

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Niraparib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. April 2018
von 11:27 Uhr bis 12:35 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Ikenberg
Frau Specht

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Clovis Oncology Germany GmbH:**

Herr Wager
Herr Prof. Dr. Schönermark

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Herr Kleining
Herr Dr. Sindern

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Tesaro Bio Germany GmbH:**

Herr Dr. Ameismeier
Herr Borchardt-Wagner
Herr Dr. Konieczny
Frau Loske

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

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

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:27 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, sofern Sie jetzt neu sind, heiÙe ich Sie erstmals herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren gemäß § 35a, hier in Bezug auf Niraparib, ein Orphan Drug. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 15. März 2018, zu der zum einen Tesaro Bio Germany GmbH als pharmazeutischer Unternehmer Stellung genommen hat, außerdem die DGHO, dann Janssen-Cilag, Clovis Oncology Germany GmbH, ferner AstraZeneca, Herr Professor Pfisterer, Gynäkologische Onkologie Kiel, und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Für heute sind angemeldet – ich muss die Anwesenheit für das Protokoll feststellen – zum einen Herr Dr. Ameismeier von Tesaro

(Herr Dr. Ameismeier [Tesaro]: Einen schönen guten Morgen!)

– guten Morgen –, dann Herr Borchardt-Wagner, Herr Dr. Konieczny sowie Frau Loske von Tesaro – jawohl –, zum anderen für Astra Herr Ikenberg und Frau Specht – ja –, dann für Janssen Herr Kleinig und Herr Dr. Sindern – ja; Letzterer sitzt noch auf seinem angestammten Platz. Weiter sind für die DGHO Frau Professor Dr. Lüftner und wieder Herr Professor Dr. Wörmann anwesend, dann Herr Wagner und Herr Professor Dr. Schönermark für Clovis Oncology Germany GmbH – jawohl – und Herr Rasch vom vfa. Es ist niemand mehr da, der nicht aufgerufen worden ist?

Übliches Procedere: Wir führen Wortprotokoll. Benutzen Sie deshalb bitte das Mikrofon und nennen Sie Namen und entsendende Institution. Ich werde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zusammenfassend aus seiner Sicht die wichtigsten Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung, dann eben zusammenzufassen. Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, die man vielleicht schon in der Einleitung mit beantworten könnte: In der schriftlichen Stellungnahme führen Sie aus, dass finale OS-Daten im Juni 2020 zu erwarten sind. Nach unseren Informationen wurde die finale Analyse, die ursprünglich vorgesehen war, jedoch gestrichen. Können Sie möglicherweise etwas zur Erhebung weiterer Mortalitätsdaten sagen und die Diskrepanz aufklären, die eben zwischen Dossier und unseren Erkenntnissen besteht? Dann habe ich folgende Frage, auch wieder an den pU: Haben Sie Hinweise, welche Therapien nach Progress zur Anwendung kamen, und ist aus Ihrer Sicht abschätzbar, welche Auswirkungen diese Therapien auf die Gesamtmortalität haben könnten?

An die Kliniker würde ich nachher noch die Frage richten, wie die erhöhte Rate schwerer Nebenwirkungen von Niraparib unter Berücksichtigung der Beherrschbarkeit einiger dieser Nebenwirkungen und der Möglichkeit von Dosisanpassungen insgesamt gewertet wird; das ist ja eine Standardfrage, mit der wir uns immer auseinandersetzen.

Aber zunächst einmal erteile ich das Wort an den pharmazeutischen Unternehmer. Wer macht das? – Herr Dr. Ameismeier, bitte schön.

Herr Dr. Ameismeier (Tesaro): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Möglichkeit, unser Produkt Niraparib hier vorzustellen. Bevor ich allerdings mit dem Eingangsstatement beginnen möchte, würde ich gerne meine Kollegin und meine beiden Kollegen und deren Funktion noch kurz vorstellen: Frau Loske von der Firma SmartStep Consulting hat uns bei der Dossiererstellung maßgeblich unterstützt. Herr Konieczny ist der Medizinische Direk-

tor bei Tesaro Bio, Herr Borchardt-Wagner leitet den Bereich für Marktzugang und Erstattung. Mein Name ist Frank Ameismeier; ich bin der Geschäftsführer der Firma.

Nun zum Produkt, zu Niraparib. Bevor ich unser Statement hierzu vortrage, möchte ich den Zulassungstext vorlesen, weil er für unsere weiteren Ausführungen essenziell ist; dafür darf ich kurz zitieren:

Zejala wird als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich unter einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden, angewendet.

Niraparib gehört als Substanz zur Substanzklasse der PARP-Inhibitoren und verhindert auf diese Art und Weise die Wiederherstellung von Doppelstrangbrüchen oder Einzelstrangbrüchen. Unser besonderes Augenmerk liegt nun auf folgenden Punkten:

Erstens handelt es sich beim Ovarialkarzinom um eine seltene Erkrankung mit einem aggressiven Tumor; das ist unser erstes wichtiges Augenmerk.

Zweitens handelt es sich um eine Erhaltungstherapie. Eine solche Therapie hat Besonderheiten, auf die dann mein Kollege Herr Konieczny noch eingehen wird.

Drittens. Mit der NOVA-Studie zeigen wir erstmalig und auch bisher einmalig in einer prospektiven kontrollierten randomisierten Phase-III-Studie, die beide Patientinnenkollektive – sowohl diejenigen mit BRCA-Mutanten als auch diejenigen mit BRCA-Wildtypen – einschließt, einen signifikanten Vorteil beim progressionsfreien Überleben. Bei den Patientinnen mit BRCA-Wildtyp zeigen wir eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens von 3,9 auf 9,3 Monate, also fast eine Verzweieinhalbfachung, und bei den Patientinnen mit Mutanten zeigen wir die Verlängerung von fünfeinhalb Monaten auf 21 Monate, das heißt fast eine Vervierfachung. Diese Verlängerung des PFS schlägt sich auch in einer Verlängerung des Intervalls zwischen den beiden Chemotherapien nieder, und dies – das ist der vierte Punkt dazu – bei Beibehaltung der Lebensqualität.

Diese vier Parameter sind für uns die Gründe, warum wir einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen. Die Begründung dafür leitet sich aus unserer Sicht aus drei Fragestellungen aus dieser Studie ab. Zum einen: Was sind die Besonderheiten aus der Erhaltungstherapie? Der nächste Punkt – und das schließt auch, Herr Professor Hecken, Ihre Frage dann mit ein – lautet: Was hat die NOVA-Studie gezeigt? Was heißt das dann letztendlich auch für den Benefit für die Patientinnen?

Wenn es für Sie in Ordnung ist, Herr Vorsitzender, dann würde Herr Konieczny aus unserer medizinischen Abteilung auf diese Fragestellungen und ebenso darauf eingehen, was es heißt, was die Auswertung der Overall-Survival-Daten betrifft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Bitte schön, Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaro): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Das Ovarialkarzinom, also der Eierstockkrebs in diesem Stadium, ist eine unheilbare Erkrankung. Die Mehrzahl der Patientinnen wird mit Chemotherapien behandelt; es sind platinhaltige Chemotherapien, mitunter die stärksten, die wir zur Verfügung haben. Nach einer Chemotherapie folgt üblicherweise eine Phase des Abwartens und Beobachtens, in der Regel ohne weitere Therapieoptionen. Das heißt, dieser Zeitraum ist auch für die Patientinnen sehr belastend. In der Folge, wenn der Tumor wiederkehrt, schließt sich eine weitere Chemotherapiebehandlung an, wieder gefolgt von Abwarten, nächste Chemotherapie, wieder Abwarten, und so weiter, und so fort, bis der Tumor

nicht mehr auf eine Chemotherapie anspricht. Üblicherweise bekommen die Patientinnen sechs, sieben, acht Therapielinien Chemotherapie, bis das Ansprechen nicht mehr gegeben ist.

Daraus ergibt sich folgende Frage: Was können wir hier als Therapieziel definieren? Wir befinden uns im Bereich der Erhaltungstherapie, das heißt, wir können versuchen, die Zeit bis zum Wiederkehren des Tumors zu verlängern. Wir können auch versuchen, die Zeit zwischen den Chemotherapien deutlich zu verlängern, um letztlich die Dauer des Ansprechens auf die Chemotherapie länger aufrechtzuerhalten; wie gesagt, das ist eine unheilbare Erkrankung.

Das bedeutet auch, dass wir uns in dieser Situation als Bewertungsmaßstab diese Erhaltungstherapie vor Augen führen müssen. Das ist auch das, was wir mit unserer Phase-III-Studie, erstmalig prospektiv randomisiert, zeigen konnten, nämlich, dass ein PARP-Inhibitor beim Ovarialkarzinom Wirkung zeigt. Wir konnten auch erstmalig zeigen, dass dies nicht nur bei gBRCA-mutierten Patienten der Fall ist, sondern auch bei gBRCA-nichtmutierten Patienten. Die gBRCA-nichtmutierten Patientinnen sind 80 Prozent der Population, die vorher in der Regel keine andere Alternative als Therapieoption hatten.

Hier gilt es vor allen Dingen, das Langzeitansprechen zu berücksichtigen. Wir konnten zeigen, dass wir die Zeit bis zum Wiederauftreten des Tumors fast vervierfachen konnten, von 5,5 Monaten auf 21 Monate. Wir konnten ebenfalls zeigen, dass nach 24 Monaten 42 Prozent der Patientinnen noch ohne weiteren Progress waren, und dies im Vergleich zu nur 16 Prozent in der Placebogruppe. Wir konnten darüber hinaus zeigen, dass tatsächlich die Zeit bis zur Folgetherapie verlängert werden konnte. Wir konnten auch das zeigen, was ich eingangs geschildert habe, nämlich die Zeit zwischen den Chemotherapien statistisch signifikant und auch klinisch relevant zu verlängern. Wir konnten ferner zeigen, dass sich dieser Therapieeffekt weiter fortgesetzt hat, in die Folgetherapie. Das bedeutet: Die Zeitdauer auf Niraparib sehen wir auch weiter fortgesetzt in den Folgebehandlungen.

Darüber hinaus – das war einer der Punkte, die Sie angesprochen haben, Herr Vorsitzender – sehen wir auch einen ersten Hinweis auf einen positiven Einfluss auf das Gesamtüberleben. Wir konnten diese Auswertung leider nicht wie ursprünglich geplant durchführen – oder was heißt leider; Gott sei Dank –, weil tatsächlich 80 Prozent der Patientinnen noch am Leben sind. Wir rechnen momentan damit, die abschließende Auswertung des Gesamtüberlebens etwa Mitte 2020 durchführen zu können; das ist auch nach wie vor so geplant. Das heißt, für die betroffenen Frauen ist diese Therapieoption tatsächlich ein Durchbruch. Als Arzt muss ich da schon auch die Frage stellen können: Wie kann das Ganze nicht patientenrelevant sein?

Wir haben unsere Studie nach den höchsten Standards durchgeführt. Die Studie wurde auch nicht nur von Tesaro geplant und durchgeführt, sondern eigentlich wurde sie von der Internationalen Gemeinschaft für das Ovarialkarzinom, dem ENGOT-Netzwerk, durchgeführt, dem auch die deutsche AGO Ovar angehört. Das heißt, hier wurden auch sämtliche klinisch relevanten Parameter berücksichtigt, unter anderem die Lebensqualität.

Wir haben mehrere Lebensqualitätsinstrumente in der Studie mit angeschaut und konnten auch hier wiederum zeigen – bitte behalten Sie im Hinterkopf, dass wir über eine Erhaltungstherapie reden –: Das Niraparib kann in dem Zeitraum nicht die Lebensqualität verbessern, weil es nicht wie eine primäre Chemotherapie den Tumor verkleinert oder ihn ganz zurückdrängen soll, sondern wir wollen diesen möglichst guten Zustand aufrechterhalten. Genau das zeigen wir mit dem Niraparib. Wir haben die Lebensqualität über den gesamten Behandlungszeitraum genauso aufrechterhalten können, und das im Vergleich zu Placebo, wobei man sagen muss, dass alle Arzneimittel auch unerwünschte Ereignisse haben – auch das wurde angesprochen –, so natürlich auch Niraparib. Das heißt aber: Obwohl diese unerwünschten Ereignisse aufgetreten sind, haben wir bei der Lebensqualität im Ver-

gleich zu Placebo, also zu keinem Wirkstoff, keine Verschlechterung gesehen. Das heißt, auch beim Therapiemanagement bezüglich der unerwünschten Ereignisse waren diese mit Dosisanpassungen sehr gut beherrschbar.

Zusammenfassend sage ich daher Folgendes: Wir konnten erstmalig in einer qualitativ sehr hochwertigen, prospektiv geplanten randomisierten Phase-III-Studie zeigen, dass wir einen signifikanten und klinisch relevanten Vorteil bei Patientinnen mit und ohne gBRCA-Mutation haben, also unabhängig vom gBRCA-Mutationsstatus. Wir konnten darüber hinaus die Studie unter Einbeziehung der Fachgesellschaften durchführen, und die Rückmeldungen, die wir von Patientinnenvertretern und auch den Anwendern bisher bekommen, besagen, dass diese Therapie in der klinischen Praxis tatsächlich einen sehr starken Mehrwert bietet. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diese Einführung. – Ich habe jetzt drei Fragen, von Frau Müller, Frau Teupen und Herrn Kulig. – Frau Hahne hat sich ebenfalls gemeldet. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe erst einmal zwei Verständnisfragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die eine ist mehr medizinischer Natur und die andere mehr methodischer Natur. Ich weiß nicht, inwieweit die erste Frage an Sie geht, Herr Dr. Konieczny. Meine Frage bezieht sich auf den Mutationsstatus. Wir haben ja hier im Unterschied zu Ihrem Konkurrenzprodukt die Unterteilung der beiden Kohorten in Keimbahnmutationen und Nicht-Keimbahnmutationen. Wo finden wir hier die somatischen Mutationen?

Ich frage aus folgendem Grund: Sie haben ursprünglich einen Bluttest gemacht, wenn ich das richtig verstanden habe – damit würde man ja nur die Keimbahnmutationen finden; die somatischen Mutationen würde man im Blut nicht finden –, und dann haben Sie noch einmal mit Amendment 3 diesen gBRCA-Analysis-Test verwendet und damit Gewebeproben überprüft, ich nehme an, aus dem Ovar, weil man von woanders wahrscheinlich keine hat. Kann es sein, dass dann mit dem Gewebetest auch die somatischen Mutationen gefunden wurden, oder haben Sie das abgeglichen? Falls dies nicht der Fall war, ist zu fragen, wo sich die Patienten mit somatischen Mutationen befinden, die vermutlich ein doch besseres Ansprechen haben als nicht mutierte. Befinden sie sich dann in der Kohorte ohne Keimbahnmutationen?

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

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Das beantworte ich sehr gerne. Wir haben in der Tat die Studie so designed, dass wir zwei auch vom statistischen Design her unabhängige Kohorten entworfen haben, zum einen die gBRCA, also die Keimbahnmutationskohorte, und zum anderen die non-gBRCA, die Nicht-Keimbahnmutationskohorte. gBRCA kann man üblicherweise im Blut feststellen, und wir haben auch zusätzlich – so, wie Sie es eben geschildert haben – den Test am Gewebe durchgeführt, wobei wir auch weitere Faktoren der homologen Rekombinationsdefizite, also HRD, als explorative Marker mit überprüft haben. Teil dieser Analyse war auch die sBRCA-Analyse, also die somatische Mutation, und diese Subgruppe findet sich in der non-gBRCA-Kohorte wieder. Das ist allerdings eine sehr kleine Gruppe, und das Ergebnis für die somatische Mutation ist identisch oder nahezu identisch zu der Gruppe mit der Keimbahnmutation. Hier sehen wir also auch: Die Biologie bestätigt, dass sBRCA und gBRCA gleiches Ansprechen zeigen.

Frau Dr. Müller: Darf ich eine Zusatzfrage stellen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Natürlich, gerne, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Sie sehen sich in der non-gBRCA-Kohorte sozusagen – vielleicht können Sie noch einmal sagen, wie viele das sind –, also im Prinzip Patienten, die gut ansprechen, auch in der anderen Kohorte waren und dass sozusagen damit – Es geht ja um Folgendes, und das ist ein wichtiger Punkt: Profitieren wirklich insbesondere Patienten mit der Mutation, oder profitieren auch die anderen, und in welchem Ausmaß geschieht dies? Wenn Patienten mit einer somatischen Mutation in der non-gBRCA-Gruppe mit enthalten sind, könnte das ja unter anderem ein Faktor sein, der dazu beiträgt, dass sie ebenfalls profitieren. Deshalb frage ich das so genau.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Ja, das ist vollkommen berechtigt, natürlich. Also, die Anzahl der sBRCA-Mutationspatientinnen – wir schauen gerade die Zahlen noch einmal nach – war eine sehr, sehr kleine Fallzahl. Wir sehen auch hier üblicherweise in der Gesamtpopulation, dass dies etwa 10 Prozent der Patientinnen ausmacht. Wenn ich es richtig erinnere, war dieser Anteil in der Studie, prozentual gesehen, noch kleiner. Das heißt: Ja, richtig, sie sind in der non-gBRCA-Kohorte enthalten, ein sehr kleiner Anteil der Patientinnen.

Die Analyse wurde aber auch explorativ unter Ausschluss dieser sBRCA-Patientinnen durchgeführt. Das heißt, wir haben auch statistisch signifikant und klinisch relevant ein sauber aufgetrenntes Ergebnis für die reine Wildtyppopulation. Hier haben wir auch eine Hazard Ratio von 0,58 für die reinen Wildtyppatienten, also wirklich ein sehr beeindruckendes Ergebnis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu, Herr Wörmann, oder? – Ja, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Meines Erachtens haben wir in dieser Studie vor allem gelernt, dass die Reparatur von DNS-Schäden nicht alleine über den BRCA-Mechanismus funktioniert. In vielen Tumoren ist das so, aber ausdrücklich auch gerade beim Ovarialkarzinom nicht. Das ist ein Déjà-vu-Phänomen – primäre Myelofibrose, JAK2-Mutationen –, dann haben wir den JAK-Inhibitor – das war das Ruxolitinib –, und dann haben wir gelernt, dass die Aktivität der Kinase unabhängig von der E2-Mutation ist, und das haben wir genauso.

Wir lernen, glaube ich, und das ist das, was wir vor allem gelernt haben: Die ursprüngliche Idee, das passte so schön. Hemmung von DNS-Reparaturschäden, BRCA ist involviert, also passt zur Mutation. Es ist offensichtlich bei Weitem nicht der einzige Mechanismus, und deswegen besteht diese übergeordnete Wirksamkeit sowohl bei den Mutierten als auch bei den nicht Mutierten.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine zweite Frage. – Vielen Dank; es ging eigentlich nur um das Ausmaß des Benefits, das ja in der mutierten Gruppe größer ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja; aber die hat er ja sauber abgetrennt.

Frau Dr. Müller: Das ist völlig geklärt. – Letzte Frage: Liegen diese Daten vor, wurden sie also mit eingereicht, und zwar ohne die unter Herausrechnung der sBRCA-mutierten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske.

Frau Loske (Tesaró): Im Dossier selber direkt haben wir für die Kohorten nur noch non-gBRCA und gBRCA unterschieden. Im beigefügten Studienbericht finden sich aber natürlich die Daten für die sBRCA-mutierten Patientinnen auch separat.

Frau Dr. Müller: Danke. – Dann habe ich noch eine zweite Frage, bei der es um das geht, was eben auch angesprochen wurde, die Daten zum Gesamtüberleben. Sie hatten gesagt, dass Sie Mitte 2020

hier eine validere oder die finale Analyse erwarten, auch wenn sie sozusagen nicht wie geplant durchgeführt werden konnte. Jetzt ist meine Frage: Wie viele Patienten sind da noch unter Risiko? Also, wenn man sich die Kaplan-Meier-Kurven anguckt, dann sieht das für mich so aus, als ob schon zu einem relativ frühen Zeitpunkt nicht mehr viele Patienten at risk sind.

Es gibt auch ein spätes Überkreuzen in beiden Kohorten; aber da sind dann teilweise, bei 28 Monaten, zum Beispiel nur noch vier und eine bzw. vier und drei Patienten at risk. Erwarten Sie vor diesem Hintergrund aussagekräftige Ergebnisse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der Punkt, bitte schön. – Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesarö): In der Tat führten wir die erste Analyse zum Gesamtüberleben durch, als weniger als 20 Prozent der Ereignisse eingetreten waren. Das heißt, wir sprechen in dieser ersten Analyse über eine noch sehr kleine Fallzahl. Der Trend ist eindeutig vorhanden. Wir haben hier einen positiven numerischen Vorteil für die Gesamtpopulation mit einer Hazard Ratio von 0,73 schon zu diesem frühen Zeitpunkt. Wir monitorieren konstant, wann die Zahl der Ereignisse eintritt, sodass wir eine abschließende Analyse durchführen können; sie ist eventgetriggert. Daher gehen wir momentan eindeutig davon aus, auch ein positives Gesamtüberleben sehen zu können, vor dem Hintergrund, dass wir uns auch die Zeit bzw. die Effektivität der Folgetherapie – das ist das PFS II – angeschaut haben. Wir sehen hier einen Therapieeffekt beim ersten PFS und haben uns angeschaut: Hat Niraparib möglicherweise einen negativen Effekt dann in der Nachfolgetherapie, sodass sich dann schon der Effekt sozusagen wieder ausgleichen würde? Das haben wir nicht gesehen, sondern wir konnten im Gegenteil den Vorteil von Niraparib, weiter propagiert auch in die Folgetherapie, beobachten. Das gibt uns also tatsächlich berechtigten Anlass, auf ein positives Gesamtergebnis beim Gesamtüberleben zu hoffen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Ameismeier.

Herr Dr. Ameismeier (Tesarö): Ich glaube, das geht auch in die Richtung dessen, was Sie in der Eingangsfrage hinsichtlich der Therapie nach Progress angesprochen haben, was sich im PFS II und dann noch einmal in dieser präliminären Analyse im Gesamtüberleben fortsetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal eine Nachfrage von Frau Müller; dann müssen wir die anderen aber auch einmal fragen lassen.

Frau Dr. Müller: Meine Frage war eigentlich: Sind im Moment viele Patienten Lost to follow-up in der Studie, oder gibt es da keine gravierenderen Probleme?

Herr Dr. Konieczny (Tesarö): Zum jetzigen Zeitpunkt der Analyse sehen wir einen sehr geringen Grad von Lost to follow-up. Für das Gesamtüberleben im Jahr 2020 werden wir es sehen; aber momentan sehen wir, dass die Patienten sehr engmaschig in den Zentren monitoriert werden. Von daher denken wir nicht, dass das ein Problem sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzung Frau Loske, Herr Wörmann, dann nächste Frage.

Frau Loske (Tesarö): Ergänzend zu den Ausführungen von meinem Kollegen gerade eben: Die meisten Patientinnen schieden tatsächlich aufgrund von Krankheitsprogression aus. Lost to follow-up hat also nur eine sehr untergeordnete Rolle gespielt.

(Frau Dr. Müller: Aber die werden für das Gesamtüberleben noch weiter beobachtet?)

– Ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Overall-Survival-Daten sind sicherlich sehr wichtig. Trotzdem testen wir bei mehr als der Hälfte der Patienten eine frühe gegen eine späte PARP-Inhibitortherapie, weil Olaparib für diese Patienten zugelassen ist; es ist potenziell denkbar, dass sie später damit behandelt werden. Wir testen also potenziell eine Sequenztherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Jetzt Frau Teupen, Herr Kulig, Frau Hahne und Herr Kuhn.

Frau Teupen: Sie hatten erwähnt, dass die Lebensqualität der Patientinnen gleichbleibend ist, und haben gesagt, dass Sie in der Studie verschiedenste Instrumente mitlaufen ließen. Aus den Unterlagen kann ich eigentlich nur den FOSI sehen, der nicht so gut validiert erscheint; es gibt keine Daten dazu. Nun meine Frage: Haben Sie noch andere Instrumente genommen, warum auch nicht schon validierte? Außerdem haben Sie den Neuropathiefragebogen eingesetzt. Auch da stelle ich die Frage: Warum hat man nicht beispielsweise den QLQ-30 und den CIPN20 genommen, die ja eigentlich gut validiert sind?

Weiter habe ich eine Frage zu den Nebenwirkungen, wobei Sie gesagt haben, dass das eigentlich gut verträglich sei. Jetzt gibt es aber doch auch signifikante Unterschiede zu non-gBRCA, bezogen auf die Therapieabbrüche? Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Die Lebensqualitätsinstrumente, die wir verwendet haben, waren der EQ-5D und der FOSI-Fragebogen, den Sie angesprochen haben. Beide sind validierte Instrumente, die international anerkannt sind und die auch in der Fachinformation als Lebensqualitätsinstrumente erwähnt sind. Das mag von den formellen Betrachtungsverfahren vielleicht unterschiedlich gesehen werden, aber das sind international anerkannte Lebensqualitätsinstrumente.

In der Abstimmung mit den Experten – wie gesagt, die Studie ist ja nicht von Tesaro alleine designt worden – haben wir uns auch darauf verständigt, die Belastung für die Patienten im Rahmen zu lassen, das heißt nicht noch zusätzliche Instrumente zum Ausfüllen für die Patienten in die Studie aufzunehmen, sondern hier ein Maß zu finden, das tatsächlich akzeptabel ist, um eine adäquate Rate von ausgefüllten Fragebögen zurückzubekommen. Das heißt, wie bei jeder anderen Studie ist es eine Balance, die hierbei zu finden ist. Ich denke, dies haben wir ganz gut gelöst.

Zu den unerwünschten Ereignissen und Therapieabbrüchen: Wir haben in der Gesamtpopulation der Studie eine Rate von Therapieabbrüchen von geringer als 15 Prozent. Auch bezüglich spezifischer Nebenwirkungen – die häufigste hier eine laborchemische Veränderung, die Thrombozytopenie – haben wir nur eine Rate von < 3 Prozent an Therapieabbrüchen gesehen. Das ist ein Maß, das auch mit anderen onkologischen Studien absolut vergleichbar ist und hier nicht irgendwie hervorsticht.

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

Herr Kulig: Ich habe zu zwei Punkten, die vorher schon angesprochen wurden, noch eine kurze Nachfrage, einmal zu den geplanten Analysen zum Overall Survival: Wir entnahmen den Unterlagen, dass die ursprünglich geplante, durch Events getriggerte Analyse gestrichen worden ist. Sie haben jetzt eben gesagt, nein, Sie würden jetzt doch wieder auf diese 60 Prozent. Also, das war auch unse-

re Frage: Wie ist denn die Analyse jetzt geplant, welche Annahmen liegen dieser Aussage einer Analyse im Jahre 2020 zugrunde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske, bitte.

Frau Loske (Tesaro): Es wurde lediglich die 60-Prozent-Marke aus der Fallzahlplanung entfernt. Sie spielt selbstverständlich für die Analyse später dann noch eine Rolle. Man lässt nur nicht mehr mit in die Fallzahlplanung einfließen, dass die Fallzahlen ausschließlich basierend auf dem primären Endpunkt PFS festgesetzt sind.

Herr Kulig: Das ist Ihr Maß, wenn diese – –

(Frau Loske [Tesaro] nickt)

– Gut, okay.

Dann noch einmal zu der schon angesprochenen BRCA-Testung. Die Testungen sind teilweise erst später eingeführt worden, zumindest durchgeführt von einem Zentrallabor, auch die somatische Testung, die Frau Müller angesprochen hat. Ist das denn mit dem Amendment 3 – zu diesem Zeitpunkt lief die Studie bereits ein Dreivierteljahr – dann noch einmal rückwirkend getestet worden? Konnten da überhaupt noch Proben gewonnen werden? Eine weitere Frage: Wie unterschiedlich waren denn die Ergebnisse zwischen den dezentralen Labors, also denen der einzelnen Zentren, und der zentralen Testung? Ist das noch einmal überprüft worden?

Diese HRD-Testung haben wir jetzt nur ganz kurz angesprochen; sie ist ja noch später eingeführt worden. Da stellen sich die gleichen Fragen, wie belastbar sie ist, wenn sie erst knapp eineinhalb Jahre nach Studienstart eingeführt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske, bitte.

Frau Loske (Tesaro): Nach Aufnahme des BRCA-Analysis Tests sind alle Patientinnen retrospektiv nachgetestet worden. Der Bluttest bezog sich ja ausschließlich auf den gBRCA-Status; er ist bei allen Patientinnen auch durch die entsprechenden Gewebsanalysen so bestätigt worden. Es gibt also keine diskordanten Ergebnisse zwischen dem Bluttest und den Gewebeproben. Auch der HRD-Test wurde retrospektiv für alle Patientinnen durchgeführt.

Herr Kulig: Noch einmal eine Nachfrage: Sie hatten Gewebeproben dann schon am Anfang der Studie verfügbar, damit Sie retrospektiv testen konnten, und dieser Test dezentral/zentral brachte keinerlei diskordante Ergebnisse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske.

Frau Loske (Tesaro): Genau. Die Testergebnisse bezüglich des gBRCA-Status zwischen Bluttest und dem Gewebstest waren uneindeutig; sie waren nicht diskordant. Zusätzlich – – Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaro): Das ist nicht unerwartet, weil es sich um einen genetischen Test handelt. Das mag anders sein als bei proteinbasierten Tests, bei denen durchaus auch einmal Unterschiede zwischen den Bewertungen von Pathologen auftreten können. Bei genetischen Markern sind diese konkordanten Ergebnisse durchaus öfter zu beobachten; das haben wir auch hier gesehen. Wie gesagt, für die Randomisierung prospektiv in die Studie hinein war es wichtig, erst einmal das gBR-

CA-Ergebnis zu identifizieren, also die Keimbahnmutation, und damit sicherzustellen, dass in diesen zwei unabhängig voneinander laufenden Kohorten – das ist ja letztlich wie zwei klinische Studien in einer – die Patienten dementsprechend in die richtige Kohorte eingeteilt wurden. Die HRD-Testung ist ja ein explorativer Test, der auch in der Versorgungsrealität in Deutschland momentan keine Rolle spielt. Hier konnten wir ebenfalls zeigen – das ist ja einer der Vorteile in der Studie –, dass wir wirklich unabhängig vom Testergebnis die Therapie allen Patientinnen zur Verfügung stellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Danke. – Zum HRD-Test habe ich auch noch einmal eine Frage an Herrn Wörmann: Spielt diese Positivität klinisch oder hier in der Versorgung irgendeine Rolle für dieses Anwendungsgebiet, und wenn ja, welche? Das war uns auch nicht so klar.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich habe mir gerade sozusagen von Herrn Wörmann die Antwort auf diese Frage geschnappt. Ich muss sagen, wir hätten es gern; ich hätte aus akademischen Gründen sehr gerne auf HRD getestet. Es geht nicht, weil es nicht kommerziell verfügbar ist, und wenn ich meinen Pathologen darum bitte, dann lächelt er mich freundlich an und sagt, dass er das so jetzt nicht leisten kann.

Für den klinischen Alltag ist es sogar eine große Hilfestellung, dass wir hier jetzt weder HRD noch BRCA zwingend brauchen, weil wir den Patientinnen die Therapie zuführen können. Ich will mich jetzt nicht gegen die BRCA-Testung aussprechen, ganz im Gegenteil. Aber wenn wir uns in die Klinik zurückversetzen, hat die Patientin gerade im Vorfeld eine Erstlinientherapie gehabt, ist vielleicht betagter, ist beschäftigt, und das Letzte, was sie jetzt wirklich im Vordergrund ihres Ansinnens hat, ist eine BRCA-Testung, ob sie Kinder hat oder nicht. Dann kommt sie in die Zweitlinie, muss diese zweite Therapie wuppen, und dann hat sie es immer noch nicht. Das heißt, von der Praktikabilität ist es eher günstig, wenngleich wir das den Patientinnen natürlich aus anderen Gründen anraten.

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

Herr Kulig: Dann auch noch einmal zu den Morbiditätsdaten, also auch Lebensqualität. Wie Sie selbst eingangs sagten, sind wir hier im Setting der Erhaltungstherapie; das heißt, OS-Daten sind noch sehr unreif. Es ist gegen Placebo getestet worden, mit erhöhten Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo. Wir haben aber leider – das haben wir sehr bedauert – eigentlich keine belastbaren anderen Endpunkte. Deswegen komme ich nochmals zu den Rücklaufquoten. Wir konnten auch nicht so nachvollziehen – Sie sagten ja eben, Lost to follow-up spiele in der Studie praktisch keine Rolle –, warum dann nicht diese PRO-Daten, Lebensqualität oder andere Morbiditätsendpunkte in der Studie erfasst werden konnten, um zu aussagekräftigen Endpunkten zu kommen und gegenüber PFS noch irgendwelche anderen Endpunkte zu haben, wie gesagt, gerade im Bild der Erhaltungstherapie und den Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske.

Frau Loske (Tesarò): Vom Studienprotokoll her war vorgesehen, dass die PROs, die Outcomes, zum einen während der laufenden Behandlung und zum anderen acht Wochen nach Beendigung der Behandlung erhoben wurden. Ansonsten wurden die Patientinnen bezüglich des chemotherapiefreien Intervalls, was für die Patientinnen durchaus von sehr hoher Relevanz ist, weiter monitoriert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Ja, aber das chemotherapiefreie Intervall ist ohne Angaben, wie Patientinnen das empfinden, auch schwer beurteilbar. Selbst EMA-Guidelines sagen ja dann, dass genau in diesem Setting auch PROs so wichtig sind. Sie haben ja auch betont, dass Sie das von Ihrem Medikament erwarten. Da ist mir nicht klar, warum diese Studie von vornherein auch nicht so angelegt wurde, sondern die Erhebung der PROs und Lebensqualitätsdaten einfach mit dem Progress abgebrochen wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny und dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Konieczny (Tesaro): Wenn ich Ihre Frage richtig verstehe – vielleicht helfen Sie mir gleich noch einmal; vielleicht haben wir einfach nur ein Verständnisproblem –, ist darauf Folgendes zu sagen: Wir haben als primären Endpunkt PFS, wir haben als sekundären Endpunkt Zeit bis zur Nachfolgetherapie, wir haben daneben das chemotherapiefreie Intervall und die Lebensqualitätsinstrumente während der Niraparib-Behandlung angeschaut und so, wie Frau Loske es eben ausgeführt hat, auch einen Zeitpunkt nach dem Progress mit bewertet. Wir sehen hier bezüglich der Lebensqualität, dass sie unter der Niraparib-Behandlung konstant geblieben ist, wobei es, wie gesagt, der maximal zu erreichende Effekt ist, dass wir die Qualität erhalten. Genau das haben wir im Vergleich zu Placebo getan.

Wir haben letztlich, fast als eine Art intrinsische Validierung des Messinstruments, gesehen, dass nach dem Progress die Lebensqualität leicht abgesunken ist, sodass wir also auch hier diesen Unterschied sehen können. Die sekundären Endpunkte, die ich eben angeführt habe, sind ganz objektiv gemessen, weil die Zeitpunkte zum Beispiel des chemotherapiefreien Intervalls ja ganz klar mit Data in der Behandlung der Patientinnen fest definiert sind. – Vielleicht muss ich auch noch einmal nachfragen, ob ich es richtig verstanden habe.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Kulig, ich glaube, Sie haben genau eine der beiden für uns kritischen Fragen angeschnitten. Die Frage ist: Wenn wir eine Patientin in der Therapiesituation haben, machen wir eine Erhaltungstherapie mit der Chance, dass die nächste Chemotherapie verzögert ist, und wie bewerten wir das von der Verträglichkeit gegenüber der zu erwartenden Toxizität der nächsten Chemotherapie?

Im Moment ist der Eindruck, dass die PARP-Inhibitoren gut verträglich sind. Das liegt aber daran, dass die Hauptnebenwirkungen labortechnischer Art sind und die Patientinnen in ihrer Lebensqualität so nicht beeinträchtigen. Zudem erleben wir, dass die Präparate, die wir danach einsetzen können, wie zum Beispiel Caelyx mit Hand-Fuß-Syndrom, relativ schlecht verträglich sind. Wir sind völlig enttäuscht – auch entlang dessen, was wir schon oft diskutiert haben –, dass genau das nicht dokumentiert worden ist. Das heißt, im Grunde ist nicht erfasst worden, dass die nächste Therapiesequenz bei den Patientinnen, die Chemo bekommen haben, so viel schlechter verträglich war, wie wir das vermuten oder wie wir das beobachten. Es ist unglücklich, dass das so ist.

Das heißt, zum jetzigen Zeitpunkt haben wir gesagt: Ja, die PARP-Inhibitoren sind hier indiziert, auch deswegen, weil die Zeit bis zur Verlängerung des Intervalles zur Chemotherapie so deutlich ist. Wir reden nicht über 1,7 Monate, sondern über eine sehr substanzielle Zeit. Trotzdem, ohne jede Frage, es wäre gut gewesen, wenn das in den Lebensqualitätsbögen erfasst worden wäre und das in die nächste Chemotherapie hineinversetzt worden wäre.

Die zweite kritische Frage, die wir haben, betrifft Folgendes: Wenn man sich mit der Patientin – bei denen, wo wir es können – für die Therapie entscheidet, ist offen, ob Olaparib oder Niraparib gewählt werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Bartz.

Frau Bartz: Ich habe zwei weitere Fragen. Es geht noch einmal um den EQ-5D-VAS und den Neuropathiefragebogen. Da hatten Sie à priori in den Studienunterlagen geplant, damit acht Wochen danach zu untersuchen, also quasi im Follow-up. Das haben Sie dann geändert, nicht für alle Patienten, sondern nur für diejenigen Patienten, die unter Progress sind. Meine Frage ist, was die Rationale dahinter war.

Die andere Frage schließt sich an den FOSI an, den Sie auch verwendet haben. Da hatten Sie in den Studienunterlagen aggregierte Daten eingereicht, also den Gesamtscore. Aus den Einzel-Items fehlen uns aber leider die Daten. Gibt es eine Begründung dafür, warum Sie diese Daten nicht mit eingereicht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Loske.

Frau Loske (Tesarò): Erst einmal zum zweiten Teil Ihrer Frage, warum wir die Einzel-Items nicht vorgelegt haben: Sie finden sich als Bestandteil der Studienberichte in den Unterlagen. Es ist jedoch so, dass wir auf unmittelbare Darstellung im Dossier selber verzichtet haben, da sie normalerweise in der Nutzenbewertung nicht herangezogen wird. Deswegen haben wir sie gar nicht erst dargestellt.

Bezüglich Ihrer Frage bezüglich der Änderung der Planung zur Erhebung der PROs, dass diese nur für Patientinnen mit Progress erhoben wurden: Dies wurde durchgeführt, weil in der Studie primär diese Patientinnen hinsichtlich der Lebensqualität verfolgt werden sollten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Hahne und Herrn Kuhn.

Frau Hahne: Ich würde gerne noch einmal rückfragen, woraus Sie die Erkenntnis ziehen, dass die Verschiebung der Chemotherapie patientenrelevant ist. Wir erleben in Rückfragen, dass gerade diejenigen Patientinnen mit Ovarial-Ca., die gut auf Platinderivate ansprechen, da durchaus zugewandt sind, insbesondere, wenn ich mir das Präparat angucke, das im Grunde genommen in Bezug auf Übelkeit und Wirkung auf das Blutbild Nebenwirkungen ähnlich einer Chemotherapie hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesarò): Hier mag es unterschiedliche Sichtweisen geben; das ist absolut möglich. Grundsätzlich muss man sagen, dass die Nebenwirkungen oder unerwünschten Ereignisse unter der Niraparib-Therapie, die beobachtet wurden, lediglich in den ersten drei, vier Wochen auftreten; das ist die Phase, in der wir auch mit Dosisanpassungen individuell für die Patientin die richtige Dosis finden. Die Prämisse, warum das so ist, besteht darin, dass wir für jede Patientin individuell den maximalen Therapieeffekt erreichen wollen, also eine möglichst hohe, für die Patientin verträgliche Dosis gemeinsam mit dem Arzt gefunden werden soll.

Bei platinbasierten Chemotherapien sprechen wir über einen Zeitraum von vier bis sechs Zyklen, das heißt, bei 21 Tageszyklen auch einen entsprechend langen Zeitraum, in dem die typischen Chemotherapie- und gerade platintypischen Nebenwirkungen auftreten. Meines Erachtens muss man hier tatsächlich auch die Zeiträume und den Schweregrad der Nebenwirkungen betrachten. Ich halte das für in der Tat sehr schwer vergleichbar, weil das hier ganz andere Präparate sind. So vermindert sich

beispielsweise die auftretende Art der Thrombozytopenie nach Pausieren und Anpassen der Dosis sehr rasch wieder. Auch dies sehen wir bei den Platintherapien anders, weil bei ihnen eine richtige Knochenmarktoxizität aufgrund der Chemotherapie auftritt.

Frau Hahne: Das heißt aber, valide Präferenzstudien dazu gibt es aktuell nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Präferenzstudien für das, was Patientinnen von einer Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom erwarten, gibt es. Sie werden maßgeblich von Professor Sehouli an der Charité durchgeführt. Das ist eine ganze Serie von Studien, die hier die Vorteile mit untersuchen wollen, wobei also auch die Vorzüge von Erhaltungstherapien – ganz allgemein gesprochen, nicht auf Niraparib spezifisch bezogen – hervorgehoben werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Hahne.

Frau Hahne: Dann habe ich eine weitere Frage, noch einmal zum Mutationsstatus, bei dem ja offensichtlich nicht mehr zwingend unterschieden werden muss, ob eine BRCA-Mutation vorliegt. Offengestanden, ist das für mich ein bisschen eine Abkehr von der personalisierten Medizin. Insbesondere bei denjenigen Frauen, bei denen keine Germ-line-Mutation nachgewiesen wurde, sind die Nebenwirkungen ja noch deutlich höher als in dem Arm derjenigen Frauen, die diese Mutation haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Die Anzahl der aufgetretenen unerwünschten Ereignisse ist nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Armen, und es ist auch keine Abkehr von der personalisierten Medizin. Vielmehr haben wir uns bemüht, es für den klinischen praktischen Alltag möglichst einfach zu gestalten, haben aber natürlich auch prospektiv in der Studie mutierte Patienten und nicht mutierte Patienten angeschaut. Das war ja eine ergebnisoffene Studie; ansonsten hätten wir es uns meines Erachtens dort auch einfacher machen können, wenn wir nicht zwei Kohorten designt hätten. Wir wussten das Ergebnis ja vorher auch nicht.

Erfreulicherweise ist es allerdings so, dass Sie jetzt nach wie vor die Möglichkeit haben, den Mutationsstatus zu erfassen. Es ist auch nach wie vor wichtig, wie Frau Professor Lüftner ausgeführt hat, dass die entsprechende familiäre Beratung der Patientinnen weiterhin erfolgen soll. Allerdings ist es jetzt mit Niraparib nicht mehr therapieentscheidend.

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

Herr Kuhn: Ich habe eigentlich ein paar andere Fragen, aber vielleicht zuerst noch zu dem Themenkomplex der unerwünschten Ereignisse, den wir ja gerade angesprochen haben. Ich bin jetzt bei denjenigen mit BRCA-germ line mutation. Schwere UE Grad 3/4 haben Sie insgesamt 3,7-fach häufiger, schwerwiegende unerwünschte Ereignisse, also Hospitalisierung – Sie kennen ja die Operationalisierung –, 2,9-fach häufiger und Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse 8,6-fach häufiger. Das sind jeweils die relativen Risiken in Ihrer Studie. Herr Pfisterer, der heute leider nicht anwesend ist, hatte in seiner Stellungnahme auch relativ eindeutig gesagt: Damit unterscheiden sich die Nebenwirkungen, die unter Niraparib auftreten, nicht wesentlich von den Nebenwirkungen, wie sie unter den anderen üblichen Therapien beim Ovarialkarzinom beobachtet werden. Vor diesem Hintergrund verstehe ich Ihren Endpunkt „Chemotherapiefreies Intervall“ nicht so richtig. Ich gebe in einem Arm Niraparib, eine Therapie, die chemotherapieassoziierte Nebenwirkungen verursacht, und auf der an-

deren Seite sage ich: Ich verlängere damit die Zeit bis zur nächsten Cisplatin-Therapie. Vielleicht können Sie mir das noch erklären. – Anschließend habe ich noch ein paar andere Fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaro): Zum einen muss man sich, wie gesagt, vor Augen führen: Welche Therapieoptionen stehen denn zur Verfügung? Dies ist leider beim Ovarialkarzinom nach wie vor sehr eingeschränkt, sodass die Chemotherapie weiterhin einer der Basisbausteine im gesamten Therapieablauf bei diesen Patientinnen ist. Das heißt, ein Therapieziel ist es, die Zeit zwischen den Chemotherapien auszudehnen. Wie schon ausgeführt – wir hatten die Frage in diese Richtung ja auch schon –, sind die unerwünschten Wirkungen nicht unbedingt mit denen einer Chemotherapie vergleichbar. Chemotherapie wird intravenös verabreicht, die Patienten haben möglicherweise eine sehr lange Zeitdauer von Knochenmarkstoxizität, die auch darüber hinaus, nach einem Erholen, bestehen bleibt. Dies ist mit einer PARP-Inhibition mit Niraparib nicht der Fall.

Außerdem möchte man erreichen, den Zustand des Ansprechens auf Chemotherapie so lange wie möglich aufrechtzuerhalten, und genau deswegen ist es so wichtig, diese chemotherapiefreien Intervalle auszudehnen, damit die Patientinnen eine Chance haben, auch immer weiter noch später mit Chemotherapie behandelt zu werden – wie gesagt, in Ermangelung weiterer Optionen. Es ist ja auch so, dass in den vergangenen 20 Jahren im Bereich des Ovarialkarzinoms nicht so viel passiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Eine andere Frage: Den Endpunkt Gesamtüberleben hatten wir vorhin auch schon angeschnitten. Sie haben jetzt bei 20 Prozent Datenreife eine Analyse durchgeführt. Meine erste Frage geht dahin, wie Sie denn für diesen Endpunkt, der in Ihrer Studie sekundärer Endpunkt war, die α -Adjustierung durchzuführen. Gibt es da eine Hierarchie, und wie wird im Endpunkt Gesamtüberleben für die verschiedenen Testzeitpunkte adjustiert? Wie viele Interimsanalysen werden Sie bis zur finalen Analyse noch durchführen?

Weiter frage ich nach etwas, was Herr Kulig auch schon angesprochen hat und was mir auch noch nicht ganz klar geworden ist: Welche Annahmen sind denn jetzt aufgestellt worden, um die finale Analyse festzulegen? Aus welchen vorausgesehenen Hazard Ratios ergeben sich also die Annahmen für die letztendlich als final deklarierte Fallzahl?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaro): An der Art und Weise der Durchführung der finalen OS-Analyse – sie wurde, wie gesagt, im Studienprotokoll in der Statistiksektion festgelegt, auch im statistischen Analyseplan – hat sich nichts geändert; das kann man nachlesen. Das ist, wie schon besprochen, im Jahr 2020 dann hoffentlich soweit.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich muss darauf noch einmal kurz eingehen, weil ich es wirklich in keinerlei Weise verstehe. Allein der Umstand, dass etwas eine Übelkeit Grad 1 bei der Mehrzahl der Patienten – in Klammern, Grad 2 – und eine Thrombopenie verursacht oder verursachen kann, kann es nicht angemessen erscheinen lassen, es mit einer Chemotherapie zu vergleichen. Das, was uns hier in Bezug auf die Chemotherapie am meisten interessiert, sind kumulative, persistierende Effekte wie die Knochenmarkstoxizität und die Neurotoxizität. Viele dieser Patientinnen haben eine persistie-

rende Neuropathie, sind jetzt in der zweiten Folge einer platinhaltigen Therapie ausgesetzt gewesen und haben damit eine geringere Chance, überhaupt dosisdicht oder dosisangemessen eine Drittlinienchemotherapie zu erhalten. Deswegen bin ich froh, wenn ich da diese Zeitlücke habe, damit die Patientin sich gegebenenfalls erholen kann.

Zweitens ist der Vergleich mit der Chemotherapie nicht angemessen, weil ich das einstellen kann, und zwar ohne Wirksamkeitsverlust jeweils mit einer Tablette Verminderung. Das kann man auch nicht vergleichen.

Das Dritte: Zwar ist die Patientin unter Therapie, und zwar in einer Erhaltungstherapie. Aber das erste Mal seit Erstdiagnose der Erkrankung hat sie ein angemessenes Zeitfenster bis zur Wiedervorstellung; denn bislang hatte sie eine Chemotherapie und anschließend Bevacizumab und musste daher alle drei Wochen kommen. Anschließend hatte sie wieder eine Chemotherapie, und jetzt hat sie das erste Mal eine Chance, nach Einstellung gegebenenfalls alle vier bis acht Wochen zu kommen. Das darf man nicht verwechseln.

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

Frau Dr. Müller: Vielen Dank noch einmal, dass Sie jetzt auch etwas zu den Nebenwirkungen gesagt haben. Ich meine, jeder, der ein bisschen klinische Erfahrung hat, weiß natürlich, dass eine platinbasierte Chemotherapie nichts ist, was man so einfach wegsteckt, mehrfach in Folge ganz sicher nicht. Schade ist natürlich, dass hier genau dies leider nicht gezeigt wurde. Sie hätten es zeigen können, wenn Sie wirklich meinethalben über zwei Jahre Folgendes verglichen hätten: Was passiert mit den Patientinnen, die Niraparib bekommen, und was passiert mit denjenigen, die wegen früheren Progresses früher eine platinbasierte Chemotherapie erhalten haben? Wenn man für diese Zeit valide Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten gehabt hätte, dann hätte man genau das zeigen können. Es ist bedauerlich, dass es sozusagen nicht so vorgenommen wurde.

Aber ich habe trotzdem noch einmal eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu den Nebenwirkungen. Sie haben gesagt, dass auch im relevanten Umfang bei den UEs Symptome der Grunderkrankung, des Ovarial-Ca., enthalten wären, und zwar aufgrund einer hohen Krankheitslast. Darauf haben Sie in Ihrer Stellungnahme hingewiesen. Jetzt ist meine Frage: Sehen Sie das so, bleiben Sie bei dieser Vorstellung? Würden Sie, falls das so ist, unter der Annahme einer höheren Wirksamkeit von Niraparib auf den Tumor, was man ja anhand des PFS vielleicht erwarten könnte, des großen PFS-Benefits, da nicht eher eine Verzerrung zuungunsten von Niraparib erwarten, wenn da weniger Ereignisse der Grundkrankheit enthalten sind, weil sie besser bekämpft wird?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Wir konnten in der Studie bezüglich der Methodik kein Verzerrungspotenzial hinsichtlich der Nebenwirkungssymptomatik oder auch in Bezug auf die Grunderkrankung beobachten. Diese Beobachtung konnten wir nicht machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Kulig, Frau Mostardt und Herrn Kuhn.

Herr Kulig: Ich hoffe, ich habe zwei kurze Fragen. Zum einen gibt es zur Auswertung der EQ-5D-Daten zwei unterschiedliche statistische Modelle. Laut dem finalen statistischen Plan sind Mixed-Effects-Wachstumskurvenmodelle vorgesehen. Laut Ihrem Dossier haben Sie aber MMRM-Modelle durchgeführt. Da gibt es aber von den Ergebnissen her eigenartigerweise Diskrepanzen zwischen

dem Studienbericht einerseits und Ihrem Herstellerdossier andererseits, teilweise relevante Unterschiede in den Ergebnissen. Da fragen wir uns, weil Sie da gesagt haben, es wären beides die MMRM-Modelle, ob das vielleicht die falsche Bezeichnung ist, weil in einem Fall die Wachstumskurvenmodelle und im anderen Fall MMRM-Modelle angewendet wurden, oder ob wir nicht beurteilen können, wie die Modelle gelaufen sind, welche Variablen eingeschlossen sind. Vielleicht beruhen diese teilweise, wie gesagt, relevanten Veränderungen oder Unterschiede auch auf irgendwelchen anderen Modellbildungen, die uns dann auch nicht nachvollziehbar sind. Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): Also, sämtliche Unterlagen sind von uns eingereicht worden, sowohl bei der EMA als auch hier. Ihre Fragen bezüglich der Modelle und der Abweichungen in den Zahlen, die Sie beobachtet haben, müsste man dann im Einzelfall klären. Sie verstehen sicherlich, dass ich das jetzt hier spontan nicht beantworten kann.

Herr Kulig: Meine zweite Frage bezieht sich noch einmal auf das Anwendungsgebiet: Sie haben es auch eingangs gesagt: Es sind Patientinnen mit seröser Histologie des Ovarialkarzinoms. In Ihrer Studie, so, wie wir es nach Ihren Einschlusskriterien verstanden haben, waren es auch Patientinnen mit seröser Histologie oder BRCA-Mutation. Das könnte heißen, dass sie, wenn die BRCA positiv mutiert waren, keine seröse Histologie hatten, dass also auch Patientinnen mit nicht serösem Ovarialkarzinom eingeschlossen werden konnten. Wie viele waren das, oder war es der Fall, dass Patientinnen eingeschlossen wurden, auf die streng genommen nach der Fachinfo das Anwendungsgebiet nicht zutreffen würde?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske.

Frau Loske (Tesaró): Das ist richtig; wir haben auch Patientinnen in die Studie eingeschlossen, die eine nicht seröse Histologie aufgewiesen haben. Insgesamt, über beide Kohorten zusammen, handelte es sich dabei um 14 Prozent der Patientinnen. Mehr als 80 Prozent der Studienpopulation genügen also dem Anspruch der IQWiG-Methodik, dass 80 Prozent der Population mit der Zulassung übereinstimmen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Herr Kulig: Dazu gab es aber von Ihrer Seite keine Subgruppenanalysen oder sonst etwas? Wie gesagt, uns wurde das nur aus diesem Wenigen, aus der jetzt hier geschilderten Nichtübereinstimmung der Einschlusskriterien, klar. Von daher ist es für uns sehr undurchsichtig, muss ich sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (Tesaró): In der Tat muss man sich hier auch auf die Entstehung des Tumors beziehen. Das heißt also, von der pathologischen Einteilung der unterschiedlichen Subklassifikationen der Tumoren wird das tatsächlich als eine Entität betrachtet. Genauso haben wir es auch bei den Einschlusskriterien abgebildet. Das hat im Übrigen auch dazu geführt, dass wir in den USA von der FDA eine etwas breitere Zulassung haben, die genau der Studienpopulation entspricht. Die EMA hat das etwas mehr der historischen Einteilung nach bewertet und dementsprechend um einen kleinen, minimalen Anteil enger gefasst. Aber im Klinisch-Praktischen ergibt sich hier kein Unterschied.

Herr Kulig: Das würden auch die beiden Kliniker bestätigen, dass es von der Histologie her bei den Karzinomen keine so großen Unterschiede gibt?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich sage immer, es sind kleine Fallzahlen mit wahrscheinlich endometrioidem Ovariakarzinom. Ich muss Ihnen ganz ehrlich sagen: Wenn ich auch für diese Patienten dann eine Therapie zur Verfügung habe, die mir keine weitere Kumulation der Toxizitäten bringt, werde ich auch froh sein, dass es diese Daten gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eingangskriterium für diese Präparate ist dann die Histologie, zunächst seröses Ovariakarzinom; wir machen nicht zunächst eine molekulare Testung. Insofern halten wir uns sehr an die Zulassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, dazu oder zu einem anderen Punkt?

Frau Dr. Müller: Zu einem anderen Punkt. Das ist jetzt ausführlich diskutiert worden, denke ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, zu einem anderen Punkt. – Dann habe ich jetzt Frau Mostardt, Herrn Kuhn und Frau Müller.

Frau Dr. Mostardt: Ich habe eine kurze Anmerkung zu den Patientenzahlen. Wir hatten bei der von Ihnen vorgenommenen Berechnung der Patientenzahlen ja einige methodische Mängel gesehen und daher eine Neuberechnung gemacht, allerdings natürlich basierend auf der Inzidenz. Die offene Frage – sie müsste dann natürlich zur Ermittlung der Prävalenz eigentlich noch mit der mittleren Überlebensdauer multipliziert werden – lautet, ob Sie dazu vielleicht noch etwas sagen könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Borchardt-Wagner, bitte.

Herr Borchardt-Wagner (Tesaro): Wir haben den Kritikpunkt gesehen. In der Tat verweisen Sie in Ihrer Stellungnahme darauf, dass Sie die Berechnung auf der Basis der Inzidenz durchgeführt haben. Wir haben uns bei unserer Darstellung an vorherigen Darstellungen der Patientenprävalenz orientiert. Von daher sind wir weiterhin der Auffassung, dass wir an dieser Stelle eine geeignete Darstellung der Patientenzahlen gewählt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage Frau Mostardt.

Frau Dr. Mostardt: Wenn man sich das ähnliche Anwendungsgebiet bei Olaparib anguckt, so sind Sie ganz anders vorgegangen. Unsere Neuberechnung basiert vorwiegend auf diesem Vorgängerdossier. Von daher weiß ich nicht, woran Sie sich orientiert haben. Das Hauptproblem ist natürlich, dass Sie die Ausgangsbasis viel zu hoch gewählt haben und hierin natürlich noch einige andere methodische Schwächen liegen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Herr Borchardt-Wagner.

Herr Borchardt-Wagner (Tesaro): In der Tat ist das ein Punkt, bei dem wir uns von dem unterscheiden, wie Sie es dargestellt haben. Wir würden weiterhin denken, dass wir es auf der Basis der Daten, die wir dort herangezogen haben, sachgerecht dargestellt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe noch drei Fragen. Gehen wir vielleicht noch einmal zurück zum Gesamtüberleben. Ich habe jetzt mitgenommen: Es gibt keine Adjustierung im α -Fehler für die Interimsanalyse, die Sie jetzt hier im Dossier durchgeführt haben. – Das war die erste Frage, die ich meines Erachtens noch nicht beantwortet bekommen habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Loske.

Frau Loske (Tesaro): Wir haben für die Analyse ein Alpha von 0,025 angenommen. Weitere Interimsanalysen außer dem finalen Datenschnitt sind jetzt erst einmal nicht geplant, also erst wieder die finale Analyse.

Herr Kuhn: Aber in der finalen Analyse müssen Sie ja normalerweise auch die Interimsanalyse adjustieren. Das wird gemacht?

Frau Loske (Tesaro): Ja, Das machen wir noch.

Herr Kuhn: Okay. – Aber, wenn Sie jetzt schon den kompletten Fehler verbraucht haben, einseitig 0,025, dann ist das sehr schwierig, zumindest mit Alpha Spanning Functions. (?)

Frau Loske (Tesaro): Ja.

Herr Kuhn: Na ja, vielleicht ein anderes Mal. – Außerdem habe ich auch noch einen Punkt zur Fachinformation. Bei Niraparib steht genauso wie bei Olaparib in der englischen Version „primary peritoneal cancer“ in der Fachinformation. In der deutschen Version steht allerdings bei Niraparib „primäre Peritonealkarzinose“ und nicht wie bei Olaparib „primäres Peritonealkarzinom“. Die Karzinose kann ja eine Komplikation darstellen. Ich habe mich allerdings gefragt, woraus sich diese Diskrepanz ergibt oder ob das vielleicht sogar ein Übersetzungsfehler ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, lassen wir dem armen Herrn Konieczny mal zwei Minuten Ruhe. Ich würde nur sagen, es ist ein Übersetzungsfehler. Oder?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt kein Peritonealkarzinom; ein Übersetzungsfehler. Peritonealkarzinose wäre der korrekte Begriff. Karzinose ist der richtige Begriff.

Herr Kuhn: Karzinose? Aber es gibt ein primäres Peritonealkarzinom. Das ist histologisch ähnlich dem Ovarial- und Eileiterkarzinom, habe ich herausgefunden, und das war, glaube ich, bei Olaparib auch richtig gemeint worden.

(Zuruf von Frau Prof. Dr. Lüftner [DGHO])

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Jetzt weiß ich, was Sie meinen. – Danke.

(Frau Prof. Dr. Lüftner [DGHO]: Der Befall des Peritoneums ist damit gemeint!)

– Wollen Sie das noch sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor, helfen Sie uns.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Es gibt tatsächlich den primären Tumor des Peritoneums, im Gegensatz zur sekundären Ausbreitung der Karzinose, und diese primäre Tumorerkrankung des Peritoneums wird aus Pragmatismusgründen und auch biologisch gerechtfertigt dieser Gruppe des Ova-

rialkarzinoms zugeordnet. Da könnte man jetzt auch noch den Eileiter dazu nehmen; dann hätte man die Trias komplett.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Das heißt, nur um das festzuhalten: Sie sind auch der Auffassung, es müsste hier in der Fachinformation „primäres Peritonealkarzinom“ heißen?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ja, genau.

Herr Kuhn: Dann sind wir einer Meinung. – Jetzt habe ich noch eine Frage zum Studienprotokoll.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und wir haben alle etwas gelernt.

Herr Kuhn: Ja, ganz genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ein Punkt, den auch die FB Med adressiert: Sie haben in der Studie NOVA noch gleichzeitig zwei Substudien laufen lassen, die einerseits den food effects gedient haben und andererseits der Analyse der QTc-Zeit. Es ist mir jetzt aus dem Studienprotokoll nicht ganz klar geworden, inwieweit diese Patienten auch in die Analyse der Studie NOVA eingegangen sind, weil die Patienten im Zuge der Substudien entblindet worden sind. Meine Frage ist also: Waren die Patienten Teil der Studie NOVA und wurden da in die endgültige Analyse hineingenommen? Dann ist die Studie praktisch nicht doppelblind für alle Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny; die Pause hat nicht lange gedauert.

Herr Dr. Konieczny (Tesar): Die Patienten waren nicht Teil der NOVA-ITT-Auswertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Kuhn? – Dann habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch einmal eine kleine Frage an die DGHO, und zwar geht es um die Unterschiede zwischen den keimbahn-mutierten und nicht keimbahn-mutierten Patienten. Auffällig ist, obwohl die Overall-Survival-Daten noch sehr unreif sind, dass im Placebo-Arm der nicht keimbahn-mutierten Kohorte fast doppelt so viele Patienten verstorben sind wie in der mutierten Kohorte. Können Sie dazu vielleicht etwas sagen? Liegt das möglicherweise daran, dass die mutierten Patienten tendenziell jünger sind und möglicherweise die älteren deshalb früher versterben? Das fällt auf, der Unterschied ist so groß; ich weiß, es ist unreif, aber – –

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das kann ich zumindest grob beantworten. Das halte ich noch ein bisschen für Kaffeesatzleserei. Wenn man sich die Daten anguckt, jetzt auch Niraparib-/Olaparib-Studien, was progressionsfreies Überleben betrifft, erkennt man, dass die Daten jeweils im Kontrollarm erstaunlich gleich sind, was Progression angeht.

Zu den Überlebensdaten: Ja, ich glaube, alles kann man erklären, warum das so ist, zum einen, dass die eine Gruppe aggressiver verläuft, dass die jünger sind. Ich glaube, dass man das viel mehr in die Tiefe analysieren muss, was die molekularen Änderungen angeht, bevor man so etwas schlussfol-

gern darf. Zum jetzigen Zeitpunkt sind das alles explorative retrospektive Analysen, nicht prädiktiv im Einsatz dieser Präparate.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht sollte ich auch noch Folgendes sagen, weil vorhin ein bisschen bedauert wurde, dass die personalisierte Medizin verschwindet: Ich bin ja nicht gegen die personalisierte Medizin. Aber wenn sich herausstellt, dass der Marker nicht mehr passt, dann ist das eben so; dann muss man das akzeptieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Die Eingangsfrage hatte Frau Professor Lüftner eben auch beantwortet, darüber hatten wir ja länger diskutiert. Es ging um Nebenwirkungsprofile, und Sie haben klar gesagt: Wir haben hier die Möglichkeit der Dosisanpassung, und wir haben die Möglichkeit, eben die relevanten und sehr toxischen Nebenwirkungen der Chemo da ein Stück weit abklingen zu lassen, ersetzen das durch andere Nebenwirkungen, die aber bei Weitem nicht diesen Grad haben, und geben damit eine Regenerationsphase. Das war die dritte Frage, die ich am Anfang gestellt habe. Wir haben jetzt mehrfach schon gehört, sodass Sie hierin durchaus ein Aliud und eine sinnvolle Unterbrechung sehen. – Okay.

Dann schaue ich noch einmal in die Runde. – Weitere Fragen? – Keine mehr. – Wer möchte aus Ihrer Sicht kurz zusammenfassen, wenn das gewünscht ist? – Herr Ameismeier wieder. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Ameismeier (Tesar): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Dann darf ich unsere Sicht aufgrund der hier geführten Diskussion noch einmal zusammenfassen. Bei der NOVA-Studie handelt es sich um eine randomisierte kontrollierte verblindete Phase-III-Studie in einer Indikation, die zu den seltenen Erkrankungen zählt. Die mit Niraparib durchgeführte Erhaltungstherapie zeigt eine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens in beiden Patientinnenkollektiven, bei den Wildtyp-Patientinnen von 5,5 auf 21 Monate und bei den mutierten Patientinnen von 3,9 auf 9,3 Monate.

Die finale Analyse zum Gesamtüberleben werden wir voraussichtlich, wie diskutiert, Mitte 2020 vornehmen; es ändert sich also nichts daran, dass wir sie vornehmen werden. Zurzeit zeigt sich eher eine numerische Überlegenheit im Hinblick auf Overall Survival, was die erste Interimsanalyse ergeben hat. Aus diesen Gründen sehen wir aufgrund der Beibehaltung der Lebensqualität, was wir zum Teil jetzt hier intensiv diskutiert haben, einen beträchtlichen Zusatznutzen für Niraparib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, dass Sie uns jetzt – das waren doch gut 1 Stunde 15 Minuten – hier Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das in unsere Entscheidung einzubeziehen und abzuwägen haben. – Danke, dass Sie da waren. Die Anhörung ist damit beendet.

Schluss der Anhörung: 12:35 Uhr