

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Olaparib (Lynparza)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Oktober 2018
von 11:00 Uhr bis 12:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Bergner
Frau Dr. Büchner
Herr Ikenberg
Herr Dr. Mühlenhoff

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

Herr Kirchmann
Frau Dr. Pieper

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **MSD SHARP & DOHME GmbH:**

Frau Oehler
Frau Dr. Steck

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

Herr Borchardt-Wagner
Herr Dr. Kirscher

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, während Sie sich sortieren, mache ich wie immer den üblichen Vorspruch: Herzlich willkommen zum mündlichen Anhörungstermin im schriftlichen Stellungnahmeverfahren Olaparib, kein unbekannter Wirkstoff. Wir haben es hier mit einer Synchronisation von zwei Verfahren zu tun, zum einen einem neuen Anwendungsgebiet, zum anderen dem alten Anwendungsgebiet, wofür der Orphan-Status aufgehoben ist; deshalb ist es eben auch hier im originären, im regulären Bewertungsverfahren. Basis der heutigen Anhörung ist der IQWiG-Dossierbewertungsbericht vom 13. September 2018. Zu diesem Bericht haben zum einen AstraZeneca als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer, dann die DGHO, MSD SHARP & DOHME, Tesaro Bio, der Verband forschender Arzneimittelhersteller und Clovis Oncology Germany GmbH Stellung genommen.

Ich muss, wie üblich, zunächst die Anwesenheit feststellen. Für AstraZeneca sind Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Bergner, Herr Dr. Mühlenhoff und Herr Ikenberg da. Herr Professor Dr. Wörmann für die DGHO ist auch da, für Clovis Frau Dr. Pieper. Herr Kirchmann hat sich verspätet oder kommt später. Für MSD sind Frau Oehler und Frau Dr. Steck anwesend, für Tesaro sind es Herr Borchardt-Wagner und Herr Dr. Kirscher und schließlich die Herren Doctores Rasch und Werner für den vfa. Damit haben wir die Anwesenheit festgestellt.

Der pharmazeutische Unternehmer erhält natürlich die Möglichkeit einzuführen. Wir sollten uns intensiver über zwei Fragestellungen unterhalten, die auch in der Dossierbewertung des IQWiG eine zentrale Rolle spielen. Das ist zum einen sowohl für den pharmazeutischen Unternehmer wie auch für Herrn Professor Wörmann die Frage, ob eine Extrapolation der Ergebnisse für die Teilpopulation der Patientinnen mit serösem Ovarialkarzinom auf die nicht-seröse Histologie auf Basis der vorgelegten Studien möglich ist, ganz klar. Dann ist ganz wichtig das Sicherheitsprofil des Wirkstoffs Olaparib, auch mit Hinblick auf die IQWiG-Bewertung, die hier einen höheren Schaden für schwere UEs festgestellt hat. Dazu hat die DGHO auch in ihrer schriftlichen Stellungnahme Stellung genommen. Das sind, glaube ich, ein zwei Dinge, über die auf alle Fälle gesprochen werden sollte. – Wer fängt für AstraZeneca an? - Frau Büchner. Ich weise wie üblich darauf hin: Wir führen Wortprotokoll. Deshalb bitte das Mikrofon benutzen, den Namen nennen etc. pp. – Sie haben das Wort, Frau Dr. Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die einleitenden Worte und für die Möglichkeit, hier noch einmal zu der IQWiG-Bewertung zu Olaparib Stellung nehmen zu dürfen. Wir sind heute hier mit Herrn Dr. Bergner und Herrn Dr. Mühlenhoff aus der Medizin und Herrn Ikenberg aus dem Bereich Marktzugang. Ich selbst arbeite im Bereich Marktzugang und Erstattung.

In meinen einleitenden Worten werde ich sicherlich auch die Punkte aufgreifen, die Sie gerade genannt haben, Herr Professor Hecken. Aber gerne können wir das natürlich im Weiteren auch noch eingehender bei den Fragen diskutieren. Die Punkte, die ich aufgreife, werden Folgende sein: Ich möchte noch einmal die Indikation von Olaparib kurz ins Gedächtnis rufen. Ich möchte auch noch einmal auf die Ausgangslage für diese Nutzenbewertung eingehen und dann zu den klinischen Daten von Olaparib kommen.

Olaparib ist in der Indikation bei platin sensitivem Rezidiv eines high-grade epithelialen Ovarialkarzinoms zugelassen. Die Patientinnen, über die wir hier sprechen, werden leider regelhaft, also in Dreiviertel der Fälle, erst in einem fortgeschritten Stadium diagnostiziert. Das heißt, es hat bereits eine Infiltration des Bauchfells, des Darms oder anderer Organe stattgefunden. Die Frauen leiden zu diesem

Zeitpunkt bereits an Flüssigkeit im Bauchraum, häufig schmerzdem Abdominalbereich, Übelkeit und Erbrechen. Das sind tatsächlich die Symptome dieser Diagnose und noch nicht die Nebenwirkungen der Therapie.

Nachfolgend auf diese Diagnose kommt es regelhaft zu einer Opposition. Das heißt, der gesamte Bauchraum wird geöffnet, regelhaft werden die Eierstöcke, Eileiter und Gebärmutter entfernt, und je nach Diagnosestellung werden eben auch noch andere Organe, beispielsweise Teile des Darms, mit entnommen. Im Anschluss an diese OP folgt eine Chemotherapie. Regelhaft bekommen die Patientinnen eine platinhaltige Chemo-Dublette. Diese Chemotherapie hat regelhaft schwerwiegende Nebenwirkungen, bestimmte Formen von Toxizitäten, Durchfall, Übelkeit und Erbrechen, orale Mukositis, Fatigue und/oder Haarausfall.

Innerhalb von drei Jahren kommt es bei 70 % dieser Patientinnen zu einem Rezidiv, und ab dieser Situation gilt die Patientin als unheilbar. Sie bekommt dann normalerweise eine Chemotherapie für vier bis sechs Zyklen, also ungefähr ein halbes Jahr, und danach beginnt die Zeit des Abwartens bis zu einem erneuten Rezidiv. Nach Abschluss der Chemotherapie liegt bestenfalls eine stabile Situation mit einer guten Lebensqualität vor. An dieser Stelle gilt es eben, diesen Zustand bestenfalls für möglichst lange zu erhalten; das ist genau die Phase des Abwartens, während derer Olaparib als Erhaltungstherapie indiziert ist.

Was können die Therapieziele einer Erhaltungstherapie sein? Hier geht es darum, eine Verlängerung der Krankheitskontrolle zu erzielen und damit ein Hinauszögern des Rezidivs und idealerweise natürlich eine Verlängerung des Gesamtüberlebens. Das Hinauszögern des Rezidivs ist mit einer Verlängerung der symptomfreien Zeit ohne Chemotherapie assoziiert, bestenfalls bei gleichbleibender Lebensqualität.

Olaparib ist in diesem Kontext der erste zugelassene Wirkstoff der Klasse der PARP-Inhibitoren. Olaparib ist seit knapp dreieinhalb Jahren verfügbar und mittlerweile fester Bestandteil in der Versorgung und entsprechend in den Leitlinien berücksichtigt. Olaparib hat sich in dieser Zeit der Anwendung auch hinsichtlich seines Wirksamkeits- und Sicherheitsprofils bewährt. In der Zulassungshistorie, auch von Ihnen angesprochen, Herr Professor Hecken, hatte Olaparib in der Erstindikation eine Zulassung für BRCA-mutierte Patientinnen, durch die es in diesem Kontext eine Nutzenbewertung als Orphan Drug erlangte. Im Mai 2018 kam dann die Zulassungsänderung für alle Patientinnen unabhängig vom Mutationsstatus. Gleichzeitig entfiel mit dieser Änderung der Indikation auch der Orphan-Drug-Status. Die zwei Verfahren, die Sie hier ansprechen, lassen sich in zwei Fragestellungen ableiten: Das eine ist die Bewertung des neuen Anwendungsgebietes unabhängig vom Mutationsstatus, und das andere ist der Verlust des Orphan-Drug-Status.

Dieses Orphan-Drug-Anwendungsgebiet, also das BRCA-Anwendungsgebiet, geht zu 100 % in der Gesamtpopulation auf, unabhängig vom Mutationsstatus, sodass wir es als geboten und sinnvoll ansehen, hier diese eine Nutzenbewertung entsprechend durchzuführen, wie wir auch das Dossier eingereicht haben und wie es auch das IQWiG bewertet hat. Zugrunde liegen zwei zulassungsrelevante Studien. Das ist einmal die Studie 19 und zum zweiten die SOLO2. Das sind randomisierte, kontrollierte Studien mit hoher Aussagesicherheit. Es liegt damit eine direkte vergleichende Evidenz gegenüber der zVT vor. Die zVT ist abwartendes Beobachten. Wir haben im Dossier die Behandlungseffekte der beiden Studien bewertet. Für das Gesamtüberleben haben wir noch eine gepoolte Analyse, basierend auf den individuellen Patientendaten, herangezogen, da dies auch Teil des EMA-Zulassungspaketes war. Das IQWiG hat wiederum zusätzlich eine Metaanalyse durchgeführt, und man kann übereinstimmend sagen, dass alle unterschiedlichen Herangehensweisen zu dem Ergebnis kommen, dass ein Zusatznutzen für Olaparib unabhängig vom Mutationsstatus vorliegt. Es erscheint

uns in diesem Verfahrenskontext sinnvoll, dies entsprechend in der Beschlussfassung zu berücksichtigen und diese zwei Verfahren vor allem in der abschließenden Beschlussfassung auch praxistauglich zusammenzuführen, um hier Unklarheiten oder Redundanzen im Versorgungsalltag zu vermeiden.

Wenn wir uns die Studiendaten angucken, dann zeigt Olaparib klar eine statistisch signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens. Olaparib ist damit der einzige PARP-Inhibitor, der einen solchen Vorteil belegen kann. Das Risiko zu versterben, liegt in der Gesamtpopulation 26 % niedriger in dem Olaparibarm als in dem Vergleichsarm. Damit liegt in dieser gepoolten Analyse ein Hazard Ratio von 0,74 vor; die obere Grenze des Konfidenzintervalls liegt bei 0,94. Das beschreibt einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Vielleicht noch einmal nur ergänzend: Es gibt ja eben auch diese Langzeitdaten aus der Studie 19. Da sehen wir, dass zum finalen OS-Datenschnitt von 15 Patientinnen ohne Progress Olaparib für mehr als sechs Jahre erhalten haben und lediglich eine Patientin aus der Placebogruppe. Wenn wir uns noch einmal die weiteren Wirksamkeitsendpunkte anschauen, so zeigt Olaparib auch im progressionsfreien Überleben einen signifikanten Vorteil, aber gerade im Hinblick auf das gute Nebenwirkungsprofil von Olaparib ist das ein wichtiger Aspekt. Olaparib zeigt auch einen signifikanten Vorteil bei der Zeit bis zur nächsten Folgetherapie. Das ist ja auch ein Endpunkt, den die EMA als zunehmend bewertungsrelevant eingestuft hat, sodass seit einigen Jahren dieser Endpunkt regelhaft präspezifiziert in den Studien ebenfalls berücksichtigt wird.

In der ersten Bewertung von Olaparib hatte auch der G-BA TFST als patientenrelevant eingestuft, da, wie er damals formuliert hat, der Beginn einer Folgetherapie für Patientinnen von hoher körperlicher und psychosozialer Relevanz ist. Olaparib zeigt hier im Median einen Vorteil von bis zu 20,8 Monaten. Das heißt, im Median dauert es im Olaparib-Arm 20,8 Monate länger, bis die Patientin auf die nächste Folgetherapie eingestellt wird. Unter Berücksichtigung der Nebenwirkungen, die diese Chemotherapie regelhaft mit sich bringt, ist das ein ganz großer patientenrelevanter Vorteil, den Olaparib hier zeigen kann.

Wenn wir auf die unerwünschten Ereignisse gucken, ist es meines Erachtens wichtig, dass wir alle im Hinterkopf behalten, dass wir hier einen klinischen Vergleich gegenüber beobachtendem Abwarten haben, also gegenüber keiner aktiven Therapie. Man kann hier umso mehr unterstreichen, dass wir keine Unterschiede bei schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und dem Abbruch aufgrund unerwünschter Ereignisse sehen. Es zeigt sich, was Sie auch angesprochen haben, Herr Professor Hecken, ein Nachteil in den Ereignissen mit CTCAE-Grad ≥ 3 , was maßgeblich durch das häufigere Auftreten von Anämien getrieben wird. Diese Anämien waren aber in den meisten Fällen gut behandelbar und führten – das ist, glaube ich, ganz wichtig – in der Regel nicht zum Abbruch der Therapie.

Man muss hier auch noch ergänzend anführen, dass wir hier noch einmal zusätzlich die Ergebnisse zu Lebensqualität und Gesundheitszustand berücksichtigen müssen. Wir haben ja hier mit dem EQ-5D-VAS und dem FACT-O zwei international anerkannte, validierte und etablierte Fragebögen; der FACT-O wurde ja sogar explizit für das Ovarialkarzinom entwickelt. Hier sehen wir sehr deutlich, dass die Lebensqualität unter Olaparib nicht abnimmt, und das auch noch einmal in dem Kontext, dass wir es hier mit einem Placebovergleich zu tun haben. Das heißt also, auch diese Nebenwirkungen, diese Nachteile, die wir dort sehen, führen nicht dazu, dass die Patientinnen die Lebensqualität im Vergleich zum beobachtenden Abwarten als schlechter einstufen.

Ein letzter Punkt zu den serösen und nicht-serösen Histologien: Vielleicht sei einmal kurz vorab gesagt, dass der Anteil der nicht-serösen Histologien gerade einmal 2 % beträgt, wir hier also von einer sehr, sehr kleinen Gruppe sprechen. Wir haben hierzu einen Interaktionstest durchgeführt. Diese Pa-

tientinnen waren, wenngleich es sehr wenige Patientinnen sind, auch in der SOLO2-Studie. Wir haben hierzu einen Interaktionstest durchgeführt, und wir sehen hier keinen Beleg für eine Effektmodifikation. Deshalb sehen wir hier eine getrennte Betrachtung als nicht angezeigt an.

Zusammenfassend lässt sich aus unserer Sicht sehr klar feststellen, dass wir mit Olaparib ein gutes Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil haben. Das bestätigt sich auch durch die gleichbleibend gute Lebensqualität der Patientinnen. In den angesprochenen Endpunkten der Efficacy sehen wir eine nachhaltige und bisher nicht erreichte Verbesserung der Morbidität – hier möchte ich noch einmal den Endpunkt TFST unterstreichen – sowie eine Verlängerung der Lebensdauer. – Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort an Sie zurückgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, für diese Einführung. – Ich würde die erste Frage an Herrn Wörmann richten. Die drei Punkte sind ja jetzt auch deutlich geworden.

Erster Punkt, TFST. Herr Wörmann, die DGHO schreibt in ihrer Stellungnahme, dass dieser Endpunkt von Ihnen im Gegensatz zur IQWiG-Bewertung als hochrelevant im konkreten Indikationsgebiet angesehen wird, da aufgrund der Platin-Sensitivität des Tumors erneut ein wirksames, aber nebenwirkungsreiches Platinderivat eingesetzt wird, wenn dann die Folgetherapie mit all den Punkten eingeleitet wird, die Frau Büchner angesprochen hat. Wir hatten das ja auch in der ersten Bewertung ähnlich gesehen. Dazu hätte ich gerne noch einmal Ihre Einschätzung.

Zweitens geht es um die Frage, die ich eingangs schon gestellt habe: Sehen Sie Effektmodifikationen zwischen den seriösen und nicht-seriösen?

Drittens zum Sicherheitsprofil: Sie sagen ja in Ihrer Stellungnahme, dass sich die schweren UEs aus Ihrer Sicht als labortechnische Parameter darstellen, die weniger klinisch symptomatisch sind, und verweisen eben auch auf die hohe UE-Rate im Placeboarm, der eigentlich zum Ausdruck bringt, dass die vorangegangenen Therapien äußerst belastend sind und die Frauen, jetzt egal, ob sie einen aktiven Komparator oder Placebo kriegen, eben unter den Vortherapien leiden. – Das sind, glaube ich, die drei spannenden Fragen. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Als Allererstes muss ich mich jetzt unbeliebt machen und muss Sie leider korrigieren. Es geht um seröse und nicht um seriöse und um nicht-seriöse.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie sagten seriös statt serös. Man kann manchmal den Eindruck haben, dass Sie recht haben in diesem Punkt. Aber das passt hier nicht in die Anhörung.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Entschuldigung. – Im Kontext hat sich nicht viel geändert. Das, was sich gegenüber unserer ersten Stellungnahme am meisten geändert hat, ist der Umstand, dass die Studie 19 jetzt so lange nachbeobachtet worden ist, dass ein Überlebensvorteil erfassbar ist. Das ist meines Erachtens das Wichtigste an der Neubewertung. Das zeigt auch, dass wir, dass Sie bei dieser ganzen frühen Nutzenbewertung in vielen Punkten einen deutlich längeren Atem brauchen, als wir es vielleicht manchmal haben. Das passt für uns ganz gut. Wir haben uns bei der ersten Nutzenbewertung ein bisschen aus dem Fenster gehängt und gesagt, wenn ein so deutlicher progressionsfreier Überlebensvorteil herauskommt, dann besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass das auch ei-

nen Überlebensvorteil bringt, wenn man lange genug wartet. Das ist jetzt glücklicherweise in der Studie 19 gezeigt.

Insofern haben wir jetzt hier leider zwei etwas ungleiche Studien zu bewerten, Studie 19 und SOLO2. Der Unterschied ist nicht so sehr fachlich, sondern der Unterschied zuungunsten von SOLO2 ist, dass die Daten für eine Überlebenszeitbewertung nicht ausreichend reif sind. Das ist so. Jetzt ist die Metaanalyse glücklicherweise vielleicht für die Firma positiv ausgefallen. Aber es ändert nichts daran, dass eine Ungleichgewichtigkeit da ist, weil die Überlebenszeiten und die Nachbeobachtungszeiten zwischen den beiden Studien so sehr unterschiedlich sind.

Jetzt zu Ihren konkreten Fragen. Frage nicht-seröses Karzinom: Das sind eben etwa 2 %, wo das so ist. Ganz aktuell wurde jetzt am Wochenende im *New England Journal* die Studie für die Erstlinienerhaltungstherapie mit Olaparib publiziert. Auch dort sind diese Karzinome jetzt mit aufgenommen worden, und da haben sie genau 1,5 % der Tumore ausgemacht. Das heißt, es bleibt dabei: Die Anzahl der Patientinnen mit nicht-serösem Karzinom ist ausgesprochen gering. Auch wenn man dazu aktuell die neueren Studien heranzieht, dann ist es – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, ich muss Sie korrigieren: Seröse!

(Heiterkeit)

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Habe ich jetzt „seriös“ gesagt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Seriös, ja.

(Heiterkeit)

Immer dann, wenn Herr Wörmann seriös sagt, meinen wir serös. – Okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber nur in dieser Anhörung.

(Heiterkeit)

Der wichtige Punkt ist: In der jetzigen, eben aktuellen Studie, in deren Rahmen man, wissend um den potenziellen Nutzen von Olaparib, noch einmal geschaut hat, weisen die Studienpatientinnen, die aufgenommen worden sind, eben auch wieder dominierend seröse Histologie auf, hingegen nicht-serös eben etwa nur 2 Prozent. Ich wollte es noch einmal bestätigt haben, dass es so ist. Jetzt haben wir natürlich das Problem: Ziehen wir jetzt einen Analogieschluss oder nicht? Wir sind zurzeit der Meinung, dass man ihn ziehen darf, weil die Daten dafür ausreichend sind. Ich kann mich aber genauso gut in jedem der Punkte hier angreifbar machen: Es ist keine randomisierte Studie für diese Entität. Der Endpunkt war nicht gepowert, um diese Studie wirklich durchzuführen. Insofern sind die Daten für die nicht-serösen deutlich schwächer als für die serösen. Das muss ich leider so sagen.

Der zweite große Punkt, den sie machten, bestand darin, in diesem Falle hier zu sagen, dass das progressionsfreie Überleben deswegen zu werten ist, weil wir nicht alleine über einen Laborparameter reden, also zum Beispiel der Anstieg eines Tumormarkers oder bildgebend erneut Aszites, sondern weil die nächste Therapie für die Patientinnen sehr belastend ist. Da hatten wir uns beim ersten Mal, wie Sie schon zitiert haben, auch aus dem Fenster gehängt und gesagt, es ist belastend, weil es eben platinsensitive Rezidive waren. Sie bekommen dann noch einmal Platin, weil sie ja platinsensitiv waren.

Bei der jetzigen Post-Progressions-Analyse ist erfreulicherweise herausgekommen, dass das so ist: Viele von den Frauen haben erneut Platin genommen, genauso wie es die Leitlinien sagen. Insofern war das keine Theorie, sondern es ist genauso gelaufen und jetzt eben auch im Dossier dokumen-

tiert, dass das so ist. Deswegen halten wir es weiterhin für einen validen Endpunkt. Es bleibt leider so: Platin ist eine der unfreundlichsten Therapien, die wir haben. Wir haben das beim Lungenkarzinom intensiv diskutiert. Es wird nicht besser für die Frauen. Das heißt, unsere Argumente von damals, etwas plakativ, lauten: Wir reden nicht über PFS, sondern PFS plus. Irgendwas wirklich Relevantes für die Frauen, was zusätzlich belastend ist, ist in diesem Fall, glaube ich, durch die anschließende Platin-Therapie weiterhin gegeben.

Der dritte Punkt betrifft die Nebenwirkungen. Das ist eine Lernkurve gewesen. Am Anfang haben wir auch diskutiert, ich glaube, auch mit Frau Grell: Was machen wir jetzt mit den Zytopenien, wenn das so ist? Sollten wir jetzt zum Beispiel G-CSF geben? Ich meine, das ist damals zu der Frage diskutiert worden. Wir haben damals gesagt: Wir halten uns da zurück, weil es sich um Laborwerte und keine klinisch relevanten Neutropenien handelt. Auch febrile Neutropenien sind nicht so häufig. Das hat sich bisher so bestätigt. In der Praxis sieht es jetzt so aus: Offensichtlich ist, dass die Frauen Olaprib häufig kriegen; es wird eingesetzt. Sollte wirklich eine klinisch relevante Neutropenie herauskommen, wird in der Regel diese Erhaltungstherapie nicht fortgesetzt. So scheint es in der Praxis zu sein.

Ich sage das jetzt so, weil ich hier heute alleine als medizinischer Onkologe sitze, weil die meisten Onkologen auf dem ESMO-Kongress in München sind. Das sind über 20.000 an diesem Wochenende. Der Kongress geht bis morgen, und das überlappt sich leider mit den onkologischen Anhörungen hier. Deswegen vertrete ich jetzt heute, sogar schriftlich bestätigt, ausnahmsweise sogar die gynäkologischen Onkologen, die sich unserer Stellungnahme aber voll anschließen. Insofern kann ich das hier jetzt einmal so behaupten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Professor Wörmann. – Ich habe jetzt Wortmeldungen von Frau Müller, Frau Teupen und Herrn Marx. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank für die Ausführungen. Das war schon sehr hilfreich. Ich habe da an einer Stelle noch eine Nachfrage und auch noch eine weitere Frage an Sie. Bei der Nachfrage geht es – Sie haben es ja kurz gesagt – um die nicht-serösen Tumoren; jetzt muss ich aufpassen. Ich möchte es nur noch einmal bestätigt haben. Sie haben jetzt gesagt, es sind tatsächlich nur ungefähr 2 % bei diesem High-Risk-Kollektiv. Darum geht es ja. Man findet ja auch andere, höhere Zahlen; aber das sind dann eben nicht bloß die Hochrisiko-Kollektive. – Gut; bloß, um das noch einmal zu unterscheiden. Jetzt ist meine Frage: Wie sieht das aus? Unterscheiden sich diese nicht-serösen histologischen Entitäten bezüglich Klinik, bezüglich Prognose? Ich frage danach noch einmal genauer, um das besser beurteilen zu können. Ist es ein prädiktiver Parameter für das Therapieansprechen? Das bezieht sich natürlich sowohl auf Olaparib, wobei wir es gerne wissen würden, als auch natürlich auf die platinbasierten Therapien. Das ist die erste Frage. Die zweite stelle ich vielleicht danach.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da muss ich zum Teil leider passen. Ich bin nicht der Oberspezialist dafür. In den Leitlinien, auch in den aktuellen, sind sie so aufgenommen wie die serösen Hochrisikopatientinnen. Aber ob sich jetzt in einer detaillierten Analyse die Prognose völlig anders verhält, das kann ich Ihnen leider nicht beantworten. Ich könnte das nachtragen lassen, wenn das für Ihre Entscheidung wichtig ist.

Frau Dr. Müller: Ja, ich meine, in den Leitlinien, okay. Da ist die Hauptkennzahl High Risk. Die Frage ist einfach: Kann man annehmen, dass sie eventuell völlig anders reagieren würden? Wir haben ja in der Studie eine sehr kleine Fallzahl. Das IQWiG hat ja mit der kleinen Fallzahl eben diese Subgruppenbildung begründet. Die PARP-Inhibitoren greifen bei den Doppelstrangbrüchen ein, wenn ich das richtig verstanden habe, die auch mit der Platintherapie zusammenhängen. Meine Frage ist: Könnte man da irgendetwas anderes erwarten, oder würde man da eher etwas Ähnliches erwarten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die inoffiziellen einzelnen Rückmeldungen des Bereichs, den sie damit behandeln, besagen, dass sie keine deutlichen Unterschiede sehen. Das ist aber nicht mit deutschen Daten und Registerdaten untermauert.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Dann habe ich noch eine Frage; sie ist vielleicht etwas schwierig zu beantworten: Wie ist Ihre fachliche Einschätzung bezüglich einer Therapie mit Olaparib bei den Wildtyppatienten? Das IQWiG hat sie ja gemeinsam ausgewertet und klar gesagt, sie sähen hier eigentlich keinen Hinweis auf eine relevante Effektmodifikation. Wie ist Ihre klinische Einschätzung hierzu – Sie haben ja selber darauf hingewiesen, dass der OS-Vorteil, der sich bisher nur in der Studie 19 gezeigt hat, im Wesentlichen durch die BRCA-mutierten Tumoren getriggert war –, auch im Hinblick auf die Safety-Nachteile, die zwar als moderat bewertet werden, aber gegenüber Watch-and-Wait-Therapie da sind?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Moment reihen sich für mich Olaparib und die PARP-Inhibitoren in die Gruppe derjenigen Substanzen ein, bei der sich eine initial korrekte Hypothese in der Klinik bezüglich der Biomarker nicht bestätigt hat. Da haben wir einmal mit JAK-2-Inhibitoren bei der primären Myelofibrose angefangen. Dabei hat sich herausgestellt, die Wirksamkeit ist unabhängig, obwohl wir einen JAK-Inhibitor einsetzen. Dann haben wir spätere weitere gehabt, und jetzt merken wir ja auch an der Zulassung von Niraparib, dass der Wirkmechanismus unabhängig zu sein scheint. Wir haben ja zwischenzeitlich auch mal gedacht, dass CDK4/6 Expression relevant wäre, also Cyclin Expression für die Gruppe so ähnlich wie Palbociclib. Auch das hat sich dann ja nicht bestätigt.

Wir müssen also im Moment wohl davon ausgehen, dass das kein scharf diskriminierender Marker zwischen denen ist, die ansprechen, und denen, die nicht ansprechen können. Die Grundidee ist möglicherweise, was Sie schon angesprochen haben, dass die komplexe Funktion der Doppelstrangbruch-Inhibition nicht alleine durch PARP beeinflusst wird. Es ist mit hoher Wahrscheinlichkeit ja auch so, weil es viele andere Mechanismen gibt, und dann ist es auch plausibel, warum jemand, der nicht über diesen Mechanismus krank wird, trotzdem auf einen PARP-Inhibitor ansprechen kann. Das entspricht auch der Zulassung von Niraparib, die Sie hier schon diskutiert haben, was eben genauso zeigte, dass offensichtlich auch „Wildtyppatientinnen“ über einen anderen Mechanismus verfügen müssen, der aber inhibierbar ist, und der ist unabhängig von der BRCA1-Mutation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. Das reicht? – Okay. Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Teupen, dann Herr Marx, Herr Kaiser und danach Herr Jantschak.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage an den Unternehmer zur Lebensqualität. Sie haben den FACT-O erwähnt. Es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Wenn man das mediane Überleben von 20,2 Monaten und auch die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie sieht, würde man vermuten, dass sich hier Unterschiede zeigen könnten. Vielleicht können Sie noch einmal genau begründen, warum Sie sagen, dass es eben keine Unterschiede gibt, dass sie gleich seien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ikenberg.

Herr Ikenberg (AstraZeneca): Zunächst einmal haben Sie richtig gesagt, dass die Lebensqualität mittels des FACT-O, also eines Fragebogens, der sowohl allgemeine als auch Ovarialkarzinom-spezifische Aspekte abdeckt, erhoben wurde. Darüber hinaus haben wir ja noch den Gesundheitszustand mit dem EQ-5D-VAS erhoben. Jetzt ist es so, dass sich in beiden Auswertungen und hinsichtlich verschiedener Auswertungen mit Auswertungsmethoden, die sowohl im Dossier als auch noch einmal in

der IQWiG-Bewertung dargelegt sind, zeigt, dass die Lebensqualität zwischen Olaparib und dem beobachtenden Abwarten ausgeglichen ist, und das ist durchaus auch das, was man in der Erhaltungstherapie erwarten würde. Damit ist das Therapieziel erreicht.

Zu dem von Ihnen angesprochenen Unterschied, den Sie vielleicht sehen würden. Das ist sicherlich auch dadurch bedingt, dass insbesondere in der Studie 19 die Erhebung der Lebensqualität nur bis zum Progress erfolgt ist und nicht darüber hinaus. Insofern kann man über den Progress hinausgehende Unterschiede in der Lebensqualität diesbezüglich nicht bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann haben wir Herrn Marx, Herrn Kaiser und Herr Jantschak.

Herr Dr. Marx: Ich habe ebenfalls eine Frage zum BRCA-Status. Inwiefern kann man, da ja gerade darüber referiert wurde, dass die Wirksamkeit nicht von einer BRCA-Mutation abhängig ist, denn erklären, dass es in der Subgruppe der BRCA-Wildtyppatienten einen Überlebensnachteil von 24,5 Monaten vs. 26,6 Monaten gibt? Wie erklären Sie sich das?

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

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): In diesem Falle sollten wir uns nicht nur die Mediane anschauen, sondern die Hazard Ratios. Die Hazard Ratios liegen hier eindeutig zwischen 0,3 und 0,8. Außerdem sollten wir uns noch einmal die absoluten Raten angucken und nicht nur den Median, der im Prinzip von allen Patienten getrieben wird. Die absoluten Raten derer, die verstorben sind, unterscheiden sich in allen Gruppen, sowohl in den Wildtypenpatienten als auch in der Gesamtpopulation als auch in den mutierten Patienten, um 15 %. Das heißt, am Ende des Tages oder nach sechs Jahren Beobachtungszeit in der Studie 19 haben doppelt so viele Patienten sowohl bei den Wildtyppatienten als auch bei den BRCA-mutierten Patienten als auch in der Gesamtpopulation überlebt. Wir reden hier über 28 % vs. 14 % Überleben nach sechs Jahren, unabhängig vom Status.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Marx, reicht das? – Nachfrage, Herr Marx.

Herr Dr. Marx: Eine Rückfrage dazu: Sie haben jetzt da in dem Dossier die Auswertungen nur nach gBRCA-Status vorgelegt, während wir im EPAR die totalen, zusammengefassten Daten haben. Besteht die Möglichkeit, die Daten noch weiter nachzureichen, so wie sie im EPAR vorgelegen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Welche Daten würden Sie sich da noch wünschen?

Herr Dr. Marx: Genau die Analyse der Überlebenszeiten, stratifiziert nach BRCA-Wildtyp vs. BRCA-mutiert.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Wir können das gerne prüfen und dann gegebenenfalls nachreichen, natürlich.

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

Herr Dr. Kaiser: Ich habe zwei, drei Punkte. – Der erste Punkt: Frau Büchner, Sie haben bei Ihrer Einleitung ein paar richtige Dinge gesagt, aber durch Weglassen die Sachen auch nicht ganz richtig dargestellt. Das hat auch ein bisschen mit Ihrer Stellungnahme zu tun.

Sie haben zum Beispiel gesagt, das neue Anwendungsgebiet habe sich dahingehend geändert, dass es jetzt unabhängig vom Mutationsstatus sei. Das ist richtig, aber das ist nicht das einzige; denn zusätzlich sind jetzt eben auch Patientinnen mit nicht-seröser Histologie aufgenommen worden. Das hat mit der Änderung des Mutationsstatus nichts zu tun, sondern hier ist eine tatsächlich andere Patientengruppe hereingenommen worden. Es ist ja die Frage, ob für diese Patientinnen jetzt tatsächlich Daten vorliegen, ob es einen Glauben gibt, dass man es übertragen kann, oder ob Sie konkrete Daten haben.

Sie haben erwähnt, Sie hätten Interaktionstests durchgeführt. Sie schreiben es in Ihrer Stellungnahme, sie finden sich in Modul 5. Also, eine richtige Aufbereitung der ganzen Sachen, dieser Daten, haben Sie ja nicht gemacht. Unabhängig davon, ob Sie das in Modul 4 gemacht haben oder nicht, haben ja so wenige Patientinnen in dieser Studie – auch ja nur in einer Studie –, dass Interaktionstests, die negativ sind, eine Interaktion nicht ausschließen können; das ist ja methodisch klar. Angesichts dieser wenigen Patientinnen werden Sie mit einem negativen Interaktionstest keine relevante Interaktion ausschließen können. Es bleibt also erst einmal dabei, dass man eine ungenaue, unklare Datenlage hat, und nichts anderes beschreiben wir. Was man jetzt daraus macht, ist die nächste Frage; aber nichts anderes beschreiben wir.

Der zweite Punkt, den Sie teilweise falsch, aber auch durch Weglassen, dargestellt haben, ist der Umgang des G-BA mit dem Endpunkt zur Folgetherapie. Was Sie zitiert haben, ist die Nutzenbewertung des G-BA, die zur Stellungnahme gegeben worden ist. Der G-BA hat sich nach Beschäftigung in dem Verfahren dann eindeutig dahingehend geäußert, dass dieser Endpunkt zur Ableitung des Zusatznutzens im ersten Verfahren gerade nicht herangezogen wird, aus verschiedenen Gründen. Diese verschiedenen Gründe haben Sie in dem Dossier nicht adressiert, und Sie haben sie jetzt auch in den Stellungnahmen nicht adressiert. Die Antworten auf folgende Fragen fehlen: Nach welchen Kriterien wurden die Folgetherapien ausgewählt? Ist das verlässlich? Was ist da geplant worden? Wie ist das aufbereitet worden? Insofern geht die Einleitung, die Sie gemacht haben, aus meiner Sicht so ein bisschen an den Problemen vorbei, die in dieser Bewertung bestehen und von der wir eigentlich auch gedacht haben, die hätten Sie in den Stellungnahmen, weil die Punkte in unserer Dossierbewertung ja aufgeworfen sind, eventuell adressiert, zum Beispiel das Fehlen einer entsprechenden Analyse zu Patientinnen mit nicht-seröser Histologie.

Zum Thema Lebensqualität, wobei es eigentlich auch um den Endpunkt der Folgetherapien geht: Ich meine, wir stehen hier nicht zum ersten Mal – ich vermute, leider auch nicht zum letzten Mal – vor der Situation, dass die Beobachtung für diese Endpunkte mit dem Progress endet. Das ist ein ganz großes Dilemma, weil es jetzt nämlich um Behauptungen geht, auch in Ihrer Stellungnahme. Die Behauptung, die Sie mit verschiedenen völlig ungeeigneten Publikationen zu begründen versuchen, lautet: Weil es eine frühere Progression gibt, ist die Lebensqualität schlechter. Noch während der Frist der Stellungnahme gibt es eine systematische Analyse, die PFS und Lebensqualität in Zusammenhang bringt und die zeigt, dass PFS gerade kein valides Surrogat für die Lebensqualität ist, und zwar noch während Ihrer Stellungnahmefrist. Das zu erwähnen wäre wichtig gewesen.

Es gibt noch eine ganz andere Analyse, und ich glaube, dass alle – Herr Wörmann, Sie haben das als DGHO auch mit einer Pressemitteilung beim kürzlich stattgefundenen Kongress begleitet. Es gibt eine Analyse, die unser Denken über die Erhebung der Lebensqualität nur bis zur Progression möglicherweise deutlich verändern wird, und zwar ist das eine Analyse, eine Studie, in der untersucht wurde, ob das bloße Erheben von patientenberichteten Endpunkten bereits einen positiven Effekt hat.

Diese Analyse zeigt das in einer Publikation von 2017 sogar für das Gesamtüberleben. Das ist erst einmal eine erste Publikation. Aber was bedeutet das denn? In einer Studie, in der Sie aufgrund einer

früheren Progression im Kontrollarm systematisch die Erhebung patientenberichteter Endpunkte in der Kontrolltherapie verkürzen, bringen Sie hier potenziell einen starken Bias zugunsten der neuen Therapie herein, weil Sie bei den Kontrollpatientinnen in der Kontrollgruppe die Lebensqualität nicht mehr erheben, was für sich genommen schon einen positiven Effekt macht, weil Sie diese Untersuchung der Erhebung der Lebensqualität nicht mehr durchführen. Ich glaube, dass das die Bewertung von Lebensqualitätsdaten nur bis zum Progress deutlich verändern muss; dessen muss man sich meines Erachtens bewusst sein. Wir werden das hier in dieser Studie nicht mehr aufheben können. Wir sehen, dass es hier keinen Lebensqualitätsunterschied gibt. Es gibt also keinen Vorteil; es gibt auch keinen Nachteil. Aber ich glaube, dass es für die Zukunft wirklich wichtig wäre, endlich, endlich – das wird mir schon seit fünf, sechs Jahren hier in der Nutzenbewertung gesagt – die Beobachtung über die Progression hinaus fortzuführen, und das gilt sowohl für die Lebensqualität als auch für die unerwünschten Ereignisse.

Ich habe jetzt eine konkrete Nachfrage, und zwar zu den unerwünschten Ereignissen. Ganz wesentlich sind ja die Anämien, die schweren Anämien, unter Olaparib auffällig. Ich finde es ein bisschen ungewöhnlich, dass Sie dann eine Analyse machen, bei der Sie sogenannte Laborparameter herausrechnen, allerdings solche, die nach CTCAE als schwer gekennzeichnet sind, und dann sagen: Dann ist es nicht mehr signifikant, dann ist ja alles nicht so schlimm. Das wird dem, glaube ich, nicht gerecht. Die Definition CTCAE Grad ≥ 3 für Anämien ist ja ein Hb-Wert von unter 8 g/dl mit Indikation für eine Transfusion – das halte ich, ehrlich gesagt, nicht für irrelevant –, und CTCAE Grad 4 ist ja Lebensbedrohlichkeit. Vielleicht können Sie noch einmal dazu Stellung nehmen, ob tatsächlich aus Ihrer Sicht CTCAE Grad 3, Anämie mit Indikation zur Transfusion, ein irrelevantes Ereignis für die Patientin ist, sodass es gerechtfertigt ist, das herauszurechnen.

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

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Bevor ich auf die Frage zur Anämie eingehe, noch einmal vielleicht ein, zwei Worte zum Thema Histologie und serös/nicht-serös, weil es dazu auch schon einige Fragen und Antworten gab. Wir müssen uns erst einmal anschauen, was serös/nicht-serös überhaupt bedeutet. Die nicht-serösen Ovarialkarzinome sind keine klare Gruppe, sondern sie setzen sich aus verschiedenen Entitäten zusammen. Da gibt es die muzinösen, die endometrioiden, die seromuzinösen und noch ein paar weitere.

Zudem müssen wir uns vergegenwärtigen: Wir reden hier über Patientinnen, die bereits Platin bekommen haben, das heißt, ein platinsensitives Rezidiv haben, und wir reden über high grade Ovarialkarzinome. Das heißt, das ist auch noch einmal nur eine Subpopulation der serösen bzw. der nicht-serösen. Das heißt, das ist ein ganz klar definiertes Patientenkollektiv. Tatsächlich ist es so, dass die Patientinnen, die nicht serös sind, nicht so häufig auf Platin ansprechen wie die serösen. Aber es gibt Patienten, die ansprechen, und nur über die reden wir: Das sind dann eben vermehrt die high grade nicht-serösen, und es sind häufig auch diejenigen, die auch wieder entsprechende molekulare Merkmale haben, zum Beispiel BRCA-Mutation oder auch Mutation in anderen Genen, die an der homologen Rekombination beteiligt sind.

Es gibt eine Studie, die gezeigt hat, dass die Rate solcher Mutationen bei den nicht-serösen in etwa so hoch ist wie bei den serösen Patienten. Das heißt, wenn wir uns eben genau diese Patienten angucken, dann hat man hier eine relativ vergleichbare Molekularpathologie. Außerdem hat man bei den Endometrioiden jüngst festgestellt, dass sie aus dem gleichen Ursprungsgewebe kommen, aus den Fimbrien der Tube, sodass auch dies suggeriert, dass hier eine ähnliche Biologie vorliegt.

Insgesamt sind es tatsächlich nur eben diese 5,8 % der Patientinnen in der SOLO19-Studie gewesen, es waren nur 17 Patientinnen. Wir haben aufgrund der Molekularpathologie, aufgrund des Ursprungs, aufgrund der Biologie keinen Anlass zu glauben, dass hier ein anderer Effekt vorliegen könnte. Dies hat der Test, selbst wenn er methodisch vielleicht nicht ganz hundertprozentig ist, ja eben auch gezeigt.

Dann zu den Anämien: Natürlich sind Anämien von Grad 3 oder sogar Grad 4 nicht irrelevant; sie sind relevant. Wir haben auch kein Hehl daraus gemacht, dass diese Patientinnen entsprechend Transfusionen benötigt haben; das ist auch unbestritten. Vielleicht können wir uns das noch einmal anschauen. In der SOLO2-Studie waren es 18,5 % der Patientinnen, 36 Patientinnen, die eine Grad-3-Anämie hatten. Das Bemerkenswerte ist allerdings, dass nur insgesamt sechs Patientinnen einen Therapieabbruch benötigten. Das heißt, mit der entsprechenden Intervention, dass man die Dosis unterbrochen bzw. reduziert und entsprechend Transfusionen gegeben hat, konnte der Großteil der Patientinnen die Therapie dann wieder aufnehmen und länger behandelt werden. Das sind also nur 3,1 % Therapieabbrüche gewesen. Also, es ist gar keine Frage, dass das relevant ist; aber es ist in den meisten Fällen beherrschbar und eben auch nur temporär.

Herr Dr. Kaiser: Vielen Dank. Ich habe zum ersten Punkt zwei Kommentare. Ich danke Ihnen, dass Sie den Begriff „Glauben“ benutzt haben, weil es dies genau trifft: Entsprechende Daten dazu, ob diese Ergebnisse wirklich übertragbar sind oder nicht, haben Sie nicht vorgelegt. Sie machen eine Ableitung aus bestimmten Informationen, aber letztendlich bleibt es eben beim Glauben.

Der zweite Punkt, für den ich Ihnen ebenfalls dankbar bin, weil ich diesen Widerspruch in Ihrer Stellungnahme überhaupt nicht verstanden habe, ist, dass Sie gesagt haben, die Patientinnen mit nicht-seröser Histologie sind ein klar abgrenzbares Patientenkollektiv. Ja, selbstverständlich sind sie das. Sie haben das ja auch in Ihren Studien gemacht, dass Sie die teilweise in der ersten Studie explizit ausgeschlossen haben und sie in der zweiten einer Gruppe zuordnen konnten. In Ihrer Stellungnahme sagen Sie, diese Patientinnen kann man überhaupt nicht von den anderen Patientinnen unterscheiden; deswegen ist es irrelevant, sie zu unterscheiden. – Nein, die Zulassung wäre ja auch nicht so erteilt worden, wenn man das nicht könnte. Also, auch da bin ich Ihnen dankbar, dass Sie den Widerspruch, den Sie mit den Stellungnahmen aufgemacht haben, jetzt aber in Ihrer mündlichen Äußerung klargestellt haben.

Zu den Anämien. Natürlich ist es so, dass nicht jede dieser schwerwiegenden schweren Anämie zu einem Abbruch führt. Das entwertet sie aber nicht. Wenn wir hier jedes Mal darüber reden würden, dass nur dann ein unerwünschtes Ereignis für die Patientinnen relevant ist, wenn die Therapie beendet ist, dann hätten wir viel weniger relevante Dinge, über die wir hier reden würden. Das ist doch ein Kriterium, aber doch nicht das einzige Kriterium. Mein Punkt an dieser Stelle ist einfach: Ich glaube, es ist nicht sachgerecht, den für die Patientinnen negativen Wert dieser unerwünschten Ereignisse zu negieren, weder durch ein Herausrechnen, was Sie in der Stellungnahme gemacht haben, noch durch eine Angabe, aber das führe ja nicht so häufig zum Abbruch. Die unerwünschten Ereignisse sind vorhanden, und man sollte sie nicht durch irgendwelche Rechnungen oder sonstige Dinge kleinsprechen. Das ist mein Punkt an dieser Stelle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kaiser. – Möchten Sie darauf replizieren, oder sollen wir es so stehenlassen? – Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Nur um das abzuschließen: Es geht uns nicht darum, das kleinzureden. Wir haben das lediglich in den Kontext auch zu der Fragestellung der Lebensqualität gesetzt. Offensichtlich führen diese Anämien zumindest nicht dazu, dass die Patientinnen hier die Lebensqua-

lität schlechter bewerten. Das möchten wir nicht kleinreden, und wir erkennen das auch an, wir haben diese Daten auch vorgelegt. Das steht, glaube ich, außer Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Frau Müller, Herr Marx. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an Herrn Wörmann, noch einmal zu den Wildtyppatienten. Welche Rolle spielt bei ihnen der HRD-Status in Bezug auf die Wirksamkeit der PARP-Inhibitoren? Macht es Sinn, Patienten, die HRD-negativ sind, mit diesen Wirkstoffen zu behandeln, oder fallen sie jetzt in Bezug auf Olaparib faktisch heraus, weil die Platin-Sensitivität Voraussetzung für die Anwendung ist?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es gibt eine Reihe von weiteren potenziellen Biomarkern, die zurzeit experimentell angeschaut werden, um nämlich besser herauszufinden, welche Patienten nicht ansprechen. Ich glaube, die zweite Antwort, die richtige Antwort, haben Sie sich selbst schon gegeben: Dadurch, dass wir nur über Platin-Sensitive reden, kann man, so glaube ich, einen Teil des Pathomechanismus erst einmal voraussetzen. Innerhalb der Platin-Sensitiven macht es meines Erachtens viel Sinn, was Sie sagen, sich weitere Marker herauszusuchen. Aber es ist weder vernünftig prospektiv untersucht, ob das so ist, noch war es Gegenstand einer Studie als prädiktiver Marker. Ich glaube, da sind wir noch im Explorativen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Beantwortet, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, dann Herr Marx.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. – Sie sind ja noch nicht so viel befragt worden. – Ich nehme eine Frage auf, die die DGHO in ihrer Stellungnahme aufgeworfen hat, die Ihnen jetzt aber wiederum nicht vorliegt. Sie ist für uns aber meines Erachtens insofern wichtig, weil es eine mögliche Antwort auf die Frage gibt, ob vielleicht Overall-Survival-Vorteil in der Tendenz möglicherweise unterschätzt wurde. Es geht um die Frage der Folgetherapien mit PARP-Inhibitoren in der Studie 19. Da gibt es unterschiedliche Angaben, und zwar im Dossier knapp über 10 % und in der Veröffentlichung von Leroux – ich hoffe, es ist richtig ausgesprochen; mein Französisch ist nicht so gut – im *Clinical Cancer* von 2017 knapp über 22 %. Ist das ein anderer Datenschnitt, oder wie lässt sich die Diskrepanz erklären? Ich frage dies, weil eine andere PARP-Inhibitoren-Folgetherapie möglicherweise dazu führt, dass, wenn sie im Placeboarm durchgeführt wurde, der Overall-Survival-Vorteil unterschätzt wird.

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

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Wenn Sie 22 % ansprechen, kann ich mir gerade vorstellen, dass Sie vielleicht auf die SOLO2-Studie referenzieren. Wir sehen unterschiedliche Switcher aus der Studie 19 und aus der SOLO2-Studie. Nach unserem Kenntnisstand haben knapp 11 % aus der Studie 19 in der Folgetherapie einen PARP-Inhibitor bekommen. Dazu hatten wir im ersten Verfahren auch eine zusätzliche Analyse mit dem Overall-Survival-Benefit in der SOLO2-Studie vorgelegt. Weil wir jetzt hier zu dem Zeitpunkt das PFS erhoben haben, was von den Daten her reifer war, sehen wir

einen höheren Anteil an Patienten, die auf einen PARP-Inhibitor nach Beendigung der Studientherapie umgestellt wurden. Das sind im Placeboarm tatsächlich 27 %, 22 % als erste Folgetherapie und 5 % der Patienten in einer weiteren, später folgenden Linie.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wiederhole noch einmal: In der Studie 19 knapp 11 % – gut; ich habe hier zwar 10,1 %, aber egal – und in der SOLO2-Studie 27 %, aber eben vor dem Hintergrund, dass wir da noch unreife Overall-Survival-Daten haben. Es würde sich wahrscheinlich erst irgendwann relativ spät oder später auswirken? – Okay.

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

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Nur einmal zur Klarstellung: Wir haben reifere PFS-Daten. Deswegen sehen wir mehr Patienten, die dann schon sozusagen eine deklarierte Folgetherapie haben, und aufgrund der jetzigen Verfügbarkeit von PARP-Inhibitoren in der Normalversorgung auch einen höheren Anteil an Patienten, die einfach auf PARP-Inhibitoren umgestellt werden konnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist eigentlich eine Kleinigkeit. Es war schon so, dass sich die Leroux-Arbeit auch auf die Studie 19 bezieht. Da gibt es offensichtlich unterschiedliche Datenschnitte. Ausweislich der uns dazu aus den wissenschaftlichen Veröffentlichungen vorliegenden Daten gibt es da eine höhere Rate von Switch-Patienten; es waren eben über 20 %.

Frau Dr. Müller: Dann bleibt eine Frage offen. Aber ich dachte auch, dass sich die Studie darauf bezieht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es war wirklich die Studie 19, und es passt ja auch: Natürlich, die Daten sind jetzt da, die Präparate sind verfügbar. Alles andere wäre unlogisch, wenn die Patientinnen die Präparate dann nicht bekämen. Insofern ist ein Switch von jeder fünften Patientin gar nicht so hoch. Aber es ist schon so: Wenn wir davon ausgehen, dass es einen Einfluss auf die Überlebenszeit hat, dann ist Postprogressionstherapie relevant, und dann kann, wenn ein Fünftel dieser Patientinnen einen Switch zu einem PARP-Inhibitor haben, dies schon relevant sein.

Frau Dr. Müller: Gut. Dann bitte ich Sie – Sie haben sich ja jetzt dazu geäußert –, das im Nachgang doch noch einmal zu prüfen, weil ja immer noch gewisse Diskrepanzen bestehen, und uns für diese bewertungsrelevante Gruppe einfach noch einmal die Daten liefern. Hinsichtlich des Ausmaßes ist es durchaus ein Unterschied, ob jeder Zehnte oder jeder Zwanzigste betroffen ist, auch in der Studie 19.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Wir gucken uns das gerne noch einmal an und stellen dann, so wir die Daten haben, sie Ihnen selbstverständlich gerne zur Verfügung.

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

Herr Dr. Marx: Ich habe noch eine Frage zur Lebensqualität in der Studie 19: Wie war dort die mediane bzw. die mittlere Behandlungsdauer zum ersten Datenschnitt, zu dem die Lebensqualitätsdaten vorliegen?

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

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Die mediane Behandlungsdauer in der Studie 19 zum ersten Datenschnitt für das PFS war 8,8 Monate gegenüber, so glaube ich, 4,7 Monaten im Placeboarm, für die dann auch die Lebensqualität erhoben wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Reicht das?

(Frau Dr. Müller: Ja!)

– Okay. – Herr Kaiser, bitte.

Herr Dr. Kaiser: Ich möchte kurz auf den Punkt mit den PARP-Inhibitoren eingehen, weil es natürlich erstens an dieser Stelle nicht nur um eine Zahl geht. Ich habe eben noch den Punkt mit der Lebensqualitätsbeobachtung erwähnt, dass deren vorzeitige Beendigung in der Kontrollgruppe das Ergebnis umgekehrt verzerren kann, auch das Gesamtüberleben.

Aber vielleicht ist zweitens Folgendes viel wichtiger: In der Studie 19 gab es ja Zentren mit und ohne diese Möglichkeit. Wenn Sie da eine Analyse mit der PARP-Inhibitor-Angabe haben und da bei denjenigen, die einen PARP-Inhibitor geben konnten, kein besseres Therapieergebnis sehen, dann werden Sie da mit ziemlicher Sicherheit auch keine Verzerrung feststellen können. Nach meiner Kenntnis der Daten ist es so, dass die Ergebnisse in den Zentren, die PARP-Inhibitoren geben konnten, vom Schätzer her zwar keinen großen Unterschied aufweisen, aber vom Schätzer her sogar noch schlechter sind als in der Gruppe derjenigen, die PARP-Inhibitoren geben konnten. Es ist also ein Glaube, dass das verzerrt, aber es gibt keinen Beleg dafür.

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

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Genau das hatten wir ja im ersten Verfahren als Analyse vorgelegt. Dadurch, dass man die Patienten und die Zentren bei Aufrechterhaltung der Randomisierung der Studie herausgerechnet hat, haben wir da zu dem frühen Datenschnitt auch schon einen OS-Vorteil gezeigt – nach Nutzenbewertungskriterien, muss man sagen –, der positiv war, sodass man gesehen hat, dass die PARP-Inhibition in der Folgetherapie einen positiven Effekt auch für die Patienten in der Kontrolle hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Aber gehe ich recht oder falsch in der Annahme, dass der Schätzer der Zentren jetzt in dem aktuellen Datenschnitt bei den Zentren, die PARP-Inhibitoren geben konnten, sogar noch schlechter ist als in den Zentren ohne PARP-Inhibitoren? Es gibt keine signifikante Interaktion; aber der Schätzer ist sogar bei denen mit PARP-Inhibitoren noch schlechter. Ist das richtig im aktuellen Datenschnitt, oder gehe ich in dieser Annahme falsch?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Zur jetzigen Auswertung haben wir diese Analyse nicht noch einmal vorgelegt, weil es für die SOLO2-Studie nicht mehr möglich ist, diese ebenfalls so zu rechnen, wie wir sie damals aufgrund der Gegebenheiten von damals nur verwendbaren PARP-Inhibitoren in klinischen Studien gerechnet hatten. Deswegen gibt es jetzt gar keine Auswertung zu dieser Analyse, so wie Sie sie sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Ich rede von der Studie 19. Ich rede von der Studie 19, vom neuen Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bei allem Respekt, ich glaube, dass man Unterscheidungen zwischen Zentren, die Zugang zu Studien haben, und solchen, die ihn nicht haben, differenzierter sehen muss, statt dies auf ein Präparat zurückzuführen. Unser Problem mit der Evaluation von Zentren ist ja immer, ob da potenziell ein Patienten-Bias dahinter steht, ob Patientinnen mit höherem Risiko in solche Zentren eher eingewiesen werden als andere. Insofern, glaube ich, kann man es nicht auf ein Präparat zurückführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kaiser.

Herr Dr. Kaiser: Da haben Sie natürlich auf der einen Seite recht, Herr Wörmann. Aber da kann man sich ja die entsprechenden Kurven in der Vergleichsgruppe anschauen. Dann sieht man, ob es ein deutlich unterschiedliches Basis-Risiko gibt. Mir geht es ja darum, vom Glauben zum Wissen zu kommen. Der Glaube, dass ein Unterschied in den PARP-Inhibitoren in einer ganz anderen Situation als so, wie die Patientinnen eingeschlossen worden sind, hier einen Effekt hat, ist für mich weniger wert als eine Analyse, die hier die Randomisierung aufrechterhält und die Frage konkret untersucht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Wir haben ja hier auch unabhängig davon einen Vorteil im Gesamtüberleben. Vielleicht kann man das erst einmal festhalten. Wir können jetzt eine lange Diskussion führen: Was wäre wenn? Mich hat es nur interessiert, ob nun jeder Zehnte oder jeder Fünfte eine Folgetherapie hat. Aber Sie haben auch schon darauf hingewiesen: Auch diesen Vorteil beim Overall Survival hat man erst nach längerer Beobachtung gesehen, sodass wahrscheinlich diese Folgetherapien, auch wenn sie sich denn auswirken – dazu will ich jetzt nichts sagen –, ebenfalls eher erst später relevant werden.

Ich habe noch eine letzte Frage an den pU. Sie haben mit der Stellungnahme Daten zur Zeit ohne Symptome of Treatment Toxicity nachgereicht, sogenannte TWiST-Daten, allerdings wieder nur – Herr Kaiser hat es angesprochen – für den Zeitraum bis zum Progress. Uns würde ja zumindest für die Morbidität und die Lebensqualität insbesondere auch die Zeit nach dem Progress interessieren. Das Postulat gerade in diesem Anwendungsgebiet, von dem aus der klinischenn Praxis bekannt ist, dass wir sehr toxische Chemotherapien haben – platinbasierte Chemotherapien sind toxisch –, war immer: Die Patientinnen leiden darunter. Aber schön wäre, wenn es gezeigt werden könnte.

Jetzt meine Frage: Wann haben Sie diese Auswertung geplant, und warum haben Sie, wenn Sie sie geplant haben – wie gesagt, war es post hoc oder nicht? –, überhaupt wiederum nur die Zeit bis zum Progress untersucht? Das ist mir nicht klar.

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

Herr Ikenberg (AstraZeneca): Sie sprechen die Analyse der Messung eines Zeitraums ohne symptomatische Toxizitäten zwischen Randomisierung und Progression an. Das ist die Definition der TWiST-Analyse, die uns seit Juli 2018 vorliegt. Das sind sehr neue Daten, weshalb wir sie jetzt erst in die Stellungnahme eingebracht haben.

Es ist aufgrund der gerade genannten Definition tatsächlich so, dass wir uns hier nur den Zeitraum bis zur Progression anschauen; aber auch das ist ja schon ein sehr wichtiger Informationsgewinn: Trotz

einer aktiven Therapie im Vergleich zum beobachtenden Abwarten sehen keine kumulativen Toxizitäten, die dahingehend belastend und symptomatisch wären. Also, das ist die Fragestellung gewesen, die wir hier untersucht haben. Darüber hinausgehende Informationen, sprich über den Progress hinausgehende, waren jetzt in dieser TWiST-Analyse leider nicht enthalten, und deswegen gibt es darauf auch zum jetzigen Zeitpunkt keine Antwort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Eine letzte Frage bloß noch interessehalber: Wann wurde es geplant? War die Analyse post hoc, oder war sie von vornherein geplant?

Herr Ikenberg (AstraZeneca): Nach meinem Kenntnisstand war die Analyse von TWiST post hoc.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Allgemeines Nicken bei dieser Antwort. – Herr Kaiser noch einmal? – Nein? – Okay. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich habe noch eine kurze Frage. – Herr Ikenberg, Sie hatten vorhin gesagt, die Lebensqualität wurde insbesondere in der Studie 19 nicht über den Progress hinaus bewertet. Heißt das, in der Studie SOLO2 wurde sie dann über den Progress hinaus betrachtet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ikenberg.

Herr Ikenberg (AstraZeneca): Es ist tatsächlich so, dass in der Studie SOLO2 die Lebensqualität bis zu 24 Monaten erhoben wurde. Damit war unter Umständen auch eine Erhebung der Lebensqualität bzw. auch des Gesundheitszustandes nach Progression möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Kuhn? – Ja. – Weitere Fragen? – Keine. – Frau Büchner, möchten Sie noch einmal kurz zusammenfassen?

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich glaube, wir haben unsere Auffassung zu dem Thema serös und nicht-serös hinreichend dargelegt. Aus unserer Sicht sind sie in der Gesamtgruppe zu berücksichtigen, und es ist durchaus möglich, den Zusatznutzen auf diese Patientengruppe zu extrapolieren. Wir sehen hier tatsächlich einen Overall-Survival-Vorteil für das gesamte Anwendungsgebiet und ebenso starke Daten im Hinblick auf die Morbiditätspunkte, insbesondere auf den hier diskutierten Endpunkt TFST, der insbesondere in dieser Indikation und bei den Folgetherapien, die hier zur Diskussion stehen, von besonderer Patientenrelevanz ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herzlichen Dank für diese kurze Zusammenfassung. – Danke, dass Sie sich unseren Fragen gestellt haben. Somit können wir diese Anhörung an dieser Stelle beenden. Wir werden selbstverständlich in unsere Abwägungen einbeziehen, was jetzt heute diskutiert worden ist.

Ich stelle nur noch für das Protokoll fest, dass Herr Kirchmann, der eingangs verspätet war, um 11:12 Uhr gekommen ist, damit haben wir das auch noch im Protokoll haben.

Dann bedanke ich mich dafür, dass Sie da waren. – Herr Wörmann, Sie bleiben, glaube ich, auch noch für die nächste Anhörung, die Vertreter des vfa ebenfalls. Wir sehen uns also dann gleich wieder.

(Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank!)

Schluss der Anhörung: 12:05 Uhr