischen Unternehmer mehr oder weniger finanziert wurde, in *Cancer*. Wenn man sich die genauer anschaut, dann sieht man, dass halt nur ein Teil der Patientinnen überhaupt hinsichtlich dieser Patient-reported Outcomes untersucht wurden und dass die Validität des verwendeten Instrumentes von Fachleuten zumindest infrage gestellt wird. Allerdings ist dieser Punkt natürlich im Zusammenhang mit dem nachgewiesenen eindeutigen Überlebensvorteil, wenn man ihn so akzeptiert, für mich eher sekundär; denn wenn man in einer onkologischen Studie eine Verbesserung des Überlebens zeigt, dann besitzen die Patient-reported Outcomes einen geringeren Stellenwert, als wenn man nur – so sage ich es einmal – ein progressionsfreies Überleben verlängert. Aber trotzdem: Die Aussagekraft dieser Teilskala TOI-PFB des FACT-B-Bogens halte ich für begrenzt und habe mich auch mit Kollegen, die sich mit Lebensqualitätsmessungen beschäftigen, entsprechend darüber verständigt. Außerdem ist natürlich in einer unverblindeten Studie das Verzerrungspotenzial derartiger Bewertungen sehr hoch.

Wir haben noch einen aus unserer Sicht sehr wichtigen Kritikpunkt hinsichtlich der statistischen Auswertung. Dazu würde ich gerne an Herrn Paulides das Mikrofon übergeben. Es ist nach meiner Einschätzung und nach meiner Kenntnis der Studienlage sehr ungewöhnlich, dass man in einer laufenden Studie einen zweiten co-primären Endpunkt einführt. Ursprünglich war die Studie auf PFS gepowert. Während der laufenden Studie hat man dann das Gesamtüberleben als zweiten sogenannten co-primären Endpunkt eingeführt. Das hat durchaus Auswirkungen; dazu wird sich das IQWiG sicherlich auch noch äußern. Wir haben mit den Biometrikern, die uns in der Kommission beraten, diesen Punkt sehr gründlich diskutiert. Herr Paulides wird das kurz darstellen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Bitte schön, Herr Paulides.

**Herr Dr. Paulides (AkdÄ):** Die uns beratenden Biostatistiker haben einige Unklarheiten in der EMILIA-Studie aufgezeigt. Das erste Problem ist die Einführung von Overall Survival als zweitem primären, also co-primären Endpunkt während der laufenden Studie. Dann wurde praktisch ungeplant eine Zwischenanalyse eingefügt, und am Ende haben wir im Prinzip die Auswertung einer Subgruppe, nämlich die der Patientinnen mit Anthrazyklin-Vorbehandlung, um die Unterschiede zum Vergleichsarm, also zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, aufzuzeigen. In der Zusammenschau dieser Konstellation und angesichts der Unklarheiten auch bezüglich der Auswertung ist uns nicht ganz klar, ob man diese Analysen konfirmatorisch ansehen kann. Wir denken, dass diese Analysen eigentlich nur als explorativ angesehen werden können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchte der pU dazu Stellung nehmen? – Herr Ruof, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank für diese Ausführungen. Es sind jetzt verschiedene Punkte genannt, und ich versuche, sie noch einmal zu wiederholen, damit wir sie dann entsprechend abarbeiten und Stellung nehmen können.

Da ist zum einen die Frage hinsichtlich der Validität der Patient-reported Outcomes, zum anderen die Frage, inwieweit das der Versorgungsrealität entspricht, zum Dritten ging es um den Hormonrezeptor-

torstatus, zum Vierten um die Statistik, und da um die Frage zweiter Endpunkt, die Power-Situation, die Einführung des co-primären Endpunktes und Umgang mit der Zwischenanalyse bzw. der Subgruppe Anthrazykline. Das wären aus meiner Sicht die Punkte. – Herr Knoerzer würde anfangen, und dann machen wir die anderen Punkte weiter.

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

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich fange, kaum überraschend, als Statistiker mit den methodischen Fragen an. Ich würde vielleicht mit einem Punkt anfangen, Herr Paulides, den Sie nur gestreift haben, der mir aber für diese Diskussion wichtig erscheint, und zwar: Welche Population aus dieser Studie schauen wir uns eigentlich an, jetzt einmal ganz unabhängig davon, welche zVT gewählt wird? Es geht ja ein bisschen in die Richtung Ihres letzten Punktes, Herr Paulides, nämlich um die Anthrazyklin-Vorbehandlung in dieser Subgruppe.

Wir haben uns sehr viel Mühe gemacht, um zu schauen: Unterscheiden sich die beiden Gruppen, die mit Anthrazyklin-Vorbehandlung und die ohne Anthrazyklin-Vorbehandlung, hinsichtlich der Effekte, die wir in der Studie beobachten, das, was man auf Neudeutsch als Effektmodifikation bezeichnet. Wir haben alle Endpunkte durchgesehen und haben alle Interaktionstests bewertet, um festzustellen: Diese beiden Subgruppen unterscheiden sich in dieser Studie nicht, also unabhängig davon, ob Sie die der Patientinnen mit Anthrazyklin-Vorbehandlung angucken oder jene derjenigen ohne Anthrazyklin-Vorbehandlung. Die Ergebnisse sind so ähnlich, dass wir unsere Analyse, unsere Bewertung – unabhängig, wie gesagt, von der zVT – auf die Gesamtpopulation stützen können. Herr Paulides, ich fange jetzt an, Ihre Punkte quasi von hinten abzuarbeiten. So, das war der erste Punkt.

Der zweite Punkt war die „ungeplante Zwischenanalyse“; so hat es die EMA unglücklich formuliert. Vielleicht fange ich einmal damit an, wie denn so eine klinische Studie läuft. Man wählt einen primären Endpunkt. In den Diskussionen mit den Behörden kann es dann immer zu Zeitpunkten, zu denen niemand die Daten kennt, dazu kommen, dass die Behörde zum Beispiel sagt: Na ja, eigentlich wären wir froh, wenn wir eben neben PFS auch noch OS sehen würden. – Dann würde man zu einem Zeitpunkt zu dem, wie gesagt, keiner die Daten kennt, ein Verfahren wählen, um eventuell einen weiteren sehr harten Endpunkt einzuführen – in unserem Fall das Overall Survival. Jetzt hängt viel davon ab, ob man das methodisch ordentlich gemacht hat. Man muss deshalb dafür sorgen, dass der Fehler, den wir machen – den kennen wir ja alle, den Fehler 1. Art –, nicht größer wird als das, was man immer will, diese legendären 5 Prozent. Wir haben jetzt in dieser Studie über ein – so heißt es technisch – hierarchisches Testprinzip dafür gesorgt, dass dieser Fehler 1. Art nicht unnötig größer wird. Insofern ist das alles lege artis. Dann kam die erste Analyse vom PFS, die finale, und da war ja ohnehin eine Interimsanalyse für OS geplant, wie gesagt: alles präspezifiziert, alles geplant. Dann hat sich eben herausgestellt, dass der OS-Benefit – ich sage es einmal so – sehr groß ist. Hätten wir eine andere Stopping Boundary gewählt – da gibt es eine ganze Reihe; wir haben jetzt quasi die schärfste gewählt, die gegen uns steht –, dann wäre diese Studie bereits zu diesem Zeitpunkt auch vor OS beendet worden.

Vor dem Hintergrund waren dann alle Behörden und alle Patientinnen natürlich in Sorge, wie lange sie auf einem Arm bleiben sollen, der so deutlich unterlegen ist, und die Bitte war: Macht eine frühere zweite Analyse, um uns ein Cross-over zu ermöglichen. Stellen Sie sich vor, jemand von Ihnen wäre im Vergleichsarm und Sie wüssten, Sie hätten ein um 30 Prozent geringeres Versterberisiko im anderen Arm. Also ging es darum, zu schauen, ob wir das methodisch sauber abbilden können. Wie hat man es jetzt gemacht? Man hat quasi die finale Analyse nach vorne gezogen, wenn man so möchte, wieder unter Beachtung dessen, dass der Fehler 1. Art nicht aufgebläht wird, und wir wurden jetzt,

wenn Sie es so beschreiben wollen, dafür gestraft, dass wir die finale Analyse auf einem zehnfach verringerten Alpha-Niveau testen mussten. Das lief eben sehr gut und war eigentlich etwas, was man in onkologischen Studien gar nicht so selten sieht. Insofern bin ich nicht ganz dabei, wenn Sie sagen: Das war ungeplant oder sonst irgendetwas. Das ist ein Verfahren, das man regelmäßig macht. Wichtig ist, dass man das methodisch sauber macht. Wir haben versucht, es so abzubilden, dass man sagen kann: Die ganze statistische Analyse ist ordentlich dargestellt. – Wenn es unklar ist, was ich jetzt erzähle, dann fragen Sie einfach nach.

Ich habe jetzt versucht, die Einführung von OS darzustellen und darzulegen, warum wir eine zweite Zwischenanalyse gemacht haben. Ich habe versucht, darzustellen, dass das den Regeln, wie man in solchen Studien vorgeht, völlig entspricht. Wir könnten jetzt darüber streiten, warum wir eine so konservative Abbruchregel gewählt haben; da könnte man sagen, wir hätten vielleicht eine weniger strenge wählen müssen. Dann wäre gleich in der ersten Analyse alles vorbei gewesen. Aber deswegen die Studie zu diskreditieren, kommt mir ein wenig – ich sage es einmal so – straff vor.

Noch ganz kurz zu den PROs: In dieser Studie haben wir den FACT-B gewählt. Wir haben das ganz normal ausgewertet. Herr Ludwig, ich kenne natürlich diesen Artikel. In seinen Analysen wird der Zeitverlauf beschrieben, also wie viele Patientinnen zum jeweiligen Zeitpunkt einen Fragebogen ausgefüllt haben. Wir haben aber in der finalen Analyse eine – wieder auf Neudeutsch – Repeated-Measurements-Analyse gemacht; das heißt, jede Patientin mit jedem Fragebogen zu jedem Zeitpunkt wurde erhoben. Wenn Sie das machen, dann stellen Sie fest, dass etwa 436 von – – Also, es haben ja nicht alle Patientinnen in Baseline einen Fragebogen ausgefüllt. Aber die, die einen ausgefüllt haben, machen etwa 96 Prozent derer aus, die in der Analyse sind. Insofern sehe ich eigentlich nicht, dass das zu wenige für die finale Repeated-Measurements-Analyse sind. Ich gebe Ihnen aber natürlich recht, Herr Ludwig: Bei offenen Studien, bei PROs ist das Verzerrungspotenzial immer da. Da ist nichts zu vertun.

Dann zur Versorgungsrealität: Sie haben zu Recht gesagt: Die Patientinnen sind bei uns jünger. – Unsere Sicht auf die Dinge ist an der Stelle, dass durch Screening und die enge Nachverfolgung die Patientinnen sukzessive ohnehin immer jünger werden. Insofern bilden wir ab, was kommen wird.

Zu dem generellen Punkt „zweite unabhängige Studie“: Das ist immer ein bisschen schwierig. Spätestens dann, wenn die erste Studie einen Riesenvorteil für die neue Medikation zeigt, wird es schwer, Patienten zu finden, die sich weiterhin auf den Vergleichsarm randomisieren lassen wollen.

Meine Ausführungen zur Methodik waren jetzt etwas länglich. Ich hoffe, das hat gepasst.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Pintoffl, dann Herr Paulides noch einmal dazu.

**Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma):** Ergänzend zu dem, was Herr Knoerzer ausgeführt hat, zum Alter der Patientinnen in der EMILIA-Studie: 53 Jahre im Median, in der Versorgungsrealität aber über alle Gruppen des Mammakarzinoms knapp 64 Jahre, bei HER2-positivem Mammakarzinom jünger, um die 59 Jahre. Die größte Häufung der malignen Erkrankungen liegt zwischen 50 und 75 Jahren; das ist allen bekannt. So viel zum Alter.

Der zweite Punkt war der Hormonrezeptorstatus: 55 Prozent Hormonrezeptor-positiv in der EMILIA-Studie, in der Realität 53 Prozent. Da sehe ich auch keine Abweichung.

Bezüglich der anderen Parameter – wir haben das natürlich alles geprüft –, BMI, Menopausenstatus, Vortherapien, sehen wir keine Divergenz der Studie zu der Behandlung der Patientinnen in der Versorgungsrealität.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Scherer, dann Herr Paulides, dann Frau Teupen.

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Ergänzend noch zum Thema Lebensqualität. Wir haben den FACT-B TOI-PFB ausgewertet. Der misst das körperliche Wohlbefinden, das funktionale Wohlbefinden und inkludiert die brustkrebsspezifische Subskala. Das ist ein validiertes Instrument. Dieses Instrument wird bevorzugt, weil es sich bei der wissenschaftlichen Untersuchung gezeigt hat, dass es präziser, sensitiver und vorhersehbarer die Ergebnisse voraussagt als der FACT-B, mit dem wir gemessen haben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Paulides, Frau Teupen, Frau Wieseler, Herr Ludwig.

**Herr Dr. Paulides (AkdÄ):** Vielen Dank für diese Ausführungen. – Wir versuchen natürlich nicht, die Studie zu diskreditieren. Wir versuchen, die Daten objektiv zu bewerten. Das Problem war, dass in den eingereichten Daten diverse Dinge nicht so klar formuliert waren. Wir haben Sorge, dass der Alpha-Fehler unter diesen Umständen noch kontrolliert war. Es ist uns ganz klar, dass Sie Auflagen der Zulassungsbehörden erfüllen mussten. Aber trotzdem müssen wir das alles objektiv bewerten.

Eine Frage bleibt noch übrig. Wir haben hier jetzt eine Subpopulation bewertet mit wenigen Patientinnen. Reichen diese noch aus, um die konfirmatorische Analyse zu untermauern? – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Direkte Antwort dazu, Herr Knoerzer.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Es gilt natürlich die normative Kraft des Faktischen. Sie sehen ja die Ergebnisse. Ich persönlich – das ist der erste Teil meiner Antwort – würde es eigentlich lieber sehen, dass wir unabhängig von der zVT versuchen, die Gesamtpopulation anzuschauen. Wir haben ja über die fehlende Effektmodifikation – das war das, was ich am Anfang dargestellt habe – gezeigt, dass die beiden Subgruppen sehr analog im Hinblick auf das Ergebnis in den Endpunkten sind. Wir können guten Gewissens die Subgruppen zusammenfassen, und dann gelten natürlich alle Annahmen aus der Planung der Studie. – War das die Antwort?

(Herr Dr. Paulides (AkdÄ) nickt)

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, danke schön. – Frau Teupen, Frau Wieseler, Herr Ludwig.

**Frau Teupen:** Ich habe eine kurze Frage zu den drei Subskalen des FACT-B. Ich habe Sie, glaube ich, richtig verstanden, Frau Scherer, dass Sie sagen, dass auch diese drei Subskalen für dieses Krankheitsbild validiert sind.

Noch einmal zurück: Sie haben ja auch eine Effektmodifikation bei den Lebensqualitätsdaten hinsichtlich der Ethnie. Meine Frage: Sind dann auch die Fragen eventuell kultursensibel gemacht worden? Ich glaube, die Aussage bezog sich nur auf kaukasische Patienten.

Können Sie vielleicht, weil sich der Anhaltspunkt für beträchtlichen Zusatznutzen ja auch vor allem auf diesen Punkt bezieht, noch etwas zur Verblindung sagen? Sie selbst als Hersteller sagen ja: Dieser Endpunkt wäre dann als einziger hoch verzerrt im Gegensatz zu anderen Endpunkten. Vielleicht können Sie das noch ein bisschen ausweiten.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Scherer zur Antwort.

**Frau Dr. Scherer (Roche Pharma):** Dann sage ich zuerst etwas zur Verblindung, zur Verzerrung. Wir vergleichen hier eine intravenös verabreichte Therapie mit einer oralen Therapie. Das sind drei

Tabletten morgens und drei Tabletten abends. Das könnte man theoretisch verblinden, das setzt Double-Dummy-Design voraus; das ist hochaufwendig. Dann muss man Patienten finden, die mitmachen. Bei dem sehr unterschiedlichen Nebenwirkungsprofil, was existiert, wäre aber davon auszugehen, dass es sich am Ende über die Nebenwirkungen für erfahrene Prüfer teilentblindet. Insofern ist die Verblindung sehr aufwendig, es wäre wahrscheinlich schwierig für die Patienten, mitzumachen, und wäre auch keine ganz sichere Lösung für diese Frage. Wir haben an der Stelle, glaube ich, für die Patientinnen die beste Variante gewählt. – Beantwortet das Ihre Frage zur Verblindung?

(Frau Teupen nickt)

Dann war noch eine zweite Frage zur Ethnie. Da denken wir: Ja, da gibt es ein Ergebnis für die Kaukasier über den Fragebogen. Der Bogen ist natürlich kulturspezifisch adaptiert. Es gibt auch keine medizinische Rationale, warum sich das jetzt bei den Kaukasiern unterscheiden sollte. Dazu möchte aber mein Kollege noch etwas sagen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Knoerzer, bitte.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Frau Teupen, da schließt sich jetzt auf die allerlieblichste Art und Weise die Frage von Herrn Paulides. Wir befinden uns in einer Subgruppenanalyse einer Teilpopulation, wo wir diese Interaktion mit den Ethnien sehen. Gehen Sie auf die Gesamtpopulation – ich fange jetzt nicht schon wieder damit an, aber Sie haben es ja gehört: Ich bin dafür, dass man es so macht –, dann würden Sie das nicht mehr sehen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Ruof, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Ich hätte noch zwei Punkte, um die Eingaben von Ihnen, Herr Ludwig, und die der AkdÄ noch einmal zu kommentieren.

Zum einen bezüglich der Patientenpopulation. Da steht ja immer im Raum: nicht repräsentativ, und es wird gefragt: Wo sind die schwerer Erkrankten? Da ist uns wichtig, festzuhalten, dass wir zwei Phase-II-Studien hatten, die ECOG 2 und 3 mit beinhaltet hatten, zweimal ca. 110 Patienten. Darin sind um die 3 Prozent Patientinnen, die einen höheren ECOG-Status haben, aber es hat sich eben auch gezeigt, dass diese Patientinnen relativ schwer zu rekrutieren sind. Von daher hat man sich bei der finalen Studie dazu entschlossen, auf ECOG 0 und 1 zu fokussieren. Unser Verständnis ist auch, dass das die Majorität der deutschen Brustkrebspatientinnen auch im metastasierten Setting abbildet. ECOG 2 und größer kommt nur in sehr kleinen Anteilen vor; wir reden von 15 Prozent oder wie auch immer, das könnten auch 20 Prozent sein. Vielleicht kann das Herr Lux gleich noch einmal kommentieren.

Ganz kurz zu einem anderen Punkt, und zwar aus meiner Sicht zum Abbilden der Validität des Studiendesigns. Wir hatten hier im Haus die Diskussion zu Zellboraf® – Sie erinnern sich –, um die frühzeitig beendete Studie wegen der hohen Effektivität. Wir hatten ja hier genau die gleiche Situation, dass ein frühes Cross-over gemacht wurde. Da sind wir ja auf das Haus zugegangen und haben einen entsprechenden Briefwechsel gehabt, ob das Haus eigentlich zustimmt, dass wir die Studie frühzeitig beenden bzw. ein Cross-over ermöglichen würden und dann entsprechend eine finale OS-Analyse fahren. Da haben Sie uns im September 2012 entsprechend geschrieben, diesen Alpha-Spending-Function-Ansatz gewürdigt und gesagt: Vor diesem Hintergrund erscheint das methodische Vorgehen prinzipiell adäquat für die Durchführung so einer Interimsanalyse, natürlich vorbehaltlich einer genaueren Prüfung. – Aber diese Vorgehensweise war Ihnen bekannt. Das hatten wir extra abgestimmt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ruof. – Jetzt der Reihe nach: Frau Wieseler, Herr Ludwig, Herr Wörmann und Herr Lux. – Bitte schön, Frau Wieseler.

**Frau Dr. Wieseler:** Ich möchte noch einmal kurz zu der Lebensqualitätsskala Stellung nehmen. Sie haben den FACT-B eingesetzt und dann ausschließlich eine Subskala des FACT-B ausgewertet. Zunächst einmal ist es bedauerlich, dass Sie nicht die gesamte Skala ausgewertet haben; Sie legen also kein Ergebnis für die gesamte FACT-B-Skala vor. Wir haben trotzdem die Auswertung dieser Subskala akzeptiert, weil diese Auswertung eben im Protokoll präspezifiziert ist. Das ist grundsätzlich ein Vorgehen, das uns methodisch adäquat erscheint. Gleichzeitig möchte ich darauf hinweisen – das haben wir in unserem Bericht auch beschrieben –, dass Sie mit dieser Subskala nicht die gesamte gesundheitsbezogene Lebensqualität abbilden, sondern eben nur den Teil, den diese Subskala zeigt, also die physisch-funktionale Komponente, aber nicht die gesamte Lebensqualität, die Sie mit dem Gesamtfragebogen hätten zeigen können. Wie gesagt, grundsätzlich methodisch adäquat, aber schade, dass wir deshalb nur einen Teilaspekt der Lebensqualität hier beschreiben können.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Ludwig, Herr Wörmann, Herr Lux, Frau Nahnauer.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** In den Antworten auf unsere Punkte sind ein paar Begriffe gefallen, die ich gerne richtigstellen möchte.

Zunächst: „Repräsentativität“ bezog sich ausschließlich auf die Ermittlung der Patient-reported Outcomes. Ich werde dazu noch etwas sagen.

„Diskreditierung“ haben wir, glaube ich, schon korrigiert. Das war vielleicht auch nicht ganz ernst gemeint. Es geht uns hier um eine sachliche Diskussion über Anmerkungen von Biometrikern, die uns beraten haben und die, glaube ich, nicht in irgendeiner Form polemisch sind, sondern durchaus Fragen aufwerfen, die sich in diesem Zusammenhang stellen.

Ganz kurz noch einmal zu den Patient-reported Outcomes. Mir ist durchaus bewusst, dass der FACT-B-Bogen verwendet wird; Frau Wieseler hat das ja eben noch einmal richtiggestellt. Es geht um die Teilskala. Ich persönlich sehe es in diesem Punkt etwas anders als Frau Wieseler. Ich glaube, dass die Teilskala, die sich mit Symptomen, also wirklich den Patient-reported Outcomes beschäftigt, in der Onkologie relevant ist, relevanter als eine gesamte Lebensqualitätsabfrage. Wir haben ja in den Anhörungen in den letzten Monaten hier erlebt, dass es viel zu selten gemacht wird. Meine Kritik bezog sich darauf, dass aus meiner Sicht diese Teilskala nicht validiert ist. Wenn es gute Arbeiten gibt, die die Validierung zeigen, wäre ich daran interessiert, dass man sie mir zuschickt.

Der nächste Punkt: Es geht nicht darum, wie viel Prozent den Fragebogen am Anfang ausgefüllt haben, sondern die Kritik bezog sich auf das Ausfüllen des Fragebogens im Verlauf. Wenn man in die *Cancer*-Arbeit hineingeht, sieht man, dass dort die Werte nicht mehr bei 90 Prozent, sondern teilweise deutlich unter 80 Prozent lagen. Das ist, glaube ich, doch sehr wichtig, soweit es überhaupt aus dieser Publikation ersichtlich war. Ich sagte ja vorhin schon: In der Publikation des PRO-Trials finden sich diesbezüglich leider überhaupt keine verwertbaren Aussagen.

Dritter Punkt: Den Begriff „Repräsentativität“ habe ich bei dem Studienkollektiv nicht gebraucht, sondern ich habe gesagt, Sie haben sich ein selektiertes Patientenkollektiv angeschaut. Der Kollege von Roche hatte offensichtlich bewusst nicht auf den Allgemeinzustand abgehoben. 0 und 1 ist halt ein guter Allgemeinzustand, und in der Gruppe der Teilpopulation B waren nicht die Mehrheit 1, sondern die Mehrheit 0, also in einem sehr guten Allgemeinzustand. Ob das dann ohne Weiteres auf die Versorgungsrealität übertragbar ist, wage ich zu bezweifeln. Dazu können sich ja die Fachgesellschaften

noch äußern. Ich denke, es ist eindeutig ein selektiertes Patientenkollektiv, und die Übertragbarkeit auf die Patienten, die wir täglich in der Klinik oder in der Praxis sehen, ist nicht ohne Weiteres gegeben.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Direkt dazu Herr Pintoffl, und dann geht es weiter mit Herrn Wörmann, Herrn Lux, Frau Nahnauer, Herrn Mayer und Frau Müller.

**Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma):** Ganz kurz die direkte Antwort zum ECOG. In der Versorgungsrealität, in den Registern, die wir uns angeschaut haben, haben 80 bis 90 Prozent der Patientinnen mit Vorbehandlung ECOG von 0 bis 1. – Danke.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich glaube, ein Teil der Punkte, den die AkdÄ gemacht hatte, sind schon dargestellt. Die ersten beiden Punkte unterschreibt jeder. Eine zweite Studie wäre immer gut. Das ist ein grundsätzliches Problem. Ich weiß allerdings nicht, ob wir das in jeder Diskussion jetzt anführen müssen.

Zur Selektion: Ja, ich denke schon, dass eine kleine Selektion da ist. Allerdings trifft das hier auch den Vergleichsarm. Wenn wir eine deutlich ältere Patientengruppe mit Lapatinib/Capecitabin behandelt hätten, dann würden wir erheblich mehr Nebenwirkungen in dem Arm sehen. Deshalb weiß ich nicht, ob es bei dieser Vergleichstherapie wirklich klug wäre, ältere Patientinnen zu nehmen. Man müsste dann wahrscheinlich eine andere Vergleichstherapie nehmen, zum Beispiel Best Supportive Care oder eine Therapie nach Wahl der Ärzte. Man könnte keine nebenwirkungsbeladene Therapie nehmen, gerade weil Diarrhö dann ein großes Problem werden würde.

Zu den Patient-reported Outcomes: Relativ zu den Verfahren, die hier verhandelt werden, und verglichen mit vielen anderen Studien und Verfahren, die wir hier hatten, ist das, was hier für die Patient-reported Outcomes geleistet worden ist, im oberen Drittel anzusiedeln, wie ich finde. Auch ich glaube, dass das noch nicht das Optimum ist, was man erreichen kann; aber zumindest sind schon einmal Daten mit relativ hoher Zahl und relativ guter Akribie erhoben worden.

Beim letzten Punkt, Herr Ludwig, würde ich Ihnen sehr zustimmen wollen. Ich glaube, die Überlebenszeit ist hier ein kritischer Punkt. Wir diskutieren ja oft, ob Überlebenszeit der richtige Endpunkt ist. Hier haben Patientinnen 2 bis 2,5 Jahre gelebt. Wenn jetzt nur PFS dagewesen wäre, hätten wir gesagt, Überlebenszeit ist deswegen nicht relevant, weil ja noch so lange Zeit nach dem Progress war, in der sie irgendetwas anderes bekommen haben. Jetzt haben wir hier auf einmal Überlebenszeit, jetzt finden wir das toll und sind nicht mehr kritisch. Ich glaube, trotzdem wäre es gut gewesen, die progressionsfreie Zeit danach zu sehen und auch in die Postprogressionstherapie aufzunehmen, was an anderen Medikamenten noch gegeben wird.

Sie haben hier Pertuzumab schon verhandelt. Pertuzumab ist nur für die Erstlinientherapie zugelassen. Trotzdem ist es auch in der Zweitlinientherapie wirksam. Wir wissen das aus Phase-II-Studien. Es gibt also schon auch Alternativen für die Therapie. Deswegen haben wir die Überlebenszeitverlängerung nicht ganz so hoch gehängt, sondern finden die anderen Kriterien wichtiger: deutlichere Remissionsrate, deutliche Verbesserung von Lebensqualität, soweit erfassbar, und immerhin bzw. zumindest ein Drittel längere progressionsfreie Überlebenszeit. Wir haben nicht das Wort „riesig“ für eine solche Veränderung nehmen wollen – das ist hier unangebracht –, das ist aber, wie ich glaube, eine deutliche Verbesserung.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Lux bitte.

**Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO):** Ich habe drei kurze Punkte. Erst einmal noch ein Aspekt zu Ihrem Argument zur Verblindung. Als klinisch tätiger Arzt hätte ich, auch wenn die Studie verblindet gewesen wäre, nach spätestens drei bis vier Wochen genau gewusst, in welchem Arm die Patientin ist. Das ist die klinische Erfahrung, was die Nebenwirkungen angeht.

Die zweite Sache: Ist die Studie repräsentativ, was den ECOG angeht, den Allgemeinzustand? Hier muss ich aus klinischer Erfahrung sagen: Die Patientinnen, die in der ersten Therapielinie Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapien erhalten, sind sehr lange stabil. Wenn sie dann einen Progress zeigen, dann meistens in der Bildgebung, seltener durch Symptomatik; sie sind also vom Allgemeinzustand noch relativ gut, wenn sie in die zweite Linie eintreten. Eine andere Sache ist der ECOG selbst – unabhängig von der Studie. Der ECOG ist einfach sehr subjektiv. Er wird von den Ärzten klassifiziert, und häufig ist es so, dass ECOG-Patienten mit ECOG 0 eigentlich 1 wären und 1er 2er wären. Das muss man auch noch mitberücksichtigen.

Die dritte Sache betrifft die patientenrelevanten Outcomes. Ich will jetzt kein Fass aufmachen, aber ich habe einmal in der AGO herumgefragt, und alle Mitglieder, die ich befragt habe, sehen PFS, also progressionsfreies Überleben, auch als patientenrelevanten Endpunkt, weil die Patientinnen im Falle einer Progression deutliche Veränderungen und Einbußen erleben sowohl in der Lebensqualität als auch vom Management der neuen Therapie, bezüglich Hoffnung bzw. Depression etc. Somit sehe ich in Vertretung für die AGO und die DGGG das auch als patientenrelevanten Endpunkt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Lux. – Frau Nahnauer.

**Frau Dr. Nahnauer:** Ich habe mehrere Fragen. Zum einen ist Overall Survival, so wie der EPAR es ausführt, eine Interimsanalyse, bezogen auf eine kleine Gruppe, und Sie haben Auflagen, wenn ich das richtig interpretiere, Daten nachzuliefern bzw. zum Abschluss zu bringen. Damit ist die erste Frage für mich: Bis wann?

Die zweite Frage betrifft die Nebenwirkungen. Sie haben ja Lebensqualität in den Vordergrund gestellt. Könnten Sie etwas zu Blutungen, zu Auswirkungen auf die Lunge, Auswirkungen auf die Leber, Neutropenie und was auch immer mir noch einfällt ausführen?

Die dritte Frage ist: Inwieweit haben Sie Schulungsmaterial an die Ärzte verteilt? Haben Sie Rückmeldungen, dass es zu fehlerhafter Anwendung gekommen ist? In der Fachinformation wird ja mehrmals fettgedruckt darauf hingewiesen, dass man das Etikett zu lesen hat. – Danke.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Frau Nahnauer, geben Sie mir ein klein wenig Kredit. Dann würde ich erst Herrn Ludwig die Antwort geben.

(Frau Dr. Nahnauer: Schwer!)

– Einen ganz kleinen. – Ich möchte mich für das „diskreditiert“ entschuldigen. Ich habe, wie Sie ja gemerkt haben, nach einem Wort gesucht und dann offenbar das falsche gegriffen.

Das Zweite ist: Sie haben recht. Über die Zeit verlieren wir antwortende Patientinnen bei dem Quality of Life; das ist leider nicht verwunderlich. Die Patientinnen versterben, sie sind zum Teil lost to follow-up. Was die Analyse, die wir gewählt haben, macht, ist, dass jede Patientin, die einen Baseline-Wert hat, zu jedem Zeitpunkt, an dem wir Werte haben, berücksichtigt wird. Das macht die Repeated-Measurement-Analyse. Insofern ist der Zeitkurs – Neudeutsch heißt das Ding Time Course –, den Sie in der Publikation sehen, richtig. Aber er bildet eben nicht die Analyse ab, auf deren Basis wir die Schlussfolgerung gezogen haben. Da haben wir quasi jeden Visit zu jeder Patientin mitberücksichtigt. Das war das. Danke für den Kredit.

Es kommt tatsächlich eine weitere Analyse für OS, das ist aber eine vollständig exploratorische. Die Studie ist aus konfirmatorischer Sicht mit dem zweiten Datenschnitt bzw. der zweiten Interimsanalyse für OS klinisch beendet. Das machen wir bei onkologischen Studien immer so. Die Patientinnen werden zwar zu Ende verfolgt, dass man einfach sieht, was da noch passiert ist, aber nach dem zweiten Datenschnitt – wie gesagt: klinisches Ende – war dann auch Cross-over erlaubt. Das ist dann insofern nur noch exploratorisch festgehalten.

Jetzt noch ganz kurz zu dem Punkt, den ich nicht ganz verstanden habe. Sie haben gesagt, wir hätten es nur für eine kleine Subgruppe gemacht. In meiner Wahrnehmung und in der Studie haben wir es quasi ganz lege artis insgesamt ausgewertet.

**Frau Dr. Nahnauer:** Der EPAR führt aus, dass Sie es auf der Basis der Interimsanalyse gemacht haben. Mein Punkt war, dass damit die Daten begrenzt sind.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Jetzt habe ich es verstanden. Es ist keine Teilpopulation, sondern es sind weniger Events; das ist tatsächlich richtig. Es ist klar: Je früher man die Analyse macht, desto weniger Events hat man. Dafür gibt es eine Strafe, wenn Sie es so möchten; das nennt man diese Alpha-Spending-Function. Man muss eben sehr viel größere Effekte zeigen, um mit etwas weniger Events ausreichende Aussagesicherheit zu haben. So, jetzt hab ich's.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage, Frau Nahnauer?

**Frau Dr. Nahnauer:** Ich hatte gefragt, bis wann die neuen Daten vorliegen.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Zum einen, Frau Nahnauer, ist noch wichtig, dass wir deswegen vor dem Cross-over und dieser Interimsanalyse den G-BA angeschrieben hatten; das ist diese Diskussion mit dem Schreiben von 2012, die ich zitiert habe.

Zum anderen ist es die finale Analyse, auch mit den Zulassungsbehörden, auf die wir hier rekurriert haben und auf die wir das Dossier aufgebaut haben. Der explorative Datensatz, den Sie nennen, ist meines Wissens im November 2014 fällig. Wichtig in diesem Raume ist natürlich noch: Das sind explorative Daten, und meines Wissens ist der G-BA ja an randomisiert kontrollierten Daten interessiert, sodass das, wie ich denke, die Entscheidung hinsichtlich Befristung oder wie auch immer nicht entsprechend beeinflussen sollte.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Nahnauer, haben Sie noch weitere Nachfragen? Sie hatten ja noch nach Blutungen, Nebenwirkungen und sonstigen Dingen gefragt. Dazu habe ich nichts gehört. – Ja, Herr Pintoffl.

**Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma):** Das würde dann mit Ihrer Erlaubnis ich übernehmen. – Wir haben in der EMILIA-Studie im T-DM1-Arm signifikant weniger Nebenwirkungen  $\geq$  Grad 3; das konnten Sie dem Dossier der Publikation entnehmen. Sie hatten außerdem nach Hepatotoxizität, Blutungen, Thrombozytopenie gefragt.

Hepatotoxizität haben wir tatsächlich 32 Prozent im T-DM1-Arm. Das ist signifikant höher als im Vergleichsarm. Das waren zum größten Teil Grad-1- und Grad-2-Ereignisse. Wir haben lediglich 9 Prozent Grad-3- und zwei Patienten, die ein Grad-4-Ereignis hatten, eine Patientin allerdings nach einem Cross-over zu Capecitabin/Lapatinib.

Thrombozytopenie war auch signifikant erhöht im Arm mit T-DM1, auch hier meistens Grad-1- und Grad-2-Ereignisse, knapp 14 Prozent  $\geq$  Grad-3-Ereignisse. Insgesamt mussten 5 Patientinnen eine

Thrombozyten-Transfusion im T-DM1-Arm in der Studie aufgrund ihrer Thrombozytopenie bekommen.

Bezüglich der Blutungen: auch hier signifikant mehr Grad-1- und Grad-2-Blutungen im T-DM1-Arm, lediglich eine Grad-4-Blutung. Das war eine GI-Blutung, die allerdings nicht mit einer Thrombozytopenie zusammenhing. So viel zu diesen Nebenwirkungen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Dazu bitte Frau Lüftner und dann Frau Nahnauer.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich würde das gerne noch einmal in die Versorgungs- und Alltagssituation bringen. Diese Therapie ist extrem gut verträglich. Was Sie hier geschildert bekommen – Transaminasenerhöhungen, Thrombozytopenien – sind Laborparameter, die die Patienten subjektiv nicht spüren. Im Allgemeinen merken die Patientinnen von dieser Therapie schlichtweg einfach gar nichts. Meine älteste Patientin ist 84 Jahre alt und hat mich gefragt, ob ich sie wirklich behandle. Das ist der Standard und nicht die Ausnahme. Insofern ist hier der Schulterchluss mit den Gedanken zum ECOG, und man muss sagen: Die meisten Patientinnen in der Zweitlinientherapie haben ECOG 0 und 1. Aber selbst, wenn jemand eine 2 hätte, dann würde er sich geradezu für diese Therapie qualifizieren; das würde es nicht ausschließen, weil es gut verträglich ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Nahnauer, Nachfrage?

**Frau Dr. Nahnauer:** Das ist schön für Ihre Patientin, dass sie das so gut verträgt. Gleichwohl muss man ja sagen: Es sind Nebenwirkungen aufgeführt – unter anderem auch Nasenbluten –, was Sie wahrscheinlich unter Grad 1 verstehen wollen. Das ist ja etwas, was man nun spürt. Meine Frage ging auch noch hinsichtlich der Nebenwirkungen in der Lunge.

Die nächste Frage – ich darf das erinnern – bezog sich auf das Schulungsmaterial: Gibt es zu diesem Rückmeldungen?

**Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma):** Ich habe tatsächlich die letzten drei Teile der Frage nicht beantwortet. Dafür möchte ich mich entschuldigen.

Bezüglich der Nebenwirkungen in der Lunge: Im T-DM1-Arm haben wir insgesamt 8 Patientinnen, die letztendlich eine Lungentoxizität erlebt haben. Wir haben eine Patientin, die ein Grad-4-Ereignis hatte. Das war im Rahmen einer postoperativen Pneumonie nach einer Hüftoperation. Es haben sich auch in unseren Safety Reports, die quasi weltweit durchgeführt werden, keine anderen Inzidenzen gezeigt.

Zum Schulungsmaterial: Es gab einen Todesfall aufgrund einer Verwechslung von T-DM1 mit Trastuzumab Emtansin. Aufgrund dessen hat Roche die Auflage bekommen, Schulungsmaterial mit der Zulassung zu verteilen. Das haben wir gemacht. Seither gab es keinen Fall einer Verwechslung mehr.

**Frau Dr. Nahnauer:** Danke schön. – Da Sie es gerade gezeigt haben: Würden Sie es mir dalassen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Frau Nahnauer möchte heimlich noch lesen. Okay. – Herr Mayer, dann Frau Müller und Herr Lux.

**Herr Dr. Mayer:** Ich habe zwei Fragen. Die erste Frage wurde vorhin schon kurz von Herrn Ludwig und, wie ich glaube, von Herrn Wörmann angerissen. Es gab ja eine lange Zeit zwischen Progression und letztendlich dann mittlerer Overall-Survival-Zeit, also 6 bis 25 Monate. Dazu hatte, glaube ich, Herr Ludwig in der Stellungnahme angemerkt: Wie gesichert ist denn die Therapie nach Progression?

Was wissen wir darüber? Sie haben zwar in der Stellungnahme angemerkt, dass es vergleichbare Zeiten oder vergleichbare Therapien in dem Behandlungsarm sind, aber sie sind nicht richtig einsehbar. Wie valide, wie nachvollziehbar und wie wertig ist dieser doch relevante Zeitraum von 19 Monaten mit verschiedener Postprogressionstherapie?

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Erst einmal freuen wir uns natürlich, dass die Patientinnen unter unserer Therapie so lange leben. Wie kommt es zu diesen Unterschieden? Es ist klar, wenn Sie bei einer ähnlichen Hazard Ratio die Basistherapie betrachten, dann hängt es von der Länge der Basistherapie ab, um zu entscheiden, wie lange nachbehandelt wird. – Geht das in die Richtung Ihrer Frage?

**Herr Dr. Mayer:** Die Frage war einfach: Grundsätzlich ist es ja ein langer Zeitraum vom mittleren Progress bis zum mittleren Overall Survival, unabhängig von der Zugehörigkeit zu einer Behandlungsgruppe. Aber Sie haben ja postuliert, dass die Postprogressionstherapie vergleichbar in den Behandlungsarmen war, und haben da, glaube ich, einen Study-Report als Referenz angeführt, dessen Datengrundlage aber nicht jedem zur Verfügung steht.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Sorry, dann habe ich leicht am Thema vorbei geantwortet. – Der Study-Report hängt im Modul 5, er ist also dabei. Natürlich wissen wir jetzt nicht für jede Patientin, was genau nach Progress passiert ist. Bei einer so großen Studie kann man aber vernünftigerweise davon ausgehen, dass sich in etwa die Therapien, die nach Progress gegeben werden, balancieren. Sie werden nicht über 1.000 Patientinnen systematisch in einen BIAS hineinbekommen, in dem der ursprünglich eine Arm anders therapiert wird als der ursprünglich andere. – Ich hoffe, ich habe jetzt Ihre Frage besser getroffen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Pintoffl, dann Herr Eyding mit noch einer Nachfrage zu der Thematik. – Bitte schön, Herr Pintoffl.

**Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma):** In Ergänzung zu dem, was Herr Knoerzer gesagt hat: In beiden Armen haben 90 Prozent der Patientinnen systemische Therapien bekommen, 60 Prozent davon anti-HER2-Therapien, 60 Prozent in beiden Armen eine Chemotherapie.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Eyding dazu.

**Herr Dr. Eyding:** Nur eine Nachfrage zur Klärung. Ich hatte das eigentlich so verstanden, dass Sie die Nachbehandlungsdaten nach dem Progress gar nicht erhoben hätten, sondern dass Sie nur noch die FACT-B-Daten und den Overall-Survival-Status abgefragt hätten. Ich das richtig oder ist das falsch? Sie haben ja jetzt relativ genaue Angaben gemacht. Ich habe das offensichtlich falsch verstanden. Ich würde gerne einfach noch einmal geklärt haben, was eigentlich genau nach Progress in der Erfassung von weiterführender Behandlung gemacht worden ist.

**Herr Dr. Pintoffl (Roche Pharma):** Beim End of Study wurde die Nachbehandlung letztendlich in dem Detailgrad, den ich gerade aufgeführt habe, erhoben.

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

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Vielleicht noch zur Ergänzung: Nach Progress gab es 30 Tage später einen Study Drug Completion Visit; das ist quasi ein Close-out Visit bei der Studie mit Ausnahme von OS. Zu diesem Zeitpunkt konnten wir natürlich erfragen: Was ist passiert in diesen 30 Ta-

gen seit Progress, und was ist entweder avisiert oder kommt? Und das ist die Antwort, die Sie von Herrn Pintoffl bekommen haben. Danach haben wir nichts mehr abgefragt.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Okay. Danke schön. – Dann gehen wir jetzt weiter.

(Herr Dr. Mayer: Ich habe noch eine zweite Frage!)

– Stimmt, bitte.

**Herr Dr. Mayer:** Meine zweite Frage richtet sich an das IQWiG vor dem Hintergrund der langen Ausführungen von Herrn Knoerzer und Herrn Paulides bezüglich der Einführung dieses co-primären Endpunktes. Da möchte ich das IQWiG fragen, ob man diese ganze Thematik, die sehr komplex ist – Alpha, Dosierung, zehnfach und hierarchisches Testen –, so nachvollziehen kann, wie das vom pU erläutert worden ist.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Herr Vervölgyi. Ich schliesse mal aus dem Ergebnis, dass beim IQWiG herauskommt, dass es irgendwie verwertbar war. Aber bitte schön. Ich möchte Ihnen nicht vorgreifen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Viel mehr kann ich dazu gar nicht sagen. Wir haben uns das natürlich auf Basis der Studienunterlagen, die im Modul 5 verfügbar waren, angeschaut und sind zu der Einschätzung gekommen, dass es methodisch wirklich adäquat war, dass die Grenzen angepasst wurden etc.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das ist auch, glaube ich, Gegenstand des Beratungsgespräches gewesen – nur der guten Ordnung halber, damit Herr Ruof nicht noch Uraltschriftsätze oder Beratungsprotokolle hier vorlesen muss. Nicht, dass wir sie nicht gerne hören – sie sind ja immer noch richtig und toll –, aber die Zeit ist ja auch ein bisschen knapp. – Frau Müller und dann Herr Lux.

**Frau Dr. Chr. Müller:** Bei mir wird es jetzt kurz, weil Herr Professor Ludwig die Frage an die Fachgesellschaften bezüglich der externen Validität der Patienten in dieser Studie eigentlich schon gestellt hat. Ich wollte das nur noch einmal kurz zusammenfassen. Ich habe Sie jetzt so verstanden, dass das zwar nicht völlig die relevante Patientengruppe abbildet, aber, wenn man das so sagen kann, hinlänglich. Oder ist das falsch? Ich meine Alter und Allgemeinzustand. – Das ist falsch? Dann korrigieren Sie mich. Es ist das gut, dass ich noch einmal nachfrage.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht ist die Formulierung anders. Es ist schon die relevante Population getroffen worden. Natürlich ist sie nie komplett repräsentativ, weil das in Studien nicht möglich ist. Aber gerade in dieser speziellen Situation, wie sie gewählt worden ist, muss man auch berücksichtigen, dass der Vergleichsarm ziemlich toxisch ist. Also, wenn man es so macht, wie die Studie aufgebaut ist, dann wird man, glaube ich, keine über 80-Jährigen hineinnehmen dürfen, das hätte keiner gemacht. Ich glaube, es ist relevant so. Die Studie ist natürlich nie völlig repräsentativ. Das ist aber in Studien so.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig noch dazu.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich wollte das kurz kommentieren, weil ECOG aus verschiedener Sicht beurteilt wurde, weil auch die Behandlung von 84-jährigen Patienten angesprochen wurde. Wir haben ganz bewusst geschrieben: bedingt repräsentativ. Und da wir auch selber Patientinnen in der Situation in Buch behandeln, bleibe ich bei dieser Aussage. Ich frage mich wirklich, wie man, basierend auf den Daten aus einer Studie mit 490 Patienten im Verum-Arm und 25 Patienten über 75 Jah-

ren die Schlussfolgerung ziehen kann, dass das auch für ältere Patienten die am wenigsten toxische Therapie ist. Jeder von uns hier im Saal weiß, dass die Zulassungsstudien hinsichtlich der Aussagekraft, was Nebenwirkungen angeht, bei der Größe der Studie maximal Aussagen zu häufigen und gelegentlich auftretenden Nebenwirkungen erlauben. Das heißt, wir wissen es derzeit definitiv nicht. Was wir wissen, ist, dass für ältere Patienten der Nutzen in der Studie nicht nachweisbar war, allerdings in einem sehr kleinen Kollektiv. Das heißt, daraus irgendwelche Empfehlungen für den Alltag abzuleiten, halte ich für maximal verfrüht.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ludwig. – Herr Professor Lux, bitte. Passt ja jetzt.

**Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO):** Genau. – Ich schließe mich gerne Herrn Wörmann an. Auch ich denke: Studienkollektive sind immer etwas selektiv. Aber ansonsten komme ich mit der Population sehr gut klar, auch was den klinischen Alltag betrifft.

Auf zwei andere Sachen möchte ich noch eingehen. Erst einmal aus der Praxis, aus der Klinik: Das Schulungsmaterial ist bei uns angekommen, sowohl in der Apotheke als auch bei der Pflege als auch bei den Ärzten.

Die andere Sache ist, was die Thrombozytopenie im klinischen Alltag angeht. Das Medikament ist ja schon länger zugelassen und wird auch eingesetzt. Initial war es vielleicht manchem nicht bewusst, dass es nicht nur ein Antikörper ist, sondern ein Antikörper kombiniert mit einer Chemotherapie. Das wurde ja dann auch wirklich gut kommuniziert. Es gab einen Rote-Hand-Brief. Ich denke, alle Ärztinnen und Ärzte sind damit erreicht worden. Es ist uns also bewusst, und wir müssen auch Laborkontrollen durchführen und aufpassen. Es ist nicht so, wie vielleicht bei Trastuzumab normal als Monotherapie, dass wir keine Laborkontrollen oder nur wenige durchführen.

Dann noch die Frage generell, jetzt unabhängig von der Studie: Was passiert danach mit den Patientinnen, wenn sie einen Progress erleiden? Es kam ja die Frage von Ihnen: Gibt es ein Therapieangebot für diese Patientinnen? Mir fallen spontan mindestens fünf Möglichkeiten mit zielgerichteter Therapie ein, die mehr oder weniger zugelassen sind; das ist klar. Im klinischen Alltag ist es aber manchmal in der dritten oder vierten Therapielinie schwierig, zulassungsgetreu zu arbeiten. Aber es gibt noch reichlich Optionen für die Patientinnen, ja.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lux. – Jetzt Herr Knoerzer, und dann würde ich abschließend fragen, ob jemand noch etwas hat. – Ich habe Sie gesehen, Herr Dintsios, wie üblich. – Herr Knoerzer, bitte.

**Herr Dr. Knoerzer (Roche Pharma):** Ich möchte noch einmal ganz kurz etwas zu dem Punkt mit dem Alter sagen, der jetzt gerade aufkam. Es gab einen guten Grund, warum wir im Studienreport und im Dossier auf die präspezifizierten Altersklassen von > 65 bzw. < 65 abgehoben haben. Es ist klar: Je weiter ich in die Extreme gehe, in die ganz jungen oder ganz alten Patientinnen, desto weniger Beobachtungen werde ich haben. Also, ich würde denken, dass wir gute Evidenz für die > 65-Jährigen und für die < 65-Jährigen haben. Man kann beliebig lange suchen. Die > 75-Jährigen würde ich gar nicht so herausstellen. Wie gesagt, wir haben es auch nicht getan. Sie vergleichen nämlich tatsächlich mit den > 75-Jährigen 2 vs. 1 OS-Event. Mein Plädoyer: Nehmen Sie das, was wir auch nach vorne gestellt haben, die > 65- bzw. < 65-Jährigen. Da ist die Evidenzbasis ausreichend.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Knoerzer. – Herr Dintsios, dann noch einmal Herr Mayer. Bitte.

**Herr Dr. Dintsios (vfa):** Ich möchte abschließend aus unserer Sicht zu einem Punkt Stellung nehmen, und zwar zur Prüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG und die nicht weitere Auswertung der durch den Hersteller eingereichten Studiendaten zu den anderen Subpopulationen, weil die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht übernommen wurde, die vom G-BA im Beratungsgespräch empfohlen wurde. Als Verband sind wir der Auffassung, dass uns das eventuell nicht zu einem zielführenden Ergebnis bringt, vor allem in Anbetracht der Tatsache, dass wir ja ein paar Fälle haben und kennen, wo letztendlich mit der Beschlussfassung die zweckmäßige Vergleichstherapie auch wieder abgeändert wurde, auch als Resultat dieser Anhörung. Ich nehme aktuell das Beispiel Dabrafenib.

Wir sind der Auffassung, dass sich das IQWiG durchaus auch bei Abweichungen zu der vom G-BA empfohlenen zweckmäßigen Vergleichstherapie die Evidenz genauer anschauen sollte. Und ich führe es jetzt an diesem Beispiel aus, das wir gerade in der Anhörung besprechen. Ggesetzt den Fall, man würde hier etwas ändern als Ausfluss dessen, was wir hier gehört haben, dann würde dem G-BA nur noch relativ kurze Zeit zur Beschlussfassung übrig bleiben, um sich diese Evidenz, die drei weitere Subpopulationen betrifft, auf dem Niveau aufbereitet zu erarbeiten, das das IQWiG für eine spezifische Population, wo der Hersteller die entsprechende zweckmäßige Vergleichstherapie getroffen hat, zur Verfügung gestellt hat. Somit glauben wir, dass das Auftragsinstitut nicht unbedingt überprüfen sollte, ob entsprechend Konformität mit der vom G-BA empfohlenen signifikanten Vergleichstherapie gegeben ist, sondern vielmehr die eingereichte Evidenz auswerten sollte und es Ihnen letztendlich überlassen sollte, weil genau, wie ich es gerade geschildert habe, Sie natürlich das Risiko haben, dass Sie, wenn Sie die zVT ändern im Rahmen Ihrer Beschlussfassung, die Evidenz, die das IQWiG aufbereitet hat, nicht für die drei anderen Subpopulationen – zwei oder welche auch immer – so schnell auf diesem Niveau zur Verfügung gestellt bekommen. Das wollte ich hier nur als Verbandsvertreter mit anmerken.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dintsios, insbesondere für die in Ihrem Beitrag zum Ausdruck kommende Sorge um die Belastbarkeit des Gemeinsamen Bundesausschusses und des Unterausschusses Arzneimittel. Es ist ganz exakt der Auftrag des IQWiG – und das sage ich hier kategorisch –, die vorgelegte Evidenz auf der Basis der von uns gesetzten zweckmäßigen Vergleichstherapie zu bewerten, nicht mehr und nicht weniger.

Wenn wir jetzt im Lichte der heutigen Anhörung zu der Auffassung kämen – das haben wir ja bereits mehrfach in der Vergangenheit getan –, dass eine andere zVT zugrunde zu legen wäre, würden wir das IQWiG mit einer Nachbewertung beauftragen. Das hat in der Vergangenheit, glaube ich, trotz der relativ kurzen Zeitspanne, die zur Verfügung stand, aus meiner Wahrnehmung jedenfalls immer zu a) evidenziell belastbaren Ergebnissen und b) auch unter dem Strich zufriedenstellenden Ergebnissen geführt. Ob das jetzt heute das Ergebnis sein wird, ist damit in keiner Weise präjudiziert. Das IQWiG aber hat einen klaren Auftrag. Es hat das Dossier im Lichte der von uns gesetzten zVT zu bewerten und keine Hilfsbetrachtungen irgendwelcher Art anzustellen. Gleichwohl nehmen wir das selbstverständlich zur Kenntnis, was Sie gesagt haben.

Wir haben jetzt noch Herrn Mayer. Wenn seine Frage beantwortet ist, würde ich gerne einen Cut machen.

**Herr Dr. Mayer:** Meine Frage bezieht sich gerade auf das letztgenannte Thema. Herr Lux hatte gerade eben gesagt, dass es nach Progression noch fünf zielgerichtete Therapien gebe, mehr oder weniger zugelassen. Das heißt aber, auch „mehr“ ist dabei. Das betrifft meines Erachtens die Patientengruppe D; das heißt, diese Patientengruppe hätte meines Erachtens dann doch möglicherweise eine

Daseinsberechtigung, wenn ich so höre, dass es auch nach Progress ist. Das heißt, es gibt andere Therapien, die patientenindividuell einsetzbar sind, auch nach Progress, nachdem unsere beiden Therapien nicht mehr möglich sind. Sehe ich das richtig?

**Herr Prof. Dr. Lux (Kommission Mamma der AGO):** Das ist ja letztendlich die Gruppe, wo ein Anthrazyklin kontraindiziert ist; hier war die zweckmäßige Vergleichstherapie das patientenindividuelle Vorgehen. Was das angeht, haben wir gesagt – wir haben in der AGO darüber beraten und waren uns bis auf wenige Ausnahmen alle einig –, dass das Lapatinib mit Capecitabin wäre. Somit wäre das für das Anthrazyklin-kontraindizierte Kollektiv die Vergleichstherapie.

Was den Fall des Progresses angeht, kann ich gerne ein paar Beispiele nennen. Man könnte Trastuzumab reinduzieren, man könnte Pertuzumab in Kombination geben, man könnte natürlich Lapatinib mit Capecitabin nach T-DM1 geben; man könnte aber auch, wenn die Patientin hormonrezeptorpositiv ist, zielgerichtet zum Beispiel Lapatinib plus Aromatasehemmer geben; eine weitere Möglichkeit wären, wenn der Allgemeinzustand der Patientin reduziert wäre, dann noch zwei zielgerichtete Therapien, nämlich Trastuzumab plus Lapatinib ohne Chemotherapie. Das wären ein paar Beispiele.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Das provoziert oder ermuntert jetzt Herrn Wörmann. – Bitte schön, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Natürlich hat Herr Lux recht, aber da muss ich jetzt den G-BA verteidigen: Zu diesen genannten Therapien gibt es keine Phase-III-Studien, die ausreichend belastbar für eine zweckmäßige Vergleichstherapie wären. Wir machen das; das müssen wir auch, weil das Patientenkollektiv so heterogen ist. Aber wir können das nicht als Standard setzen.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wir werden die Aussage „G-BA verteidigen“ im Protokoll extra fett drucken. Herr Wörmann, das freut mich. Der Montag ist jetzt an der Stelle wieder gerettet. – Herr Ruof, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Darf ich noch ein abschließendes Statement aus unserer Sicht machen?

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ja, darum wollte ich bitten. Ich wollte vorher nur fragen: Gibt es noch weitere Fragen? – Sehe ich nicht. Dann bitte schön. Das letzte Wort, nicht im Sinne von Vorverurteilung, sondern zusammenfassender Wertung aus Ihrer Sicht.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Da verteidigen wir den G-BA auch.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Toll.

**Herr Prof. Dr. Ruof (Roche Pharma):** Vielen Dank für die Diskussion. Wichtige Punkte aus unserer Sicht einfach noch einmal zusammengefasst:

Der eine ganz wesentliche Punkt aus unserer Sicht ist die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da haben wir unser Dossier bereits so aufbereitet, dass wir als Vergleichstherapie, weil wir mit der Vorgabe des G-BA hierzu nicht übereingestimmt haben, zum einen Lapatinib und Capecitabin gegen alle Vergleichskollektive genommen haben und andererseits es so analysiert haben, wie es vom G-BA vorgegeben war. Von daher ist unser Dossier bereits so aufgearbeitet, wie die Vergleichstherapie unseres Erachtens festgelegt werden sollte. Aber warten wir ab, wie Sie sich entscheiden.

Auf jeden Fall bedanken wir uns für die Diskussion und wären natürlich froh, wenn sich hier etwas bewegt.

Die andere Frage ist noch einmal die nach dem Ausmaß des Zusatznutzens. Da ist die Frage, die wir anfangs hatten: Was ist „erheblich“? Wir hatten „erheblich“ vorgeschlagen, das IQWiG ist dem zunächst einmal gefolgt. Wir denken, dass die Überlebenszeitverlängerung von 2 auf 2,5 Jahre bei diesen Patientinnen wirklich ein wichtiger Schritt nach vorne ist. Wir denken auch, dass die Morbiditäten hier wichtige Parameter sind, die zu berücksichtigen sind. Herr Lux hat bereits gesagt, PFS ist aus Sicht der Fachgesellschaft relevant. Ich nenne nur noch einmal relativ plastisch dieses ein Beispiel: In der Fachinformation haben wir eine Tabelle, die sogenannte Tabelle 8, wo alle wesentlichen Endpunkte dargestellt sind. Es sind fünf Endpunkte dargestellt. Der G-BA akzeptiert hiervon immer nur einen, das OS. Das ist aus unserer Sicht im Wesentlichen das, was wir immer sagen: Mit dieser Diskrepanz zwischen den Zulassungsbehörden und der G-BA-Guidance tun wir uns aus Industriesicht schwer. Wir denken, wir haben auf jeden Fall einen Morbiditätsvorteil mit diesem Produkt.

Der andere Punkt – wir hatten es intensiv diskutiert – ist die Lebensqualität. Da werden wir Ihnen, Herr Ludwig, auf jeden Fall die Validierungsunterlagen nachreichen. Das ist im Dossier dargestellt, und das werden wir im Nachklang noch einmal nachreichen. Ich denke, wir haben diskutiert, dass das IQWiG das auch beurteilt hat und dabei zu einer positiven Wertung kam. Lassen Sie mich noch einen Kommentar dazu abgeben. Wir haben Lebensqualität in dem Raum immer intensiv diskutiert. Wir haben uns deswegen bemüht, das auch in einer separaten Publikation zu würdigen, die extra herausgeschnitten wurde, um das Thema „Patient-reported Outcomes“ zu würdigen. Deshalb haben wir es nicht in das *New England Journal* mit hineingepackt, sondern separat gewürdigt, auch im Zusammenhang mit dieser Diskussion. Von daher verstehe ich das eher als einen Versuch unsererseits, diese Diskussion zu fördern, als das irgendwie – so sage ich einmal – qualitativ geringer irgendwo unterzubringen. Das wäre meine Antwort auf Ihren Kommentar, Herr Ludwig, dass es noch im *New England Journal* hätte mit hereinkommen sollen. Wir haben versucht, das separat zu publizieren.

Zuletzt noch einmal der Vorteil hinsichtlich der Nebenwirkungen. Wir haben im Rahmen der Fragen von Frau Nahnauer intensiv diskutiert, was für Nebenwirkungen unter dem Produkt auftreten. Uns ist wichtig, noch einmal im Kontext des Wirkmechanismus darauf hinzuweisen, dass bei diesen schwerkranken Patientinnen in einem palliativen Setting eine Substanz zur Verfügung steht, die letztendlich mit einer Reduktion der Nebenwirkungen in wesentlichen Bereichen einhergeht. Die Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Nebenwirkungen sind reduziert; die schweren Nebenwirkungen  $\geq 3$  sind reduziert mit einer Hazard Ratio von 0,61; die Diarrhö ist reduziert und das Hand-Fuß-Syndrom deutlich. Deswegen ist ja auch das IQWiG zu dieser Einschätzung eines positiven Effektes auf die Nebenwirkungen gekommen.

Wir würden es sehr begrüßen, wenn der G-BA in seiner Entscheidung und Erwägung die Breite des Therapie- und Wirkprofiles dieses Produktes berücksichtigen könnte. – Vielen Dank.

**Herr Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Ruof, für dieses Schlusswort. Danke auch allen, die sich heute hier durch Wortbeiträge an dieser Anhörung beteiligt haben, die aus meiner Sicht doch einige bedenkenswerte und spannende Aspekte noch einmal vertieft beleuchtet hat.

Wir werden jetzt, wie gesagt, im Lichte dessen zu entscheiden haben. Danke, dass Sie da waren. Schönen Resttag! Wir werden jetzt noch weitere Anhörungen zu absolvieren haben. Und dann sage ich: Bis zum nächsten Mal! Die meisten sind ja altbekannte Freunde des Hauses. – Danke.

Schluss der Anhörung: 11.43 Uhr