

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Olaparib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. Oktober 2015
von 11.01 Uhr bis 12.18 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Andersohn
Herr Dr. Bergner
Frau Dr. Büchner
Herr Dr. Mühlenhoff

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Bahr
Herr Dr. Erdmann

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch
Frau Vitzthum

Beginn der Anhörung: 11.01 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlich willkommen zu unserer Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zur frühen Nutzenbewertung von Olaparib. Zugrunde liegend für unsere heutige Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 1. September 2015. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben AstraZeneca, die DGHO, medac, vfa und der BMGO.

Ich begrüße heute ganz herzlich zu dieser Anhörung Herrn Dr. Andersohn, Herrn Dr. Bergner, Frau Dr. Büchner und Herrn Dr. Mühlenhoff von AstraZeneca, Herrn Bahr und Herrn Dr. Erdmann von medac, Herrn Professor Dr. Wörmann von der DGHO sowie Herrn Dr. Rasch und Frau Vitzthum vom vfa. Ist noch jemand hier, der nicht aufgerufen wurde? – Nein, das ist nicht der Fall.

Hinweis zur Geschäftsordnung, wie gehabt: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte jeweils Namen, entsendende Institution oder entsendendes Unternehmen nennen, wenn Sie das Wort ergreifen; benutzen Sie bitte auch das Mikrofon.

Wir werden uns mit einigen Fragestellungen zu beschäftigen haben. Mich interessiert vor allen Dingen: Ist das PFS in der vorliegenden Indikation patientenrelevant? Damit haben sich verschiedene Stellungnahmen intensiv auseinandergesetzt. Ist die Bestimmung des PFS in der Studie auf die Feststellung eines Progresses in der Versorgung übertragbar? Welche therapeutischen Konsequenzen ergeben sich für die Patienten bei einem Progress? Profitieren Patienten mit einer somatischen BRCA-Mutation genauso von einer Therapie wie Patienten mit einer Keimbahnmutation? Das sind drei bis vier Fragen, die aus meiner Sicht interessant sind.

Ich will zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca die Gelegenheit geben, kurz die wesentlichen Punkte zusammenfassen, die als Replik auf die Dossierbewertung vorgetragen worden sind. Danach würden wir in eine Diskussion eintreten. Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Dr. Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank. – Wir freuen uns sehr, heute hier zu sein, allieweil wir das Gefühl haben, dass wir an dieser Stelle noch einmal einige methodische und statistische Fragestellungen, auch zu dem von Ihnen eben Genannten, in Ergänzung klarstellen können. Wir haben es bei Olaparib mit einer extrem komplexen Datenlage zu tun, weil wir unterschiedliche Datenschnitte zu unterschiedlichen Zeitpunkten zu unterschiedlichen Endpunkten vorgelegt haben, die wir ausgewertet haben, um die maximale Transparenz im Rahmen der Bewertung zu ermöglichen.

Ich bin hier zum einen mit dem Kollegen Herrn Dr. Bergner, der über die letzten Monate – man kann fast sagen: Jahre – das Dossier ganz maßgeblich mitbearbeitet hat. Herr Dr. Mühlenhoff kommt aus der Medizin. Herr Dr. Andersohn wird sich im Folgenden zu methodischen und biometrischen Fragestellungen äußern.

Ich möchte vorwegschicken, worum es heute geht. Olaparib ist seit Ende letzten Jahres zugelassen als Monotherapie für die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit einem platin sensitiven Rezidiv eines BRCA-mutierten Ovarialkarzinoms, die auf eine platinbasierte Chemotherapie ansprechen. Ansprechen heißt hier: entweder vollständig oder partiell. Diese Indikation ist eine Orphan-Indikation. Wir haben nichtsdestotrotz aus Gründen der Transparenz ein vollständiges Dossier eingereicht und kein klassisches Orphan-Dossier. Im Falle eines rezidivierten Ovarialkarzinoms handelt es sich per definitionem um eine unheilbare Erkrankung. Das mediane Überleben dieser Patientinnen beträgt zwei bis drei Jahre. Bisher gab es keine Therapiealternative für Olaparib-Patienten. Das heißt, Olaparib schließt hier eine therapeutische Lücke als erster Vertreter einer neuen Wirkstoffklasse, nämlich der

PARP-Inhibitoren. Das Besondere an diesem Wirkmechanismus ist, dass bei Vorliegen einer BRCA-Mutation im Wesentlichen das Tumorgewebe geschädigt wird und nicht das restliche Gewebe, wie das beispielsweise unter einer Chemotherapie der Fall ist.

Das Patientenkollektiv, von dem wir sprechen, ist sehr klar abgegrenzt. Es muss eine nachgewiesene BRCA-Mutation vorliegen, und die Patientin muss im Vorwege auf eine vorgelagerte Chemotherapie angesprochen haben. Es handelt sich hier vermutlich um rund 400 Patientinnen pro Jahr in Deutschland, die von Olaparib profitieren. – Das zu dem Rahmen, in dem wir uns bewegen.

Ich möchte jetzt zu den Punkten methodischer Natur kommen, wo wir der bisherigen Bewertung der Daten nicht folgen können und den statistischen Ansatz, der hier gewählt wurde, teilweise nicht nachvollziehen können. Wir möchten die Anhörung in diesem Kontext gerne nutzen, um mögliche Fehlinterpretationen auszuräumen oder möglicherweise Klarheit zu erzeugen, die bislang fehlte, was uns vielleicht bisher noch nicht gelungen ist; denn wir sehen einige aus unserer Sicht fehlerhafte Interpretationen der Grundprinzipien von Randomisierung und stratifizierter Randomisierung.

In der vorliegenden Bewertung wird der Standpunkt vertreten, dass die Randomisierung im Rahmen der Studie 19, worauf die Zulassung basiert, aus unterschiedlichen Gründen für die bewertungsrelevante BRCA-Mutation nicht gewährleistet ist. An einzelnen Stellen wird sogar von einer gebrochenen Randomisierung gesprochen. Dieser Sachverhalt ist in der vorliegenden Situation schlicht und ergreifend einfach nicht gegeben. Wir möchten diese Beurteilung entschieden zurückweisen, weil die Randomisierung in der Studie 19 eindeutig eine Gleichverteilung von bekannten und unbekanntem Störgrößen gewährleistet, und zwar in der gesamten Studienpopulation, aber auch in der bewertungsrelevanten BRCA-Mutation-Population.

Dazu kann man ergänzend anmerken – wir können das im Nachgang gerne mit Herrn Andersohn tiefergehend diskutieren –: Ein bisschen übergeordnet kann man sagen, es gab eine zentral erstellte Randomisierungsliste, es war eine echte Zufallsliste. Es gab also keine alternierende Zuweisung oder etwas Vergleichbares. Die Zuweisung der Behandlungsgruppe erfolgte mittels zentralem Interactive Voice Response System, das heißt, es gab keine Beeinflussung oder Vorhersagemöglichkeit durch die Studienzentren. Alle derart randomisierten Patientinnen wurden entsprechend ihrer randomisierten Gruppenzuordnung ausgewertet. Das gilt gleichwohl für die gesamte Population wie auch für die BRCA-Mutation-Population und auch für jedwede andere Subgruppe. Auch wenn nicht im Vorfeld der BRCA-Mutations-Status stratifiziert randomisiert worden ist, bleibt doch das Prinzip der Zufallsverteilung hiervon gänzlich unberührt. Die in der Beurteilung vertretene Position, dass eine Gleichverteilung von Störgrößen nur erreicht werden könne, wenn für BRCA-Mutation stratifiziert randomisiert worden wäre, ist aus unserer Sicht wissenschaftlich schlicht nicht haltbar.

Das hier gewählte Randomisierungsverfahren und auch die Auswertung von Subgruppen ist ein gängiges und wissenschaftlich fundiertes Vorgehen zur Datenerhebung und -auswertung, welches vom G-BA bisher in dieser Form nie zur Diskussion gestellt wurde.

Ein weiterer Kritikpunkt, der in der Bewertung erhoben wurde, ist, dass die Ergebnisdarstellung ergebnisgesteuert sei. An dieser Stelle kann man eher sagen, dass natürlich die Zulassung ein Stück weit ergebnisgesteuert ist, was auch der Sinn von Studien ist. Man schaut: Welche Patienten profitieren besonders von einem Produkt?, und gestaltet entsprechend die Zulassung. Der gesamte AMNOG-Bewertungsprozess ist dann darauf ausgerichtet, dass entsprechend der Zulassung die Studienpopulation geschnitten wird und daraufhin die Daten präsentiert und ausgewertet werden. Das heißt, hier von einer ergebnisgesteuerten Ergebnisdarstellung zu sprechen, liegt in der Natur der Sache, weil das Label dem Ergebnis folgt und damit auch die Darstellung der Ergebnisse, was bisher

noch nie einem pharmazeutischen Unternehmer in irgendeiner Form als Kritik entgegengehalten wurde. Dann müsste man die gesamte Vorgehensweise der Bewertung infrage stellen.

Aus unserer Sicht folgt die Studie allen gängigen wissenschaftlichen Anforderungen. Sie führte zur Zulassung durch die EMA und lässt sich als niedrig verzerrte Studie unserer Auffassung nach bestens dazu nutzen, um einen entsprechenden Zusatznutzen abzuleiten.

Ein anderer Punkt, den man hier vielleicht noch anbringen kann, ist, dass in der Bewertung gesagt wurde, dass 21 Patienten unverblindet in die Studie gegangen sind. Das ist einfach nicht richtig. Es ist kein einziger Patient unverblindet in diese Studie eingeschlossen worden.

Kommen wir nun zum Endpunkt Mortalität. Dazu gab es in der bisherigen Bewertung einige Anmerkungen. Der G-BA fordert regelhaft und im unterschiedlichen Kontext, Mortalität als extrem starken Endpunkt zu zeigen und darauf basierend den Zusatznutzen abzuleiten. Mit Olaparib ist es gelungen, genau diesen Zusatznutzen im Hinblick auf das Gesamtüberleben zu zeigen. Wir haben einen signifikanten Vorteil von über acht Monaten bei der Gesamtmortalität. Ich möchte an dieser Stelle daran erinnern, wir haben es in dieser Indikation per definitionem mit einer unheilbaren Krankheit zu tun. Ein Mehr an Lebenszeit ist der maximale Therapieerfolg, der einer Patientin zuteilwerden kann. Wir sprechen beim medianen Überleben von zwei bis drei Jahren von 8,3 Monaten mehr an Lebenszeit.

Die bisher vorliegende Bewertung folgt der methodischen Aufarbeitung der Overall-Survival-Daten als adjustierter Analyse. So weit sind wir noch einverstanden. Aber dann wird die Signifikanzschwelle aus unserer Sicht statistisch völlig inadäquat angepasst, sodass man am Ende zu dem Ergebnis kommt, dieser Überlebensvorteil ist nicht mehr statistisch signifikant. Dabei wird die Auswertung als multiples Testen deklariert und entsprechend bewertet, was aus unserer Sicht so nicht greift. Wir haben eine Frage gestellt und haben die Daten zum aktuellsten Zeitpunkt – denn nur das fordert der G-BA – bewertet, nämlich zum 26. November 2012; da war der Datenschnitt. Wir haben eine Antwort bekommen. Es liegt definitiv kein multiples Testen vor, was die Handhabung und die Bewertung dieser Auswertung als multiples Testen aus unserer Sicht völlig inadäquat erscheinen lässt. Somit haben wir im vorliegenden Fall mit einem p-Wert von 0,0393 eine statistische Signifikanz bei einem Überlebensvorteil von 8,3 Monaten.

Ich möchte an dieser Stelle noch einmal betonen, dass es bisher kein gängiges Vorgehen war, solche Endpunkte in dieser Form als multiples Testen zu deklarieren. Das scheint uns ein nicht regelhaftes Vorgehen durch den G-BA zu sein.

Ein weiterer Endpunkt, der uns sehr wichtig ist, der in der Bewertung keine Berücksichtigung gefunden hat, ist die Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Hier hat der G-BA festgestellt, dass tatsächlich der Beginn einer Folgetherapie von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. In der Studie 19 wurden sowohl der Tag der ersten Dosis der Folgetherapie als auch das eingesetzte Therapieregime exakt dokumentiert. Es ist richtig, dass keine spezifischen Vorgaben gemacht worden sind bezüglich der Entscheidungskriterien, wann ein Patient welche Folgetherapie bekommen soll. Wir sehen dieses Vorgehen vollständig im Einklang mit bisherigen Vorgaben des G-BA, wie beispielsweise auch im DMP Brustkrebs festgehalten, wo eine patientenzentrierte Vorgehensweise gefordert wird, aber auch der Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in onkologischen Bewertungsverfahren, wo immer eine patientenindividuelle optimierte Therapie nach Maßgabe des Arztes angefragt oder gefordert wurde. Genauso wurde hier über die weitere Folgetherapie entschieden. Wir sehen in diesem Endpunkt eine deutliche Patienten- und damit Versorgungsrelevanz. Das Hinauszögern der Notwendigkeit einer Folgetherapie um über neun Monate bedeutet für die Patientinnen eine deutliche Risikoreduktion für das Auftreten von körperlichen und psychosozialen Belastungen und ist damit in hohem Maße patientenrelevant.

Ein weiterer – von Ihnen eingangs angesprochener – in diesem Kontext bisher nicht berücksichtigter Endpunkt ist PFS, natürlich. Grundsätzlich kann man sagen, dass das Einleiten einer systemischen Therapie immer damit einhergeht, dass ein Fortschreiten der Erkrankung objektiv nachgewiesen wurde. Olaparib zeigt in der Zielpopulation einen Vorteil von progressionsfreiem Überleben von ungefähr sieben Monaten. Unter der Berücksichtigung, dass in der Studie Patientinnen bis zur zehnten Therapielinie eingeschlossen waren und wir das mediane Gesamtüberleben von zwei bis drei Jahren haben, ist das ein außergewöhnlich langer Effekt. Dabei reduziert Olaparib das Risiko für das Auftreten eines Rezidivs um rund 82 Prozent. Das ist ein in diesem Maße bisher tatsächlich nicht erreichter Effekt beim Ovarialkarzinom. Diese Ergebnisse zeigen sich sehr robust in Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen. Gerade im Rahmen dieser Indikation und der Palliativsituation ist das definitiv patientenrelevant. Uns liegt ein Datenschnitt vor, den wir heute gerade hereinbekommen haben, der zeigt, dass in der Studie 19 die Patientinnen mit einem Progress ein vierfach höheres Sterberisiko haben als Patientinnen ohne Progress. Daran sieht man sehr deutlich die klinische Relevanz dieses Endpunktes.

Für Patientinnen heißt das ganz konkret: Eine Patientin lebt zu dem Zeitpunkt, zu dem Olaparib eingesetzt wird, schon eine ganze Zeit mit ihrer Tumorerkrankung. Die Patientin hat höchstwahrscheinlich schon eine große Operation des Primärkarzinoms mit einer anschließenden Chemotherapie hinter sich. Sie hat ein erstes Rezidiv gehabt, auch mit einer systemischen Therapie. Sie ist üblicherweise über die Unheilbarkeit ihrer Situation aufgeklärt. Aufgrund dieser Erfahrung kann diese Frau sehr gut einschätzen, was es heißt, wenn sie ein weiteres Rezidiv hat und welche therapeutischen Konsequenzen das mit sich bringt. Wenn wir schon bei der Zeit bis zur nächsten Folgetherapie anerkennen, dass das für die Patientinnen von hoher Relevanz ist, dann ist das Gleiche hier natürlich für PFS zu unterstreichen. Damit ist PFS insbesondere in dieser Indikation und in diesem therapeutischen Setting entscheidungsrelevant.

Wir sehen natürlich auch immer den Punkt Lebensqualität. Es ist wichtig, dass es nicht nur darum geht, dass die Patientinnen länger leben oder weniger Progress haben, sondern dies tatsächlich nicht mit einer Verschlechterung der Lebensqualität bezahlen müssen. In der Studie 19 wurde die Lebensqualität über den validierten Fragebogen FACT-O sehr engmaschig alle vier Wochen bis zum Progress bzw. bis zum Data Cut im Juni 2010 erhoben. Natürlich sehen wir auch den Punkt, den der G-BA angesprochen hat, dass eine längerfristige Erhebung über den Progress hinaus wünschenswert gewesen wäre. Das sind Daten, die wir Ihnen gerne präsentiert hätten; wir haben sie leider nicht. Genau das wurde in der Phase-III-Studie SOLO2 zu Olaparib berücksichtigt. Somit werden wir im weiteren Lebenszyklus von Olaparib solche Daten sehen.

Nichtsdestotrotz können wir relevante Aussagen im Hinblick auf die Lebensqualität treffen. Wir haben eine Rücklaufquote von über 80 Prozent gehabt, was die Fragebögen angeht. Wir sehen tatsächlich, dass die Patientinnen, die in die Studie eingeschlossen wurden, in der Baseline eine gute Lebensqualität haben. In dem FACT-O-Fragebogen sind auf einer Skala rund 150 Punkte zu erreichen. Die eingeschlossenen Patientinnen haben eine Baseline von 120. Ich will das kurz erklären. Es gibt 38 Items in diesem Fragebogen; sie sind von null bis vier zu bewerten, vier ist gut, null ist schlecht. Es sind Aussagen zu bewerten wie: Ich habe Krämpfe im Magenbereich, mir ist übel, ich habe Schmerzen. Das heißt, eine hohe Zahl ist ein Ergebnis, das eine relativ hohe Lebensqualität zum Ausdruck bringt. Die Patientinnen auf Olaparib blieben im gesamten Erfassungszeitraum stabil auf diesem Niveau: um die 120. Das heißt, sie haben nicht an Lebensqualität eingebüßt. Das ist für eine Erhaltungs-therapie in dieser palliativen Situation extrem bemerkenswert.

Was in diesem Kontext auch wichtig ist, ist das Nebenwirkungsprofil. Auch hier sehen wir generell keine großen Unterschiede. In der gesamten Studie haben lediglich fünf Patientinnen die Studie auf-

grund unerwünschter Nebenwirkungen abgebrochen. Das heißt, für die Patientinnen ist eine Therapie mit Olaparib und den damit verbundenen Nebenwirkungen in Summe nutzenstiftend.

Zusammenfassend kann man sagen, dass wir uns wünschen würden, dass tatsächlich die von uns wahrgenommenen methodischen Ungenauigkeiten in der jetzt vorliegenden Bewertung noch einmal eruiert werden würden und damit die Ableitung eines Zusatznutzens anders eingestuft werden würde. Wir haben einen durchschnittlichen Überlebensvorteil von über acht Monaten bei gleichbleibender Lebensqualität und absolut akzeptablen Nebenwirkungen, was die geringe Zahl an Studienabbrecherinnen, wie bereits erwähnt, zeigt.

Ich möchte an dieser Stelle meinen Teil beenden und möchte Sie herzlich gerne einladen, mit uns gerade diese methodischen Fragestellungen zu diskutieren, wo wir tatsächlich sehen, dass wir einige Punkte gerne klären möchten, wenn das dazu beiträgt, dass man ein richtiges Verständnis von den Daten gewinnt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner. Es ist der Sinn dieser mündlichen Anhörung, dass man Dinge klären kann. Ich möchte sofort die erste Frage stellen, weil das bei der von Ihnen vorgetragenen erheblichen Verlängerung der Überlebenszeit ansetzt, und zwar an die DGHO, an Herrn Professor Wörmann. Herr Professor Wörmann, Sie führen in Ihrer Stellungnahme im Gegensatz zu dem, was Frau Dr. Büchner gerade gesagt hat, aus, dass Olaparib nicht zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit führt, weisen aber darauf hin, dass die Analyse der Überlebenszeit nicht unwesentlich durch Switching von Placebo auf einen PARP-Inhibitor und durch eine nicht standardisierte Progressionstherapie beeinflusst würde. Sie weisen aber darauf hin, dass es zu einer hoch signifikanten und klinisch relevanten Verlängerung des progressionsfreien Überlebens kommt. Sie sagen auch, dass schwere Nebenwirkungen seltener auftreten, sagen aber in Ihrem Fazit, dass eine abschließende Bewertung des Nutzens mit den vorliegenden Daten nicht möglich ist und dass die Ergebnisse der laufenden Phase-III-Studie abzuwarten seien. Ich sehe da einen gewissen Widerspruch zu dem, was zur Überlebenszeit generell, zu den acht Monaten, gesagt worden ist. Progressionsfreies Überleben ist eine andere Baustelle. Vielleicht könnten Sie das in zwei, drei Sätzen erläutern, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir sehen da einen Unterschied. Die Analyse mit den acht Monaten, auf die Sie sich stützen, nimmt eine Gruppe von Patienten. Das sind die aus den Zentren, in denen kein Switching vorkam. Wir haben die Gesamtanalyse genommen. Wir halten es für schwierig, eine Subgruppenanalyse zu machen. Wir finden es gut, nachzuschauen. Wir sind insgesamt dankbar über das Dossier; das ist für ein Orphan-Drug-Dossier enorm sorgfältig; das finden unsere Kollegen sehr anstrengend, aber das ist gut so. Insofern sind wir ein bisschen erschlagen von so vielen Daten. Trotzdem: In der Gesamtanalyse war nicht vorgesehen, das in zwei Gruppen zu unterteilen, in Zentren mit und ohne Switching, sondern man hat eine Gesamtanalyse vorgesehen, und da ist kein Unterschied. Es sind drei Monate, und es ist nicht signifikant gewesen, ein Niveau von 0,039. Insofern denken wir, dass das schwierig ist. Das kann man anders sehen. Aber für uns sehen wir das als nicht ausreichend an. Deswegen kommen wir zu der Zusammenfassung, dass wir den Einfluss auf das Gesamtüberleben nicht für signifikant halten. Das wundert uns aber auch nicht. Wir haben hier schon öfter diskutiert, dass, wenn Patienten zwei bis drei Jahre nach Progress leben, es dann in fast keiner Studie heute mehr möglich ist, einen Unterschied zu zeigen. Wir haben beim Ovarialkarzinom knapp zehn zugelassene Substanzen in Deutschland. Die bekommen die Patientinnen auch. Da Postprogressionstherapie nicht standardisiert war, kann es kaum zu einem Unterschied kommen. Mit dieser Situation müssen wir bei einem so heterogenen Patientenkollektiv leben.

Deswegen haben wir uns fokussiert – das ist jetzt auch die Diskussion für Sie – auf das progressionsfreie Überleben. Eine Hazard Ratio von 0,18 haben wir hier ganz lange nicht gesehen. Das ist eine schwierige Situation, weil progressionsfreies Überleben als Gesamt-HTA-getriggerte Methodik schwer akzeptabel ist. Trotzdem ist ein so riesiger Unterschied schwer wegzudrücken, finden wir zumindest. Was wir uns gewünscht hätten – das haben wir auch schon öfter gesagt –, ist, dass die Progressionstherapie in der Lebensqualität erfasst worden wäre. Jetzt müssen wir sagen, wir gehen davon aus, dass die erneute Chemotherapie für diese relativ jungen Patienten enormer Stress ist – das ist sicher so, davon gehen wir aus –, weil diese Patienten – ein platinsensitives Rezidiv – erneut Platin bekommen würden. Trotzdem ist es nicht erfasst. Also vermuten wir, dass dieser Stress da ist. Ärztlich sehen wir immer, dass es so ist. Deswegen würden wir sagen, dass es ein relevanter Endpunkt ist. Aber was die Überlebenszeit angeht, bleiben wir bei unserer Beurteilung, dass wir diesen Punkt für nicht bewiesen halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Dr. Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Vielen Dank für die Ausführungen. Diese Frage war auch von unserer Seite da, weil wir es für sehr wichtig finden, wie man mit dieser Subgruppe ohne PARP-Inhibitoren im Placebo-Arm umgeht. Wir haben das übliche Problem, dass wir aufgrund der Folgetherapien beim Overall Survival unter Umständen Unterschiede nicht mehr sehen. Wir sehen auch den sehr großen PFS-Unterschied. Aber da haben Sie sich klar positioniert. Ich würde gerne an einem Punkt einhaken, den Sie eben in einem Nebensatz erwähnt haben, was für uns ein wichtiger Punkt ist. Das ist die Frage: Ist diese Population in der Studie repräsentativ für Frauen mit Ovarialkarzinom? Da gab es Kritik aufgrund des relativ jugendlichen Alters der Patientinnen in der Studie. Sie haben gerade auch angemerkt: gerade bei diesen jungen Patientinnen. Das ist bei uns Klinikern bisher auch die Erfahrung gewesen. Meine Frage ist: Wir haben Patientinnen mit einer BRCA-Mutation. Sind diese Patientinnen – vielleicht kann auch jemand von Unternehmerseite etwas sagen – eher jünger? In der Gesamtpopulation der Studie ist der Unterschied nicht groß, da sind sie nur unwesentlich jünger; aber das sind die Patientinnen insgesamt. Unterscheiden diese sich prognostisch und vom Alter her aus klinischer Erfahrung von der Gesamtpopulation der Patientinnen mit Ovarialkarzinom?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Unterschied kommt, glaube ich, dadurch, dass 70 Prozent der Patientinnen, bei denen im Tumor diese Mutation gefunden wird, eine Keimbahnmutation haben werden. Das sind die mit der vererbten BRCA1- und -2-Belastung, die ein hohes Risiko für Mamma- und Ovarialkarzinom haben. Dadurch haben wir eine jüngere Gruppe von Frauen bei den BRCA-Mutierten, weil es die substanziale Gruppe von hereditär mutierten Patientinnen sind, und die machen gut zwei Drittel aus. Ich denke, dadurch kommt der Unterschied zustande. Insgesamt sehen wir den Unterschied nicht deutlich in der Prognose. Da kommt allerdings möglicherweise dazu, dass die BRCA-Mutierten grundsätzlich besonders gut auf Platin ansprechen, insofern auch beim Mammakarzinom. Darin könnte der Grund liegen, dass sich ein negativer Risikofaktor positiv bewährt: weil es ein Präparat gibt, auf das sie besonders gut ansprechen. Das wäre zumindest eine mögliche Erklärung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Um zu verifizieren, dass ich richtig verstanden habe: Sie würden sagen, dass diese Studie aufgrund des hohen Anteils an Keimbahn-Mutations-Patientinnen, relativ geringen Anteils an Patienten, die nur somatische Mutationen haben, dann repräsentativ ist, dass die jünger sind,

aber insgesamt für die Patientinnen, die überhaupt BRCA-Mutationen haben, man das so nicht sagen könnte, weil die mit somatischen Mutationen nicht jünger sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Zahlen sind nicht mehr so groß. Es ist nicht repräsentativ für alle Ovarialkarzinompatientinnen, weil das mittlere Alter über 65 liegt. Für die BRCA-Mutationen stimmt das ziemlich genau; das ist durchaus repräsentativ, auch dass die zwischen 55 und 60 sind, das ist eine jüngere Patientengruppe.

(Frau Dr. Chr. Müller: Danke! Das hat schon sehr geholfen!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Andersohn, bitte.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Ich würde gerne etwas zu dem Endpunkt Overall Survival sagen, weil es kurz eine Diskussion dazu gab. Die Hauptauswertung war tatsächlich bei den Patienten mit BRCA-Mutations-Status durchgeführt. Die ist statistisch tatsächlich nicht signifikant. Nun weiß man, dass das einen Anteil von Patientinnen beinhaltet, die den Wechsel auf die nachfolgenden Therapien, auf andere PARP-Inhibitoren, durchgeführt haben. Wir haben in der Studie 19 methodisch gesehen einen „Glücksfall“, dass wir nämlich einzelne Studienzentren identifizieren können, wo derartige Behandlungswechsel stattgefunden haben. Das ist in vielen onkologischen Studien gar nicht der Fall. Dann hat man tatsächlich die Situation, dass man keine sinnvollen Subgruppenauswertungen später machen kann, ohne die Randomisierung zu brechen. Wir hingegen konnten das machen. Das heißt, wir konnten sagen, lasst uns die Zentren herausnehmen, in denen ein entsprechender Switch stattgefunden hat, dann schauen wir uns das methodisch gesehen bessere Ergebnis in der Gruppe von Patientinnen an, wo kein entsprechender Wechsel stattgefunden hat. Das würde ich hier gerne betonen. Im Gegensatz zu vielen sonstigen onkologischen Studien, wo wir immer das Problem haben: Wie gehen wir mit dieser Analyse um?, hat man hier die Möglichkeit, bei Aufrechterhaltung des Vorteils der Randomisierung eine entsprechende Sensitivitätsanalyse durchzuführen, um zu verstehen: Wie ist der Überlebensvorteil, der zu erwarten wäre, wenn kein Behandlungswechsel stattfindet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Andersohn. – Weitere Fragen, bitte? – Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Eine kleine Nachfrage zu Ihrem Vorgehen mit den Zentren. Es ist ein relativ hoher Anteil, es sind fast drei Viertel der Zentren, die noch übrig bleiben, wenn man die herausnimmt, die keine PARP-Inhibitoren-Folgetherapie im Placebo-Arm hatten. Vielleicht könnten Sie dazu noch ein Wort sagen. Es wundert mich ein bisschen, dass es ein relativ geringer Anteil ist, bei dem überhaupt so etwas möglich war.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Nach meinem Verständnis – vielleicht können die Kollegen nachher noch etwas dazu sagen – war es dadurch begründet, dass in spezifischen Studienzentren tatsächlich später entsprechende Nachfolgetherapien angeboten wurden, die zu diesem Zeitpunkt nur im Rahmen von Studien offeriert werden konnten. Das heißt, das mussten spezifische Studienzentren sein, die in einer späteren Linie des Treatments, der Behandlung, dementsprechende Studien praktisch anbieten würden. Von daher war die Anzahl begrenzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Nachfrage.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe noch eine zweite Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Frau Dr. Chr. Müller: Das war jetzt erschöpfend beantwortet. Denn mich hat das etwas gewundert. Denn es ist der größere Teil, der in dieser nicht geplanten Subgruppenanalyse angesehen wurde, was eine gewisse Rolle spielt. Es waren wenig Patientinnen, aber nicht so ganz wenige.

Ich hätte noch eine kleine Frage zu dem von der EMA thematisierten Safety-Risiko der myelodysplastischen Syndrome oder der AML. Das war eine Frage, die auch im EPAR thematisiert wurde. Laut EMA sollten Sie Ende 2018 die neuen Ergebnisse der noch laufenden Phase-III-Studie vorlegen. Ist das richtig? Es gibt auch die Auflage, dieses Monitoring im Rahmen eines Registers vorzunehmen. Da habe ich zum einen die Frage, ob Sie dazu jetzt etwas Aktuelleres sagen können. Zum Zeitpunkt des EPAR waren es 21 Fälle, die berichtet worden sind. Zum anderen würde ich gerne etwas hören – Sie haben klar gesagt, es ist ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom mit einer schlechten Prognose –, wie die Relevanz dieses Risikos vor dem Hintergrund der doch noch nicht so lange verbleibenden Lebenserwartung ist. Vielleicht könnten Sie oder auch die Kliniker dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Zur Frage der AML/MDS: Da liegen uns ganz neue Daten vor, wo 3.800 Patientinnen berücksichtigt sind. Es sind keine weiteren Fälle an AML oder MDS über diese 21 Patientinnen hinaus aufgetreten.

Zur Frage, wann die Studienergebnisse kommen: Es ist richtig, dass wir die Ergebnisse der Phase-III-Studie Ende nächsten Jahres erwarten, also Ende 2016.

Zur Frage des Registers: Es ist richtig, dass eine Registerstudie angelaufen ist. Die hat vor ein paar Tagen in Italien den ersten Patienten eingeschlossen. Sie wird in mehreren Ländern geführt. Auch in Deutschland haben wir eine Studie gestartet, die den Therapieverlauf und insbesondere die Nebenwirkungen im Real World Setting beobachtet.

Die zweite Frage habe ich, ehrlich gesagt, nicht ganz verstanden.

Frau Dr. Chr. Müller: Wenn ich ein mögliches Risiko von onkologischen Erkrankungen diskutiere – es sind Signale bisher –, dann ist natürlich auch wichtig, was für ein Patientenkollektiv das ist. Wenn es Patienten sind, die vielleicht noch zwei oder drei Monate zu leben hätten, ist es vielleicht weniger relevant, als wenn ich Mammakarzinompatientinnen hätte – ich glaube, in diesem Bereich sind Sie auch tätig –, wo ich noch 5, 10, 15 oder 20 Jahre habe. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen vor dem Hintergrund der relativ kurzen Lebenserwartung von Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Sprich: Was erleben sie davon möglicherweise noch? Vielleicht könnten wir das andiskutieren, weil es auch wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff, noch einmal.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Sie meinen, wenn ich das richtig verstehe, auch im Hinblick auf die Nebenwirkungen AML/MDS oder Zweitkarzinome, inwiefern das für die Patientinnen überhaupt noch ein Thema oder relevant ist?

(Frau Dr. Chr. Müller: Genau!)

Wir haben uns das für andere sekundäre Tumore angeschaut. Das sind alles Ereignisraten, die sich im Bereich unter 1 Prozent befinden und sich dadurch nicht von Werten unterscheiden, die man aus der Literatur kennt. Das heißt, wir sehen hier kein gehäuftes Risiko an Sekundärtumoren unter Olapa-

rib. Sie haben natürlich völlig recht: Bei einer Lebenserwartung von 34 Monaten, mit der wir es hier zu tun haben, ist es unwahrscheinlicher, dass solche auftreten. Die Fälle, die man gesehen hat, diese 21 Fälle mit AML/MDS, sind im Durchschnitt fünf Jahre nach Beginn der Erkrankung aufgetreten. Das sind Patientinnen gewesen, die eine Vielzahl, mindestens drei, Chemotherapien vorher hatten. Das heißt, das ist insgesamt ein entsprechend vorbehandeltes Kollektiv mit entsprechenden Risikofaktoren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Noch einmal ganz kurz. Sie haben natürlich völlig Recht, die haben nicht nur Olaparib erhalten. Ich habe auch gesagt, es ist ein Signal. Aber die Inzidenz ist unter Olaparib mit 0,73 Prozent höher gewesen als in den jeweiligen unterschiedlichen Kontrollarmen. Das zu den myelodysplastischen Syndromen und der AML hinterhergeschoben. Bei den anderen Malignomen ist es bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlhoff.

Herr Dr. Mühlhoff (AstraZeneca): Es gibt keinen signifikanten Unterschied zwischen der Olaparib-Gruppe und der Placebo-Gruppe in den verschiedenen Studien, wo diese 21 Patientinnen aufgetreten sind. In der Studie 19 waren es 0,78 Prozent der Fälle im Placebo-Arm, die ein myelodysplastisches Syndrom hatten. Die Literaturwerte befinden sich in dieser Größenordnung, sodass wir kein erhöhtes Risiko sehen. Aber natürlich ist es eine sehr wichtige Nebenwirkung, wo wir das entsprechend weiter verfolgen und das Augenmerk darauf haben. Auch die Fachinformation ist in dieser Richtung sehr klar, dass man extrem aufmerksam sein soll.

(Frau Dr. Chr. Müller: Danke schön!)

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir beantworten es von der anderen Seite. Wir haben in Deutschland über 4.000 AML-Patienten ausgewertet. Darin sind Ovarialkarzinompatientinnen enthalten. Patientinnen mit Ovarialkarzinom haben aufgrund der Chemotherapie ein etwas erhöhtes Risiko, sekundäre Leukämien zu bekommen. Die treten im Durchschnitt nach fünf Jahren auf. Das würde ungefähr der Erstvoraussetzung entsprechen. Insofern ist es absolut kritisch für uns, ob das Risiko, das wir durch die Chemotherapie induzieren, durch Olaparib potenziell verstärkt wird. Das wäre die Frage. Wir haben die Daten bisher nicht gesehen und haben die Daten auch so vorliegen, wie sie eben zitiert worden sind: dass es zurzeit kein erhöhtes Risiko ist. Wir würden es schon sehr kritisch sehen. Aber wir gehen davon aus, dass grundsätzlich diese Patientinnen aufgrund der Chemotherapie ein erhöhtes Risiko für sekundäre AML haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Kulig, bitte.

Herr Dr. Kulig: Ich habe zwei, drei Fragen zur Methodik. Bei den Zentren, die wir angesprochen haben, die separat analysiert wurden, gab es eine Nachfolgetherapie. Es haben nicht alle Patientinnen in diesen Zentren eine Nachfolgetherapie bekommen. Von daher ist die Frage: Hätte man die anderen, die keine bekommen haben, zur anderen Analyse nehmen müssen? Da sehe ich auch weiterhin keine Balance, also Aufrechterhaltung der Randomisierung, sondern eine Imbalance gegeben.

Zum anderen die Frage: Sie adjustieren für gewisse Variable in der Analyse. Heißt das, Sie gehen von einer Imbalance, also nicht mehr gegebenen Randomisierung, aus, und wie erfolgt Ihre Auswahl dieser Adjustierungsvariablen?

Eine andere Frage ist: Wieso sind Sie beim Testen einseitig herangegangen? Später war es laut Protokoll oder Studienbericht nicht mehr eindeutig, dann doch wieder zweiseitig. Das war für uns nicht nachvollziehbar und inkonsistent.

Dritte Frage wäre zur Validität dieser Mutationsbestimmungen. Es hieß, entweder Keimbahn oder Tumorbahn. Sie haben aber nicht bei allen Patientinnen, gar nicht einmal einem so geringen Prozentsatz, keine zwei Messungen durchgeführt. Das heißt, bei wie vielen in der anderen Restgruppe, die Sie nicht als mutationsgegeben hingestellt haben, könnten auch Mutationen aufgetreten sein? Wie verhält sich das in dieser Population? – Dann haben wir später noch zur Lebensqualität methodische Fragen.

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

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Ich würde mit dem methodischen Teil beginnen. Es waren mehrere Fragen. Ich habe versucht, mitzuschreiben. – Ich fange an mit der – wie Sie es genannt haben – adjustierten Analyse für Overall Survival, wo einige Zentren ausgeschlossen wurden. Sie haben natürlich komplett recht, dass da Patientinnen dabei waren, die hinterher keine Nachfolgetherapie erhalten haben. Aber diese selektiv drinzubehalten, wäre methodisch hochproblematisch, da das tatsächlich die Randomisierung brechen würde. Wenn wir hingegen nach Studienzentren selektieren, ist das Kriterium Studienzentrum etwas, was nicht durch die Randomisierung selber beeinflusst werden kann, während die Nachfolgetherapie das natürlich durchaus kann. Das heißt, wenn wir die gesamten Studienzentren herausnehmen und ein Stück weit damit leben müssen, dass wir Patientinnen verlieren, die das gar nicht bekommen haben, haben wir damit immerhin den Vorteil, dass wir die Randomisierung aufrechterhalten haben, weil wir nach einem Kriterium selektiert haben, das nicht durch die Randomisierung selber beeinflusst werden konnte bzw. durch Nachfolgetherapien, durch die entsprechende Behandlung. – Das wäre das zu den Zentren.

Ich weiß nicht, ob das auch Ihre Frage nach der Aufrechterhaltung der Randomisierung und der Imbalance adressiert oder ob das noch in eine andere Richtung ging. Aber vielleicht können Sie dann einfach noch einmal nachfragen.

Zu Ihrer Frage, warum und mit welchem Grund für einige Variable adjustiert wurde und wie diese selektiert wurden, gibt es eine ganz einfache Antwort. Es wurde genau für die Variablen adjustiert, für die auch stratifiziert randomisiert worden ist. Das ist das Standardvorgehen bei einer stratifizierten Randomisierung. Es gibt eine Grundregel: Wer stratifiziert randomisiert, muss später auch stratifiziert auswerten. Das heißt, die Adjustierung für die entsprechenden Stratifizierungsvariablen bzw. die stratifizierte Auswertung ist praktisch durch die Methodik per se vorgegeben. Zugegeben, man weiß aus der klinischen Praxis: Ob man diesem statistischen Ansatz, dieser statistischen Regel, tatsächlich folgt oder nicht, hat meistens keinen erheblichen Einfluss auf die eigentlichen Studienergebnisse. Aber um es korrekt zu machen, ist es so, dass für die Variablen, für die stratifiziert randomisiert wurde, hinterher im Modell entsprechend korrigiert werden muss. Wenn man das nicht macht – das zeigen empirische Arbeiten –, werden die p-Werte, die dabei herauskommen, überschätzt, bzw. die Konfidenzintervalle sind zu breit. Das war der Grund dafür.

Bezüglich der einseitigen oder zweiseitigen Testung würde ich darauf verweisen, dass bei der einseitigen Testung das Signifikanzniveau 0,025 war. Das entspricht der zweiseitigen Testung von 0,05.

Damit sind wir genau in dem Bereich, was üblich ist. Insofern unterscheidet sich das letztlich von der primären Herangehensweise nicht wirklich, würde ich sagen.

Zur Validität der Genetik bezüglich zwei Messungen gebe ich weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Zu der Testung ist zu sagen, dass wir in der gesamten Studie 265 Patientinnen hatten und nur bei 11 Patienten weder im Tumor noch im Blut ein Ergebnis für die BRCA-Testung haben. Das heißt umgekehrt, dass wir für 254 Patientinnen ein Ergebnis haben. Von 165 Patientinnen waren sowohl Keimbahn- als auch Tumor-BRCA-Status bekannt. Von den 55 Patientinnen ohne bekannten Keimbahn-BRCA-Status hatten 44 einen bekannten Tumor-BRCA-Status. Von den 56 Patientinnen ohne bekannten Tumor-BRCA-Status hatten 45 einen bekannten Keimbahnstatus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Kulig.

Herr Dr. Kulig: Einmal zum Letzteren eine Nachfrage. Ist es möglich, dass, wenn ein Wildtyp in einem Keimbahn- oder Tumorstatus entdeckt wird, trotzdem eine Mutation im Tumorgewebe vorliegt?

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Sie meinen, ob in denen, wo wir keine Daten haben, möglicherweise – –

(Herr Dr. Kulig: Wildtyp!)

– Wildtyp im Tumor. Diese Patienten gibt es, die im Tumor Wildtyp waren. Das sind insgesamt 86 Patientinnen. Davon hatten 65 auch in der Keimbahn – –

Herr Dr. Kulig: Aber in der zweiten Messung haben die ein Missing gehabt. Deswegen ist die Frage, ob es in der einen oder anderen Richtung sein kann, dass trotzdem eine Mutation vorliegt. Das würde mich interessieren.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Das kann sein, ja, genau, die Missings sind dadurch zu erklären, dass das entsprechende Material einfach nicht mehr vorhanden war, sodass man es nicht untersuchen konnte.

Herr Dr. Kulig: Darauf bezog sich die Nachfrage. Dann sind die Missings nämlich nicht mehr so wenig, wie Sie eben beschrieben haben, sondern die Fallzahlen sind wesentlich höher. Das war, was ich wissen wollte, weil ich das selber nicht genau beurteilen konnte. Aber eine gewisse Vermutung hatte ich in dieser Hinsicht.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Okay. – Vielleicht zu diesen Zahlen noch einmal. Bei den Patientinnen, die einen Wildtyp im Tumor hatten, gab es 18 Patientinnen, die eine fehlende Keimbahn-Testung hatten. Bei denen, die Wildtyp in der Keimbahn waren, gab es 23 Patientinnen, die eine fehlende Tumoranalyse haben.

Herr Dr. Kulig: 43 plus 11 Missings, dann sind wir bei einer größeren Zahl von Patienten, wo wir es nicht genau sagen können. – Einfach um das einordnen zu können, habe ich die Nachfrage gestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Kulig, ich verstehe Ihren Punkt. Ich würde sicher sein wollen: In Deutschland haben wir auch wegen des Gendiagnostikgesetzes festgesetzt, dass die Mutation im Tumorgewebe entscheidend ist für die Therapie, weil die Keimbahntestung nach dem Gendiagnostikgesetz in die humangenetische Beratung fällt, was wir nicht obligatorisch den Patientinnen vorschreiben mögen, was eine Riesenimplikation für die ganze Familie bedeutet. Wir würden größten Wert darauf legen, dass wir uns auf das begrenzen, was wir in Deutschland jetzt machen.

Das mit den Missings ist ein anderes Thema. Trotzdem: Wir nehmen in Deutschland die mit der Mutation, nachgewiesen im Tumorgewebe.

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

Frau Hahne: Auch ich würde gerne auf die Tumordiagnostik eingehen und hinterfragen, inwieweit die genetischen Veränderungen klassifiziert worden sind, weil es bekanntermaßen eine Vielzahl unklassifizierter Varianten gibt. Insofern die Frage, ob nicht Patienten mit reiner Tumordiagnostik vielleicht unterversorgt worden sind und eine Therapie vorenthalten würde.

Das andere Thema, das angesprochen wurde. Das BRCA-Netzwerk, dem ich angehöre, ist Vertretung der Betroffenen bei Mutation. Wir plädieren ausgesprochen intensiv dafür, dass zumindest eine Aufklärung zum Thema erfolgt. Das möchte ich in dieses Gremium hineinbringen. Eine genetische Beratung im Anschluss ist ein anderes Thema, aber Aufklärung zu dem, was es bedeutet, eine Mutation zu tragen, finde ich explizit gegeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Auch wir sind der Meinung, dass eine Aufklärung auf jeden Fall stattfinden sollte, egal welche Art der Testung stattfindet.

Vielleicht noch ganz kurz zu dem Punkt der Missings. Ja, es gibt Missings, aber in der Population, die wir untersucht haben, in der Zielpopulation, sind nur die Patientinnen drin, wo wir sicher eine BRCA-Mutation nachgewiesen haben. Somit ist das für die Ergebnisse und die Ergebnisinterpretation irrelevant.

Inwiefern Patientinnen möglicherweise unterversorgt wurden, die eine rein somatische Mutation haben, dazu ist zu sagen, dass die Analysen der somatischen Mutation erst nachträglich stattgefunden haben. Die BRCA-Mutation war kein Eingangskriterium für diese Studie, sei es im Tumor oder in der Keimbahn zu messen. Wir sehen, dass das einigermaßen verteilt ist bei den wenigen Patientinnen, die eine rein somatische Mutation haben. Das sind 18 Patientinnen in dieser Studie. Davon waren 8 Patientinnen im Olaparib-Arm und 10 Patientinnen im Placebo-Arm. Das sind zu wenige Patientinnen, um Hazard Ratios zu bestimmen. Aber wir sehen hier einen Trend in die Richtung der Ergebnisse beim PFS und OS, wie wir es in der gesamten Population der BRCA-Positiven sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schaaber.

Herr Schaaber: Ich habe eine Frage zur Lebensqualität. Es ist schon erwähnt worden, dass das nicht ganz optimal gelaufen ist oder dass die Daten nicht so aussagekräftig sind. Wenn man sich die unerwünschten Wirkungen ansieht – dazu hätte ich gerne eine Stellungnahme von Ihnen –, sieht man erhebliche Unterschiede, dass unerwünschte Wirkungen des Grades 3 und mehr bei 41 Prozent der Patientinnen aufgetreten sind, im Placebo-Arm bei rund 22 Prozent. Wenn man in die Einzelheiten geht, erkennt man, es sind unerwünschte Wirkungen, die nicht spurlos vorübergehen, angefangen von Übelkeit, Erbrechen usw., die häufiger auftreten.

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

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Es ist völlig richtig, dass wir diese Nebenwirkungen haben und dass wir etwa 40 Prozent Nebenwirkungen mit Grad 3 oder höher sehen. Das haben wir nicht nur in der Studie 19 so gesehen, sondern diese Zahlen decken sich mit allen Studien, in denen 400 mg Olaparib in der Monotherapie gegeben wurden. Nichtsdestotrotz haben wir gesehen, dass nur 6 Prozent der Patientinnen die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen haben. Wir sehen in der Lebensqualität keine Verschlechterung gegenüber Placebo. Alle Daten sprechen dafür, dass es die Lebensqualität nicht eingeschränkt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Schaaber.

Herr Schaaber: Das kann ich nicht ganz nachvollziehen. Die Lebensqualitätserfassung ist relativ früh abgebrochen worden. Inwieweit kann man eine solche Aussage ableiten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Wenn man sich anschaut, wann diese Nebenwirkungen aufgetreten sind, dann sieht man, dass diese Nebenwirkungen insbesondere frühzeitig aufgetreten sind, innerhalb der ersten sechs Monate. In diesem frühen Zeitraum sind bei allen Patientinnen die Lebensqualitätsdaten erhoben worden. Wir haben eine Rücklaufquote von über 80 Prozent gehabt. Wir sehen in diesem Zeitraum, wo wir beide Daten vorliegen haben, wo die Ereignisse aufgetreten sind, keine besondere Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Noch einmal zur Dauer der Nebenwirkungen. Das ist auch relevant. Die Nebenwirkungen treten relativ früh auf, sind aber in ihrer Dauer begrenzt. Das heißt, es ist nicht so, dass eine Patientin, die Erbrechen hat, dieses Erbrechen über Monate hat, sondern wir haben 0,05 Monate zum Beispiel beim Erbrechen. Das sind ein bis zwei Tage. Und dann war das wieder vorbei. Das ist wahrscheinlich der Grund, warum sich das in den Lebensqualitätsdaten nicht widerspiegelt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gerber-Grote.

Herr Dr. Gerber-Grote: Ich habe zwei Fragen zur Epidemiologie. Frage eins. Wir wissen alle, Eileiterkarzinom und primäres Peritonealkarzinom sind sehr selten. Geben Sie bitte dennoch eine Einschätzung, inwiefern sich das auf die Zahl der Patientinnen auswirken würde, die Sie ausgewiesen haben.

Frage zwei. Ich weiß, die Datenlage ist hier sehr schwierig. Sie haben die Daten von der Qualitätssicherung Ovarialkarzinom benutzt. Dazu zwei Nachfragen. Sie sagen zum einen, dass zwischen 40 und 60 Prozent der ovarialkarzinombehandelnden Kliniken beteiligt sind, aber es sind von den Patienten her weniger als 20 Prozent. Können Sie diesen Gegensatz einmal aufklären? Zum anderen klären Sie bitte auch auf, wie Sie zu der Einschätzung kommen, dass das repräsentative Daten sind. Denn das scheint mir gegebenenfalls nicht gegeben zu sein. – Danke schön.

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

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Zum einen sprechen Sie den Anteil der Eileiterkarzinome und Peritonealkarzinome an. Genaue Zahlen gibt es da wirklich nicht. Das können wir nicht einschätzen. Wir wissen nur, dass sie im Verhältnis zu den realen Ovarialkarzinomen deutlich geringer sind, nur ein

kleiner Anteil quasi der Unterschätzung gegeben ist. Ich sehe es gerade: In der Studie waren es knapp 10 Prozent im Verhältnis zu der Gesamtstudienpopulation.

Zum Zweiten, zur Erhebung. Sie haben es im Dossier gesehen, hochkomplexe Indikationen. Wir mussten viele Stufen berücksichtigen, von der eingesetzten Therapie über die Therapieformen und auch der Patientenentscheidung. Wir gehen deswegen davon aus, dass wir mit dem Datensatz, den wir vorgelegt haben und den wir benutzt haben, eine sehr repräsentative Stichprobe haben. Nichtsdestotrotz sehen wir natürlich: Wir haben Kliniken, es ist ein selektionierter Datensatz. Aber wir glauben, die Ableitungen, die wir treffen können, sind sehr valide.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Gerber-Grote, zufrieden?

Herr Dr. Gerber-Grote: Zufrieden nicht, aber wahrscheinlich lässt sich das nicht beantworten. Ich wollte hier im Gremium auf diese Schwierigkeiten hinweisen.

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

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte bei dem Punkt der Safety-Auswertung anknüpfen, der von der Patientenvertretung angesprochen wurde. Sie haben einen relativen Strauß von verschiedenen Auswertungen gemacht, vor dem Hintergrund der extrem unterschiedlichen Behandlungsdauern, verschiedenster naiver Proportionen, Inzidenzdichte, und Time-to-Event-Auswertungen, die sozusagen für die unterschiedlichen Behandlungsdauern adjustieren sollen. Das Interessante ist, dass dieser Parameter, CDC-IA ab Grad 3, SUEs und Gesamtzahl der UEs inklusive Laborparameter usw. jeweils nur in Einzelparametern signifikant wurden. So haben die SUEs bei der Risikodifferenz und nicht bei anderen einen Nachteil gezeigt. Vielleicht könnten Sie etwas dazu sagen, was Sie im Endeffekt für die adäquate Auswertung halten. Ist zum Beispiel die Inzidenzdichte bei dem ganz großen Unterschied überhaupt relevant?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Andersohn.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Vielen Dank für diese Frage. Ich finde das für das Verständnis all der Zahlen, die vorgelegt worden sind, wichtig. Ich denke, angesichts der doch sehr unterschiedlichen Behandlungsdauern und damit Expositionszeiten in den beiden Behandlungsgruppen sind die naiven Raten, die relativen Risiken, das Odds Ratio und auch die Risikodifferenz mit sehr großer Vorsicht zu genießen. Von daher ist die Frage: Kann es in Einzelfällen vorkommen, dass ein relatives Risiko nicht signifikant ist und die Risikodifferenz schon?, nicht mehr von solcher Bedeutung. Tatsächlich kann das auch in anderen Situationen auftreten. Das hat etwas mit der Art zu tun, wie die Konfidenzintervalle und die p-Werte für die jeweiligen Effektschätzer berechnet werden.

Ich würde hier tatsächlich sagen, angesichts der Unterschiede in den Behandlungsdauern und der damit verbundenen Unterschiede in der Zeit unter Risiko, dass die Inzidenzdichten und die Time-to-Event-Analysen, also die Hazard Ratios, tatsächlich das sind, was ich methodisch für am angemessensten halten würde.

(Frau Dr. Chr. Müller: Darf ich nachfragen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Klar, Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Das gilt auch für die Inzidenzdichten vor dem Hintergrund der sehr unterschiedlichen Werte? Das sehen Sie trotzdem nicht unproblematisch? Es wird ja diskutiert. Man muss überlegen: Was bewertet man?

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Wenn man Inzidenzdichte und Hazard Ratio miteinander vergleicht: beide haben gewisse Grundannahmen, die eingehen. Bei der Inzidenzdichte ist es die Annahme, dass die Dichte über die Zeit relativ homogen verteilt ist. Das ist hier natürlich ein Problem. Bei der Time-to-Event-Analyse ist die Annahme, dass wir über die Zeit proportionale Risiken haben, das heißt, sie müssen nicht gleich verteilt sein, aber sie müssen sich in den Behandlungsgruppen über die Zeit zumindest gleichmäßig verändern. Von der klinischen Erfahrung her ist es das, was wir in derartigen Situationen am häufigsten sehen. Das heißt, wenn Sie zwischen diesen beiden noch ein Ranking machen wollen, dann würde ich das Hazard Ratio an die erste Stelle stellen.

Frau Dr. Chr. Müller: Also, Time-to-Event-Analyse ist die geeignete Analyse. Das heißt, es bliebe bei CDC-IA > Grad 3 ein Nachteil, der aus Ihrer Sicht vernünftig bewertbar wäre unter Prüfung der Annahmen und sonst nichts, keine SUE-Nachteile. Ich sage: bewertbar wäre. Ich sage nicht, dass sie nicht da sind. Sie sind noch da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir sollten das strukturiert im Rahmen eines Frage-Antwort-Spiels machen und nicht in eine private Diskussion ausarten lassen. – Herr Dr. Andersohn, bitte schön, zur Antwort. Es ist sicher spannend, aber ich weiß nicht, ob das am Ende noch zielführend ist für die Bewertung.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Ich stimme Ihnen zu, was die Bewertung unter der Bewertungslogik p-Wert und Konfidenzintervall angeht. Dennoch ist es natürlich so – das muss man ganz klar sagen –, dass es Ereignisse geben kann, für die wir die Signifikanz nicht sehen, welche aber trotzdem von klinischer Relevanz sind und die man als Signal, als Hinweis auf das Vorliegen eines Profils sehen muss.

(Frau Dr. Chr. Müller: Danke!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Hasenbein.

Herr Dr. Hasenbein: Mich würde im Zusammenhang mit der Erhebung der Lebensqualität interessieren, wo Sie auf Verbesserungen, Verschlechterungen oder keine Änderungen rechnerisch Bezug nehmen, wie Sie die klinische Differenz, die zur Bestimmung dieser Kategorien wichtig ist, gewählt haben, wie Sie auf diese Kategorienbildung gekommen sind. Das scheint nicht durch die Literatur begründet zu sein.

Vielleicht darf ich noch eine zweite Frage anschließen, zu einem zweiten Endpunkt, der nicht berücksichtigt wurde. Die Zeit bis zur ersten bzw. zur zweiten Folgetherapie wird im Dossier durchaus als patientenrelevant dargestellt. Allerdings sind der Entscheidungsprozess und letztendlich das Entscheidungsergebnis total intransparent in der Studie. Hätte es aus Ihrer Sicht eine Möglichkeit gegeben, diese Daten empirisch zu gewinnen, um, wenn man schon keine manualartige Vorgabe für diesen Entscheidungsprozess macht, zu sehen, wie dieser Entscheidungsprozess, der für die Patientinnen tatsächlich sehr wichtig ist, abgelaufen ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Andersohn.

Herr Dr. Andersohn (AstraZeneca): Ich würde zum ersten Teil der Frage Stellung nehmen. Tatsächlich gibt es, soweit uns das bekannt ist, aus der Literatur keine ausreichend validierten Grenzen, für die man sagen würde, das sind Größenordnungen, wo man einen relevanten Unterschied tatsächlich definieren oder sehen würde. Von daher war das eine Einschätzung, die, soweit mir das bekannt ist, nur auf einer allgemeinen Einschätzung des Fragebogens, der Anzahl von Maximalpunkten und

der daraus abgeleiteten im Sinne von Face Validity wahrscheinlich klinisch relevanten Unterschiede beruht. Mir sind auch keine anderen Daten dafür bekannt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Ich würde zu dem Thema TFST/TSST kommen. Wir hatten es schon in der Stellungnahme thematisiert. Die Sache ist jene: Wir sind bei der Entscheidung für eine Folgetherapie völlig frei zwischen Arzt und Patient. Das ist außerhalb der Studie gelaufen. Dieser Punkt – Frau Büchner hat ihn im Eingangsstatement schon erwähnt – ist versorgungsrelevant. Das ist die Situation, wie wir sie hier in onkologischen Praxen und Kliniken haben. Die Entscheidung wird aufgrund der patientenindividuellen Situation getroffen, für jede einzelne Patientin in der entsprechenden Therapielinie. Dass wir gleichgerichtete Effekte sehen, besonders im Hinblick auf die heterogene Patientenpopulation – wir haben unterschiedlichste Therapielinien –, macht es noch einmal versorgungsrelevanter, welche Daten hätten erhoben werden können, um empirisch zu definieren, was die Therapieentscheidung ist. Ich glaube, da würden wir so vielfältige Antworten aus den Daten bekommen, wie wir Patienten in der Studie hatten. Ob das die Aussagekraft für einen Effekt stärken würde, wo es um die Therapieentscheidung geht, ist dann doch sehr fraglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie hatten sich noch gemeldet. Vielleicht können Sie kurz auf die Fragestellung eingehen, ob die Bestimmung des PFS in der Studie auf die Feststellung des Progresses in der Versorgung übertragbar ist. Hier ist nur alle drei Monate gemessen worden. Das, was in der Klinik abgebildet ist, wird logischerweise in kürzeren Abständen gemessen. – Aber bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist ein ganz kritischer Punkt. Eine der wichtigsten Studien der letzten zehn Jahre beim Ovarialkarzinom ist eine Studie, die sich getraut hat, Tumormarkerbestimmung gegen Nichttumormarkerbestimmung zu randomisieren. Es war Jahrzehnte üblich, dass beim Anstieg des Tumormarkers das Rezidiv definiert wurde, der Progress, und dann behandelt wurde. Dann ist randomisiert worden, die Hälfte bekommt keinen Tumormarker, und die andere bekommt Tumormarker. Die Überlebenszeit war völlig identisch. Seitdem wird Tumormarker nicht mehr genommen, um progressionsfreies Überleben zu definieren. Der Punkt, auf den ich hinaus will, ist: Deswegen ist für uns der Therapiewechsel so wichtig. Das ist wichtiger als ein Bild, das hübsch aussieht. Zeit bis zur nächsten Therapie: Es muss offensichtlich einen Grund für den behandelnden Arzt geben, dass er der Patientin rät: Jetzt machen wir etwas daraus. Deswegen finden wir das beim Ovarialkarzinom enorm wichtig, aber auch weil wir diese Lernerfahrung in den letzten Jahren gemacht haben, dass wir von dem, was wir manchmal als Tumormarkerterror bezeichnen – der Wert steigt an, der Patient fühlt sich deswegen schlechter, weil der Tumormarker ansteigt, hat aber sonst keine Beschwerden gehabt –, endlich weggekommen sind. Deswegen finden wir die Zeit bis zur nächsten Therapie klinisch, auch wenn es schwerer zu definieren ist, für einen höchst relevanten Parameter.

Eigentlich habe ich mich wegen eines anderen Punkts gemeldet. Es ist ein ganz besonderes Verfahren, das Sie haben. Ich glaube, in der Onkologie gibt es nur ein Beispiel, wo wir über ein Präparat sprechen, wo wir „gesunde“, also nicht mehr symptomatische Patienten behandeln werden. In der Onkologie, in der palliativen Situation haben wir den Progress, ein zweites, drittes Rezidiv, und dann behandeln wir. Ich glaube, das einzige ähnliche Verfahren ist Sipuleucel-T, dieser Impfstoff beim Prostatakarzinom, wo wir asymptomatische oder gering symptomatische Patienten randomisiert haben, plus/minus Vaccine. Das ist jetzt hier ähnlich. Sie haben auf die Nebenwirkungen hingewiesen. Ich glaube, hier ist ganz auffällig, dass 20 Prozent schwere Nebenwirkungen im Placebo-Arm da waren. Das passt aber, weil die Patienten mit den Nebenwirkungen in die Therapie hineingelaufen sind.

Aber das Besondere ist, dass wir im Grunde Patienten, die Ruhe haben würden, randomisieren, in der Hoffnung, dass sie die nächste Therapie später bekommen oder gar nicht. Deswegen glaube ich, dass das anders ist als bei anderen Verfahren, auch was Lebensqualität angeht. Wahrscheinlich ist das Sipuleucel-T-Verfahren durchaus ein Vergleich. Damals war das Besondere, dass das progressionsfreie Überleben überhaupt nicht besser wurde, auch die Lebensqualität nicht, aber sie haben zwei Monate länger gelebt, und dann haben sie nicht quantifizierbar entschieden. Hier ist es schwierig mit der Überlebenszeit. Dafür ist die Zeit bis zur nächsten Therapie relevant. Deswegen haben wir uns für ein positives Votum ausgesprochen.

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

Herr Dr. Mayer: Hier wollte ich nachfragen, Herr Wörmann. Sie sagten, die Zeit bis zur nächsten Therapie ist relevant. Das war auch die Frage von der Fachberatung Medizin. Kann man das operationalisieren? Kann man sozusagen nachvollziehen? Denn im Endeffekt sind wir wieder bei der Progressfeststellung. Wenn man einen radiologischen Befund oder eine Art von Messergebnis hat, stellt das die Grundlage dar. Wenn ich parallel Symptome oder andere für die Patienten relevante Begleitumstände heranziehen kann, dann ist das für mich nachvollziehbar, wenn Sie sagen: Zeit bis zur nächsten Folgetherapie. Es ist genau die Frage: Wie wird das im Einzelfall operationalisiert? Ist das nur das radiologische Progressergebnis, oder sind es andere, für mich nicht ganz klare Kriterien?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, es ist die Linie, die wir seit ein paar Jahren für uns fortzusetzen versuchen. Progressionsfreies Überleben alleine reicht mir nicht als Parameter. Wir haben es bei der chronischen lymphatischen Leukämie durchdiskutiert. Da steigen die Werte an. Der Patient fühlt sich wohl. Das ist formal ein Progress, aber wir ändern nichts. Wir würden denken, das reicht uns nicht, auch wenn das in den Studien anders getestet wurde. Wir schauen immer, ob es irgendetwas anderes gibt. Für uns wäre eine neue Therapie, was wahrscheinlich Platin oder etwas anderes wäre, ein relevanter Punkt. Für uns wäre das Kriterium PFS plus ein patientenrelevanter Parameter hier erfüllt. Allein PFS finde ich genauso schwierig, weil wir dann Labor- oder Bildbefunde behandeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, aus Ihrer Sicht zusammenzufassen, wenn Sie das wünschen, was in der letzten Stunde und 15 Minuten diskutiert worden ist. – Frau Büchner, bitte.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Sehr gerne. – Wir möchten tatsächlich noch einmal unterstreichen: Das Gesamtkonglomerat, das Herr Professor Wörmann angesprochen hat, von PFS mit einem Vorteil von 6,9 Monaten, Zeit bis zur nächsten Therapie von 9,4 Monaten, einem Overall-Survival-Vorteil von 8,3 Monaten, von einem Produkt, zu dem es bisher keine Therapiealternativen gab, ist ein maßgeblicher patientenrelevanter Vorteil und zeigt sich in validen Studiendaten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass wir die letzte gute Stunde hier diskutieren konnten. Wir werden das selbstverständlich in unsere Bewertung einfließen lassen, was noch an Aussagen diskutiert worden ist. Danke, dass Sie da waren. Dann können wir diese Anhörung beenden.

Schluss der Anhörung: 12.18 Uhr