



18. Oktober 2018

## Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Senologie e.V. (DGS) zur Nutzenbewertung Pertuzumab (Mammakarzinom), Auftragsnummer A18-41, nach § 35a SGB V

Die Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) gibt zur Nutzenbewertung Pertuzumab (Mammakarzinom), Auftragsnummer A18-41, folgende Stellungnahme ab.

Das Mammakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung der Frau [1]. Die Überexpression des HER2-Rezeptors („HER2-Positivität“) ist per se mit einer schlechteren Prognose im Vergleich zu HER2-negativen Patientinnen vergesellschaftet [2]. Dieser prognostische Nachteil konnte in den letzten beiden Dekaden durch die Etablierung der HER2-zielgerichteten Therapie aufgehoben werden, so dass die HER2-zielgerichtete Therapie mittlerweile elementarer Standard bei der Behandlung des HER2-positiven Mammakarzinoms ist [3]. Unter anderem kommen hierfür in der adjuvanten Situation Trastuzumab und in der metastasierten Situation die Kombination aus Trastuzumab und Pertuzumab (sogenannte duale Blockade) zum Einsatz [4]. Sowohl für die Monotherapie mit Trastuzumab als auch für die duale Blockade konnte ein erheblicher klinischer Nutzen, das heißt eine deutliche Verbesserung der Prognose bei exzellenter Therapieverträglichkeit gezeigt werden [3, 5].

Mittlerweile liegen auch für die adjuvante Therapiesituation Daten zur dualen Blockade aus der APHINITY-Studie vor [6]. Hier konnte, aus unserer Sicht methodisch einwandfrei, im High-Risk Kollektiv (nodal-positiv oder hormonrezeptor-negativ) ein klinischer Nutzen für die Hinzunahme von Pertuzumab zur Standard-Therapie (Chemotherapie und Trastuzumab, ggf. in Kombination mit einer endokrinen Therapie) gezeigt werden.

**Die deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS) kann die Bewertung des Zusatznutzens von Pertuzumab im Vergleich zur Zweckmäßigen Vergleichstherapie durch das IQWiG nicht nachvollziehen. Zusammenfassend haben wir die Befürchtung, dass durch die negative IQWiG-Nutzenbewertung die Versorgung von Patientinnen mit einem HER2-positivem Mammakarzinom in Deutschland verschlechtert wird.**

### Vorstand

#### Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

#### Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

#### Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

#### Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

#### Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

#### Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

#### Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

#### Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

#### Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

#### Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

#### Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

#### Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

#### Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

#### Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

#### Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

#### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

### S. 9: Getrennte Ableitung des Zusatznutzens für Patientinnen < 65 und ≥ 65 Jahre

*„Da das Alter einen relevanten, über mehrere Endpunkte konsistenten Effektmulator darstellt, wird nachfolgend die Gesamtaussage zum Zusatznutzen für Patientinnen und Patienten < 65 und ≥ 65 Jahre getrennt abgeleitet.“*

Eine getrennte Auswertung nach Alter ist aus unserer Sicht fragwürdig, zumal nicht ersichtlich ist, anhand welcher Kriterien die Altersgrenze (65) festgelegt wurde. Ein Unterschied wurde gemäß den Seiten 36 und 37 des IQWiG Berichts in den Endpunkten Appetitlosigkeit, Übelkeit und Erbrechen, körperliche Funktion und Rollenfunktion gesehen. In Hinblick auf die Effektivität (DFS) wurde kein Unterschied gesehen.

Die Nutzenbewertung einer Therapie in getrennten Altersgruppen muss aus medizinischer Sicht abgelehnt werden, da dies dazu führen würde, dass Therapien ab einem bestimmten Alter (und zwar tagesgenau!) nicht mehr zum Einsatz kämen. Verschiedene Untersuchungen konnten zeigen, dass ältere Malignom-Patienten häufig untertherapiert werden, so dass in den onkologischen Fachgesellschaften große Anstrengungen unternommen werden, diesem Ungleichgewicht entgegenzuwirken [7, 8]. Es ist natürlich, dass Patienten, welche mehr Nebendiagnosen haben, zusätzliche Medikamente einnehmen oder in schlechterem Allgemeinzustand sind unter Umständen mehr Nebenwirkungen durch eine onkologische Therapie erfahren. Daher wird man in der klinischen Praxis mit zunehmendem Alter bei jedweder Therapie auch stets mehr Nebenwirkungen beobachten. Keinesfalls aber sollte das kalendarische Alter über den Nutzen oder Nicht-Nutzen einer Therapie bestimmen, sondern es müssen unter Berücksichtigung von biologischem Alter, Nebendiagnosen und individueller Lebenserwartung stets eine persönliche Beratung und ärztliche Einschätzung erfolgen [4].

Vorgeschlagene Änderung:

**Es sollte keine nach Altersgruppen getrennte Auswertung erfolgen.**

### S. 70: Ereignisrate

*Daher wird in der vorliegenden Situation eine Analyse, die die Zeit bis zum Ereignis berücksichtigt, nicht als geeignet angesehen. Für die Nutzenbewertung wird daher nur die Ereignisrate der Rezidive eingeschlossen.*

## Vorstand

### Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

### Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

### Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

### Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

### Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

### Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

### Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

### Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

### Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

### Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

### Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

### Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

### Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

### Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

### Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



Die Methodik des IQWiG die Ereignisrate heranziehen und die Zeit bis zum Auftreten der Rezidive nicht zu berücksichtigen kann aus unserer Sicht nicht nachvollzogen werden. Bei Überlebensanalysen sollte aus zwei Gründen eine time-to-event Analyse angewendet werden. Zum einen ist es für die Patientinnen durchaus von Bedeutung, ob ein Rezidiv früh oder spät auftritt, da dieses mit einer erheblichen Verschlechterung der Lebensqualität einhergeht. Eine vermeintlich geheilte Patientin wird mit einer erneuten Erkrankung bzw. im Falle eines Fernrezidives sogar mit einer palliativen Krankheitssituation konfrontiert. Zudem bedingen die Nebenwirkung der erneuten Krebstherapie und ggf. tumorbedingte Symptome eine erhebliche Zunahme der Morbidität. Zum anderen werden nur in der time-to-event Analyse auch zensierte Ereignisse berücksichtigt, wodurch der Informationsgehalt der Daten steigt [9]. Daher ist es international üblich, bei Überlebensanalysen in klinischen Studien die Zeit bis zum Ereignis zu berücksichtigen.

Vorgeschlagene Änderung:

**Es sollte eine Analyse, welche die Zeit bis zum Ereignis (time-to-event Analyse) anstelle der Ereignisrate berücksichtigt, in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden.**

## S. 83: DFS

Das rezidivfreie Überleben ist nicht nur in Hinblick auf den Verlust an Lebensqualität, d.h. in Bezug auf die Morbidität ein wichtiger patientenrelevanter Endpunkt, er ist aus unserer Sicht der einzige Marker der eine valide Schätzung der Mortalität zulässt. Mit Auftreten eines Fernrezidives liegt eine palliative Situation vor und die Patientin wird mit hoher Wahrscheinlichkeit an ihrer Erkrankung versterben. Primäres Ziel der adjuvanten Therapie ist es daher, Fernrezidive zu verhindern.

Auch wenn es optimal wäre, die tatsächlichen Überlebensraten heranzuziehen, dauert es lange bis valide Daten vorliegen, da die Prognose des Mammakarzinoms in der nicht-metastasierten Primärsituation gut ist. Dies hätte zur Konsequenz, dass bei alleiniger Berücksichtigung dieses Endpunktes erkrankten Frauen eine mit hoher Wahrscheinlichkeit effektive Therapie zunächst vorenthalten würde. Vom pU wird daher eine Surrogatvalidierung des Endpunktes „Gesamtüberleben (OS)“ auf Basis des „DFS“ vorgelegt. Hierfür konnten mehrere prospektiv-randomisierte Studien identifiziert werden, welche die Effektivität von Trastuzumab in Hinblick auf OS und DFS analysiert haben. In diesen Studien wurde nicht nur das gleiche Patientenkollektiv untersucht sondern auch das gleiche therapeutische Prinzip (HER2-zielgerichtete Therapie) angewendet.

## Vorstand

### Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

### Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

### Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

### Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

### Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

### Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

### Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

### Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

### Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

### Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

### Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

### Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

### Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

### Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

### Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



Entsprechend kommt das IQWiG in seinem Gutachten zu folgendem Schluss:

*Die Validierungsstudie ist geeignet, die Validität von DFS als Surrogat für das Gesamtüberleben bei Patientinnen mit HER2-positivem frühem Brustkrebs, die eine adjuvante Therapie mit anti-HER2-Antikörpern erhalten, zu untersuchen. [...] Die Gemeinsamkeiten der in die Validierung eingeschlossenen Studien mit APHINITY werden als ausreichend angesehen, um sie für die vorliegende Bewertung heranzuziehen.*

Ungeachtet dessen lehnt das IQWiG die Validierungsstudie ab mit der Begründung, dass „eine uneingeschränkte Validität des Surrogats nicht ableitbar“ sei, „hierzu wäre eine hohe Korrelation nötig, definiert als untere Grenze des 95 %-KI  $\geq 0,85$ “. Es ist jedoch unklar, auf welcher Basis vom IQWiG die Grenzen einer hohen Korrelation definiert wurden. Aus unserer Sicht sollte als Maß einer hohen Korrelation der international anerkannte Wert von  $R^2=0,75$  heran-gezogen werden [10].

Vorgeschlagene Änderung:

**DFS sollte als Surrogat für das Gesamtüberleben herangezogen werden.**

**S. 57, 59: Bewertung des Zusatznutzens**

Wie oben bereits erläutert, raten wir dringend von einer getrennten Ableitung des Zusatznutzens nach Alter ab. Ungeachtet dessen stellt das IQWiG fest, dass in beiden Altersgruppen sowohl positive als auch negative Effekte für Pertuzumab vorliegen. Dies ist nicht verwunderlich, da eine intensivere Therapie stets ein Mehr an Nebenwirkungen bedeutet. Das IQWiG kommt jedoch zu dem Schluss, dass für Patientinnen  $< 65$  „die negativen Effekte die positiven aufwiegen“ (vgl. IQWiG Bericht Seite 57) und „für Patientinnen und Patienten  $\geq 65$  Jahre die negativen gegenüber den positiven Effekten von Pertuzumab“ (vgl. IQWiG Bericht Seite 59) überwiegen.

Offen bleibt, wie diese vergleichende Gegenüberstellung positiver und negativer Effekte vorgenommen wurde. Dies ist aus unserer Sicht alleine mit deskriptiv-statistischen Methoden nicht möglich. Die Einbindung eines Sachverständigen mit klinisch-wissenschaftlicher Erfahrung, welcher für eine solche Gegenüberstellung notwendig gewesen wäre, ist gemäß IQWiG-Bericht (vgl. S. 119) nicht erfolgt. Im folgenden Absatz möchten wir daher die Gegenüberstellung der Effekte aus klinischer Sicht erläutern.

## Vorstand

### Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

### Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

### Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

### Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

### Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

### Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

### Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

### Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

### Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

### Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

### Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

### Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

### Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

### Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

### Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



Wichtigster positiver Endpunkt ist, wie oben bereits dargelegt, das rezidiv-freie Überleben, einerseits als früher Surrogatparameter der Mortalität und andererseits als Maß für die erhebliche Morbidität, die mit dem Auftreten eines Rezidives einhergeht. Die anderen beiden vom IQWiG genannten positiven Effekte (Rollenfunktion und emotionale Funktion) halten wir im gegebenen Kontext für wenig relevant. Es ist unklar, warum eine Patientin, die ein zusätzliches Medikament in der adjuvanten Situation, d.h. in einer Situation in der kein Tumor und damit auch keine tumorspezifischen Beschwerden mehr vorliegen (vgl. Einschlusskriterien der APHINITY-Studie), eine Verbesserung der genannten Funktionen durch eine intensivere Therapie erfahren. Wir vermuten daher, dass die positiven Ergebnisse im Rahmen der multiplen statistischen Analysen durch das IQWiG zufälliger Natur sind.

An negativen Endpunkten führt das IQWiG hauptsächlich klassische Nebenwirkungen der HER2-zielgerichteten Therapie mit Pertuzumab auf. Hier können wir als behandelnde Ärzte aus der Anwendung von Trastuzumab und aus der Verwendung von Pertuzumab in der metastasierten Situation auf jahrelange Erfahrungen zurückgreifen. Die DGS vertritt den klaren Standpunkt, dass es sich bei Pertuzumab um eine Substanz mit sehr guter Verträglichkeit handelt. Aus klinischer Sicht ist daher wesentlich, dass im Rahmen der APHINITY-Studie keine unerwarteten Toxizitäten aufgetreten sind. So ist die Diarrhoe gut zu behandeln, tritt meistens nur für kurze Dauer auf, ist nie lebensbedrohlich und persistiert nach Ende der Therapie nicht. Dies wird durch den pU im Modul 4 des Nutzendossiers (S. 269) auch so dargelegt. Die vermehrt aufgetretenen Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen sind wahrscheinlich ebenfalls durch die im Pertuzumab-Arm vermehrt aufgetretenen Diarrhoen bedingt und in der Regel leicht zu behandeln. Inwieweit eine Diarrhoe eine intolerable Toxizität im Verhältnis zum erwartenden Nutzen einer Therapie ist, sollte auf keinen Fall pauschal sondern auf patientenindividueller Basis und unter Berücksichtigung der Wünsche und der individuellen Einschränkung der Lebensqualität jeder Patientin getroffen werden.

Weiterhin ist bekannt, dass unter HER2-zielgerichteter Therapie eine Beeinträchtigung der linksventrikulären Funktion auftreten kann. Diese muss daher im Rahmen der Therapie engmaschig überwacht werden. Im Pertuzumab-Arm zeigt sich nach Auswertung des IQWiG eine signifikante Zunahme der schwerwiegenden Herzinsuffizienz. Da kardiale Ereignisse als SUE gemeldet werden mussten, tragen diese wahrscheinlich auch wesentlich zu den beobachteten Unterschieden der SUE-Rate bei. Kardiale Ereignisse unter HER2-zielgerichteter Therapie sind und waren in der APHINITY-Studie aber selten und können bei engmaschiger Überwachung der Patientin meist frühzeitig erkannt werden. Zudem sind und waren sie in der APHINITY-Studie bei entsprechendem Management meistens reversibel (vgl. hierzu auch Modul 4 Nutzendossier S. 282-287). Dafür spricht auch, dass es

## Vorstand

### Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

### Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

### Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

### Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

### Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

### Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

### Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

### Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

### Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

### Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

### Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

### Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

### Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

### Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

### Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



Deutsche Gesellschaft für Senologie • Hausvogteiplatz 12 • 10117 Berlin

im Pertuzumab-Arm nicht vermehrt zu Therapie-Abbrüchen kam.

Daher sind wir der Ansicht, dass der klinische Nutzen der Therapie diese Nebenwirkung ebenfalls aufwiegt.

Vorgeschlagene Änderung:

**Die positiven Effekte bei der Behandlung mit Pertuzumab heben die negativen auf.**

Die Stellungnahme wurde von

Herrn Prof. Dr. med. Andreas Hartkopf, Leitung konservative und medikamentöse Onkologie an der Universitäts-Frauenklinik Tübingen,

verfasst.

Prof. Dr. med. Sara Yvonne Brucker  
Vorsitzende der DGS e.V.

## Literaturverzeichnis

1. Cronin, KA, Lake, AJ, Scott, S, Sherman, RL, Noone, AM, Howlader, N, Henley, SJ, Anderson, RN, Firth, AU, Ma, J, Kohler, BA and Jemal, A, *Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, part I: National cancer statistics*. Cancer, 2018. **124**(13): p. 2785-2800.
2. Slamon, DJ, Godolphin, W, Jones, LA, Holt, JA, Wong, SG, Keith, DE, Levin, WJ, Stuart, SG, Udove, J, Ullrich, A and et al., *Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer*. Science, 1989. **244**(4905): p. 707-12.
3. Perez, EA, Romond, EH, Suman, VJ, Jeong, JH, Sledge, G, Geyer, CE, Jr., Martino, S, Rastogi, P, Gralow, J, Swain, SM, Winer, EP, Colon-Otero, G, Davidson, NE, Mamounas, E, Zujewski, JA and Wolmark, N, *Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: planned joint analysis of overall survival from NSABP B-31 and NCCTG N9831*. J Clin Oncol, 2014. **32**(33): p. 3744-52.

## Vorstand

### Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

### Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

### Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

### Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

### Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

### Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

### Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

### Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

### Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

### Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

### Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

### Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

### Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

### Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

### Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz



- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, DK, AWMF), *Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Früherkennung, Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms*. 2017.
- Swain, SM, Baselga, J, Kim, SB, Ro, J, Semiglazov, V, Campone, M, Ciruelos, E, Ferrero, JM, Schneeweiss, A, Heeson, S, Clark, E, Ross, G, Benyunes, MC, Cortes, J and Group, CS, *Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer*. *N Engl J Med*, 2015. **372**(8): p. 724-34.
- von Minckwitz, G, Procter, M, de Azambuja, E, Zardavas, D, Benyunes, M, Viale, G, Suter, T, Arahmani, A, Rouchet, N, Clark, E, Knott, A, Lang, I, Levy, C, Yardley, DA, Bines, J, Gelber, RD, Piccart, M, Baselga, J, Committee, AS and Investigators, *Adjuvant Pertuzumab and Trastuzumab in Early HER2-Positive Breast Cancer*. *N Engl J Med*, 2017. **377**(2): p. 122-131.
- Wallwiener, CW, Hartkopf, AD, Grabe, E, Wallwiener, M, Taran, FA, Fehm, T, Brucker, SY and Kramer, B, *Adjuvant chemotherapy in elderly patients with primary breast cancer: are women  $\geq 65$  undertreated?* *J Cancer Res Clin Oncol*, 2016. **142**(8): p. 1847-53.
- Mislang, AR and Biganzoli, L, *Adjuvant Systemic Therapy in Older Breast Cancer Women: Can We Optimize the Level of Care?* *Cancers (Basel)*, 2015. **7**(3): p. 1191-214.
- Zwiener I, BM, Hommel G, *Survival analysis—part 15 of a series on evaluation of scientific publications*. *Dtsch Arztebl Int* 2011. **108**(10): p. 163–9.
- Lassere, MN, *The Biomarker-Surrogacy Evaluation Schema: a review of the biomarker-surrogate literature and a proposal for a criterion-based, quantitative, multidimensional hierarchical levels of evidence schema for evaluating the status of biomarkers as surrogate endpoints*. *Stat Methods Med Res*, 2008. **17**(3): p. 303-40.

## Vorstand

### Vorsitzende

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

### Stellv. Vorsitzender

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

### Schriftführer

Prof. Dr. Andreas Schneeweiss, Heidelberg

### Kassenführer

Prof. Dr. Bernd Gerber, Rostock

### Kongresspräsidenten 2019

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

### Kongresspräsident 2018

Prof. Dr. Rüdiger Schulz-Wendtland, Erlangen

### Chirurgie

Dr. Mario Marx, Radebeul

### Gynäkologie

Prof. Dr. Nicolai Maass, Kiel

### Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Tesch, Frankfurt am Main

### Pathologie

Prof. Dr. Carsten Denkert, Marburg

### Plastische Chirurgie

Prof. Dr. Christoph Heitmann, München

### Radiologie (Diagnostik)

Prof. Dr. Ulrich Bick, Berlin

### Radioonkologie

Prof. Dr. Frederik Wenz, Freiburg

### Editor Senologie Zeitschrift

Prof. Dr. Sara Y. Brucker, Tübingen

### Leiter der DAS - kooptiert

Prof. Dr. Michael P. Lux, Paderborn

### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. Ute-Susann Albert, Kassel

Prof. Dr. Christoph Andree, Düsseldorf

Prof. Dr. Wilfried Budach, Düsseldorf

Prof. Dr. Roland Croner, Magdeburg

Prof. Dr. Jens-Uwe Blohmer, Berlin

Prof. Dr. Walter Heindel, Münster

Prof. Dr. Walter Jonat, Kiel

Frau Hedy Kerek-Bodden, Bonn

Prof. Dr. Hans H. Kreipe, Hannover

Prof. Dr. Diana Lüftner, Berlin

Prof. Dr. Olaf Ortmann, Regensburg

Prof. Dr. Alexandra Resch, Wien, Österreich

Prof. Dr. Anton Scharl, Amberg

Prof. Dr. Rita Schmutzler, Köln

Prof. Dr. Christine Solbach, Frankfurt am Main

Dr. Toni Vomweg, Koblenz

Prof. Dr. Walter Paul Weber, Basel, Schweiz