

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Rucaparib

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Juli 2019
von 10:00 Uhr bis 11:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Merens
Frau Specht

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

Frau Dr. Friedmann
Frau Dr. Lipus
Herr Prof. Dr. Schönermark
Herr Dr. Schwenke

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

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

Angemeldeter Teilnehmer für die **Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO):**

Herr Dr. Grabowski

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

Herr Dr. Buhck
Frau Dr. Julian

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

Herr Borchardt-Wagner
Herr Dr. Haddad

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

Herr Kumpf
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen hier im Gemeinsamen Bundesausschuss zum mündlichen Anhörungsverfahren im Stellungsverfahren zur frühen Nutzenbewertung. Es geht um zwei Anwendungsgebiete von Rucaparib, die wir zusammengefasst haben. Das sind hier im Gemeinsamen Bundesausschuss die Verfahren D-444 und D-438. Wir haben als Basis für das Stellungsverfahren die Dossierbewertungen des IQWiG vom 29. Mai 2019. Es geht einerseits um die Rezidivtherapie nach zwei vorherigen Therapielinien und andererseits um die Erhaltungstherapie ab der zweiten Therapielinie.

Im Stellungsverfahren wurden Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer Clovis Oncology Germany GmbH abgegeben, zum anderen von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, die eine gemeinsame Stellungnahme abgegeben haben, außerdem von AstraZeneca, von Roche und von Tesaro Bio Germany GmbH, zu einem Anwendungsgebiet, sowie vom vfa.

Wir müssen zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Deshalb gebe ich auch an dieser Stelle schon den Hinweis, dass Sie jeweils Namen, entsendendes Unternehmen oder Institution nennen, wenn Sie dann entsprechend das Wort ergreifen. Wir stellen zunächst die Anwesenheit fest: Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten Frau Dr. Lipus, Frau Dr. Friedmann, Herr Professor Dr. Schönermark und Herr Dr. Schwenke da sein – jawohl – und für die DGHO Frau Professor Dr. Lüftner. Die Herren Wörmann und Grabowski sind entschuldigt. Zudem müssten für AstraZeneca Frau Merens und Frau Specht da sein – jawohl –, dann für Roche Herr Dr. Buhk und Frau Dr. Julian – ja –, für Tesaro Herr Borchardt-Wagner und Herr Dr. Haddad – ja – und für den vfa die Herren Dr. Werner und Kumpf – jawohl.

Ist jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte einführend hier darzustellen. Danach gehen wir in eine muntere Frage-und-Antwort-Runde. – Wer möchte beginnen? – Bitte schön, Frau Friedmann.

Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für die Möglichkeit, heute Rucaparib vorstellen zu können. Vielen Dank auch für Ihre einleitenden Worte, Herr Vorsitzender. – Als Erstes möchte ich meine Kollegen, die uns bei Clovis Oncology maßgeblich bei der Dossiererstellung unterstützt haben, und auch mich kurz vorstellen. Professor Schönermark wird den medizinischen Part übernehmen, Frau Dr. Lipus ist für die Studienfragestellungen hier, und Herr Dr. Schwenke ist unser Experte für Methodik und Statistik. Ich selbst bin im Bereich Market Access und Pricing tätig. Rucaparib ist für uns bei Clovis Oncology, einem Biotechnologieunternehmen aus Boulder/Colorado mit im Moment weltweit 460 Mitarbeitern, das erste Produkt, das eine FDA- und eine EMA-Zulassung hat. Seit der Markteinführung in 2016 in den USA sind dort bereits 3.700 Patientinnen mit Rucaparib therapiert worden.

Beginnen möchte ich nun mit den beiden Indikationen von Rucaparib, und danach werde ich auf folgende Punkte eingehen: auf die dynamische Therapiesituation im Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom, auf die dabei zunehmende Bedeutung der PARP-Inhibitoren und im Besonderen auf Rucaparib in der Erhaltungstherapie und als alleinige PARP-Inhibitortherapieoption in der Rezidivtherapie.

Im Mai 2018 hat die Europäische Arzneimittelagentur den PARP-Inhibitor Rucaparib als Rezidivtherapie unter bedingten Konditionen zu diesem Zeitpunkt als Orphan Drug zugelassen, und zwar – hier die Indikation –

... zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen mit platinsensitivem, rezidiviertem oder progressivem, high-grade epitheliale Ovarial-, Eileiter- oder Peritonealkarzinom mit BRCA-Mutationen (Keimbahn und/oder somatisch), die mit zwei oder mehr vorherigen platinbasierten Chemotherapielinien behandelt wurden und keine weitere platinbasierte Chemotherapie tolerieren.

In dieser Rezidivtherapie stellt Rucaparib die einzige zugelassene Therapiemöglichkeit für diese Patientengruppe dar.

Im Januar 2019 folgte dann die Zulassung als Typ-II-Variation, indiziert für die Monotherapie für die Erhaltungstherapie nach platinbasierter Chemotherapie bei Patientinnen, die vollständig oder partiell in einer Remission sind. Wir haben beide Indikationen zusammen im März 2019 in Deutschland eingeführt und zur Nutzenbewertung eingereicht; Rucaparib besitzt keinen Orphan-Drug-Status mehr.

Nun zum Ovarialkarzinom: Das Ovarialkarzinom ist eine schwerwiegende maligne Tumorerkrankung, die leider häufig erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert wird und immer noch mit einer schlechten Prognose einhergeht. Als Zahlen: Im Jahr 2014 sind 7.240 Patientinnen neu diagnostiziert worden, und es gab 5.354 Todesfälle. Nach der operativen Behandlung stellen platinbasierte Chemotherapien die bisher allgemeingültige Standardbehandlung für Patientinnen mit Ovarialkarzinom dar. Nach der primären Therapie galt bis vor kurzem beobachtendes Abwarten als Standardvorgehensweise. Das spiegelt sich auch im Nutzenbewertungsverfahren hier mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie wider. Ich möchte herausstellen, dass Abwarten beim Ovarialkarzinom Warten auf das Rezidiv oder den Progress bedeutet, also auf das Wiederaufflammen oder das Fortschreiten der Erkrankung.

Chemotherapien sind allerdings mit starken Nebenwirkungen und großen Einschränkungen in den alltäglichen Aktivitäten und der Lebensqualität verbunden. Die Behandlungsmöglichkeiten mit Chemotherapien werden aufgrund der kumulativen Toxizitäten und der Hypersensitivitäten und wegen des stetigen Wirksamkeitsverlustes durch immer wieder folgende Chemotherapien mit zunehmender Anzahl weiter limitiert. Es besteht sowohl bei der Rezidivtherapie als auch bei der Erhaltungstherapie noch immer ein erheblicher medizinischer Bedarf an einfach anzuwendenden zielgerichteten Therapien mit handhabbarem Sicherheitsprofil und einer hohen Wirksamkeit.

Nun möchte ich zur zunehmenden Bedeutung der PARP-Inhibitoren kommen. Nach aktueller S3-Leitlinie und der Publikation des Konsenspapiers der Europäischen Gesellschaft für Medizinische Onkologie vom Mai 2019 wird der Einsatz von PARP-Inhibitoren in der Erhaltungstherapie als neuer Therapiestandard empfohlen. Hierzu steht in der aktuellen S3-Leitlinie:

Bei Patientinnen mit Rezidiv eines high-grade Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie soll eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden.

Damit lösen PARP-Inhibitoren laut deutscher Leitlinie offiziell das beobachtende Abwarten als neuer Therapiestandard in der Erhaltungstherapie immer mehr ab. Die Erhaltungstherapie zielt ja darauf ab, die Zeit bis zum nächsten Progress und der nächsten Folgetherapie und dadurch das Gesamtüberleben der Patientinnen mittels aktiver Wirkstoffe signifikant zu verlängern. Patientinnen können dabei mittlerweile eine Erhaltungstherapie mit drei PARP-Inhibitoren – Olaparib, Niraparib und Rucaparib – erhalten. Die Entscheidung zwischen den Medikamenten sollte nach der individuellen klinischen Situation erfolgen. Dieses neue Therapieparadigma – weg vom passiven Zuwarten, hin zu einer Therapie mit aktiven Wirkstoffen – gibt den Patientinnen die Möglichkeit, das Fortschreiten der Erkrankung zu

verzögern. Mit einer PARP-Inhibitor-basierten Erhaltungstherapie konnte inzwischen auch ein signifikanter Vorteil für das Gesamtüberleben gegenüber dem beobachtenden Abwarten gezeigt werden, was ja auch durch den G-BA mit einem Zusatznutzen bestätigt wurde. Daraus entsteht aber auch ein methodisches Dilemma, da das beobachtende Abwarten, also eine passive Therapie, als zweckmäßige Vergleichstherapie für die Therapie mit einem aktiven Wirkstoff benannt ist.

Jetzt komme ich zu Rucaparib in der Erhaltungstherapie und zur Datensituation: Mit Rucaparib steht nunmehr der dritte PARP-Inhibitor als Erhaltungstherapie für Patientinnen mit Ovarialkarzinom zur Verfügung, und auch für die Rezidivtherapie in der Monotherapie ist Rucaparib die einzige zugelassene Option als PARP-Inhibitor. Wirksamkeit und Sicherheit wurden in der doppelblinden Studie ARIEL 3 mit 564 Patientinnen untersucht. Die erste Patientin wurde dabei im April 2014 und die letzte im Juli 2016 in den jeweiligen Studienarm der ARIEL-3-Studie randomisiert. 375 Patientinnen wurden also in den Rucaparib-Arm aufgenommen, 189 Patientinnen in den Placebo-Arm. Zum Zeitpunkt des letzten Datenschnittes bis Ende 2017 befanden sich noch 37 Prozent der mit Rucaparib behandelten Patientinnen und nur 9 Prozent der Placebo-Patientinnen bereits über zwölf Monate in Behandlung; die mediane Nachbeobachtungsdauer der Patientinnen lag bei 40 Monaten bei einer Gesamtdauer der Studie zu diesem Zeitpunkt im Dezember 2017 von 44 Monaten.

Im progressionsfreien Überleben und der Zeit bis zu einer weiteren Folgetherapie, meist platinhaltige Chemotherapien, zeigen sich signifikante Ergebnisse zugunsten der Therapie mit Rucaparib. Die mediane Zeit bis zu einem ersten Progress verdoppelt sich für Patientinnen unter Rucaparib auf 10,8 Monate, basierend auf einem vom Prüfarzt definierten Progress. Dieser Unterschied war statistisch signifikant zugunsten der Erhaltungstherapie mit Rucaparib mit einer Reduktion des Risikos für das Fortschreiten der Erkrankung um 63 Prozent. Die erst kürzlich publizierten Analysen Q-TWiST und QA-PFS, die das progressionsfreie Überleben mit patientenrelevanten Symptomscores verbinden, die wir auch in der Stellungnahme schon berichtet haben, weisen nochmals auf die Patientenrelevanz von PFS hin und bestätigen die großen Vorteile für die Patientinnen in dieser Indikation.

Verglichen mit einem passiven Abwarten, ist eine aktive Therapie naturgemäß mit einem vermehrten Auftreten von Nebenwirkungen verbunden. Die EMA hat das Nutzen-Risiko-Verhältnis für Rucaparib als positiv eingestuft. Laut PSUR-Report vom November 2018 haben sich diesbezüglich zudem keine neuen Signale gezeigt.

Die finalen OS-Daten bleiben weiterhin verblindet und werden abschließend nach dem Erreichen der 70-Prozent-Ereignisrate ausgelesen und für das finale OS ausgewertet werden. Dieser Datenschnitt ist ereignisgetrieben und wird für Ende 2022 erwartet, kann natürlich auch früher erreicht werden oder vielleicht auch – hoffentlich – später. Wir können zum jetzigen Zeitpunkt bereits einen klaren Trend der OS-Daten sehen: Im April 2017 lebten noch 78 Prozent der Patientinnen, beim Datenschnitt im Dezember 2017 noch 70 Prozent der Patientinnen, und bei der letzten Schau auf die Daten in der verblindeten Studie im Juni 2019 lebten noch 49 Prozent der Patientinnen. Das war drei Jahre nach Einschluss der letzten Patientin in die ARIEL-3-Studie. 39 dieser Patientinnen befinden sich noch in Therapie, davon 38 im Rucaparib-Arm der Studie. Diese OS-Dynamik zeigt, dass Rucaparib das Fortschreiten der Erkrankung effektiv aufhalten kann und damit das neue Paradigma – aktive Behandlung statt passivem Zuwarten – eindrucksvoll bestätigt.

Abschließend möchte ich zusammenfassen: Rucaparib zeigt auf der Basis der signifikanten Ergebnisse Vorteile beim progressionsfreien Überleben und der Zeit bis zur Folgetherapie. Dies ist das primäre Therapieziel einer Erhaltungstherapie in dieser spezifischen Indikation und Patientensituation. Für die Rezidivtherapie ist Rucaparib der einzig zugelassene PARP-Inhibitor. Der positive Trend für das Gesamtüberleben in der Erhaltungstherapie ist ersichtlich, basierend auf den bisherigen Daten-

schnitten und auch zum Stand Juni 2019 mit 49 Prozent lebenden Patientinnen. Die finale Auswertung der OS-Daten für Rucaparib ist bei einer Ereignisrate von 70 Prozent geplant, also wenn 30 Prozent der Patientinnen noch am Leben sind. Dies wird voraussichtlich Ende 2022 der Fall sein. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Friedmann, für diese Einführung. – Ich habe als Erstes Fragen an Frau Professor Lüftner; danach kommt Herr Dr. Heckemann.

Zunächst zur Rezidivtherapie: Nach der Fachinformation wird die Anwendung von Rucaparib ja nicht bei Patientinnen empfohlen, die bereits einen PARP-Inhibitor erhalten haben. Deshalb stellt sich für mich die Frage, welche Patientinnengruppe Sie sehen, die dann noch für eine Behandlung mit Rucaparib in der dritten Therapielinie infrage kommt.

Dann eine Frage für den Bereich der Erhaltungstherapie: Da ist uns eine Formulierung in der S3-Leitlinie ein bisschen aufgestoßen. In Ihrer gemeinsamen Stellungnahme haben Sie Olaparib als alleinigen Therapiestandard für diese Therapiesituation definiert. In der im Januar dieses Jahres erschienenen deutschen S3-Leitlinie wird aber aufgeführt, dass im Rezidiv eines High-grade-Ovarialkarzinoms nach Ansprechen auf eine platinhaltige Rezidivtherapie eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor angeboten werden „sollte“. Im Subtext ist die Empfehlung aber weiter abgeschwächt; da steht nämlich: „kann angeboten werden“. Dazu bräuchten wir ein wenig Einordnung, wie man hier den Stellenwert mit Blick auf das beobachtende Abwarten, zu dem Frau Dr. Friedmann ja eben Stellung genommen hat, sehen kann.

Schließlich die dritte Frage: In der Erhaltungstherapie haben wir unter Rucaparib einen Nachteil in der Symptomatik gesehen und über die FOSI-18-Subskala gemessen. Wie ordnen Sie das jetzt aus praktischer Sicht ein? – Das wären die drei Fragen an Professor Lüftner; dann kommt Herr Heckemann. – Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Zu Ihrer ersten Frage in der Rezidivsituation: Natürlich gibt es tatsächlich keine Daten zu PARP-Inhibitoren nach PARP-Inhibitoren, und die Studien laufen auch entsprechend schlecht. Sie rekrutieren eher ungünstig, sodass diese Frage wahrscheinlich noch eine Weile lang unbeantwortet bleiben wird. Dennoch, so muss ich sagen, habe ich zum Beispiel aus meiner praktischen Sprechstunde heraus wirklich gewartet, bis wir gerade die Zulassung für Rucaparib in der Rezidivsituation haben, weil wir immer wieder Patientinnen haben, die tatsächlich im betagten Alter keine Chemotherapie mehr tolerieren können oder wollen. Insofern war ich sehr dankbar, dass ich Patientinnen darauf einstellen konnte. Sehr wohl wird sich das allerdings verdünnen, weil wir zunehmend Patientinnen in früheren Therapiesituationen haben werden, denen bereits ein PARP-Inhibitor gegeben wurde. Aber man darf das auch nicht überschätzen, weil für die früheren Therapiesituationen ja eine objektive Remission Voraussetzung ist. Das ist natürlich nicht bei allen Patientinnen gegeben und gibt den Patientinnen in der Rezidivtherapie die Chance, auch noch einmal einen PARP-Inhibitor zu erhalten.

Ihre zweite Frage bezog sich auf die Erhaltungstherapie und die S3-Leitlinie. Tatsächlich hat die S3-Leitlinienkommission Ovar gerade vor drei Wochen getagt. Wir haben dabei in der neuen Version nochmals den Stellenwert extrem betont und auch noch einmal aufgewertet und von den Konjunktiven gelöst. Das ist unter anderem den Ergebnissen der SOLO-1-Studie mit Olaparib geschuldet.

Die dritte Frage betraf Quality of Life. Wir müssen uns immer vor Augen führen, dass die Alternative gerade auch für die betagte Patientin gegebenenfalls Chemotherapie ist. Das bezieht sich auf die Rezidivsituation, wo viele gar nicht mehr können; das ist ein erheblicher Vorteil. Ansonsten sehe ich das als extrem gut führbar. Wenn ich die Patientinnen einbestelle, üblicherweise alle zwei Wochen, sind

es meistens eigentlich Laborwerterhöhungen, die uns gegebenenfalls auffallen. Aber von der subjektiven Verträglichkeit empfinde ich es als sehr wohltuend für die Patientinnen.

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

Herr Prof. Dr. Schönermark (Clovis Oncology): Kurze Ergänzung: Die Leitlinie führt unter dem Kapitel PARP-Inhibitoren die beiden Indikationen A und B auf. Bei der Treatment-Indikation, also der Rezidivtherapie, findet sich die Formulierung „kann“, bei der Erhaltungstherapie ist die Empfehlung „sollte“. Das heißt, der Unterschied ist kein Widerspruch; vielmehr haben eben die beiden unterschiedlichen Indikationen einen unterschiedlichen Empfehlungsgrad.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu, Frau Müller? – Dann dazu Frau Müller, anschließend Herr Dr. Heckemann.

Frau Dr. Müller: Es gibt, so wie ich das lese, in der S3-Leitlinie explizit für die Erhaltungstherapie zwei abweichende Formulierungen. In dem Kästchen gibt es die Empfehlung „sollte angeboten werden“ – wohl gemerkt, „angeboten“, nicht appliziert –, und dann gibt es auf Seite 4 unter der Überschrift „PARP-Inhibitoren“ folgende Formulierung:

Patientinnen mit einem high-grade serösen Ovarialkarzinomrezidiv, die auf eine platinhaltige Chemotherapie angesprochen haben, kann eine Erhaltungstherapie mit einem PARP-Inhibitor (hier Olaparib) angeboten werden.

Also, es geht hier explizit um die Erhaltungstherapie, und die Voraussetzung hierfür war eine positive Testung bezüglich BRCA 1/2. Da gibt es unterschiedliche Formulierungen an zwei verschiedenen Stellen. Ich denke, darauf hat Herr Professor Hecken auch abgestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genau, ich habe hier ausdrücklich auf die Erhaltungstherapie rekurriert.

Frau Dr. Müller: Genau. Das war für uns auch etwas verwirrend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber da sagt Frau Lüftner ja, das sei jetzt geklärt.

Frau Dr. Müller: „Sollte“ ist auch optional; das ist halt eine starke Empfehlung, auch im Zusammenhang mit „angeboten“. Aber trotz alledem, „kann“ und „sollte“ ist auch noch mal ein Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner noch einmal und dann Herr Heckemann.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich muss jetzt sagen, ich bin mir nicht sicher, ob die aktuelle konsentrierte Überarbeitungsversion, die Konsensusversion, schon online steht. Wir haben darüber vor drei Wochen in Frankfurt sechs Stunden lang diskutiert. Das ist sicherlich wirklich aufgewertet worden. Es gab auch nur zwei Punkte in der Leitlinie, die überhaupt diskutabel waren. Einer davon waren die PARP-Inhibitoren. Ich glaube, das wird sich dann sehr schnell auflösen. Aber darüber wurde hinreichend diskutiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Formulierung, auf die ich rekurriert habe, ist aus der Fassung vom Januar. Also, das ist nicht die neue Fassung, die wir hier noch nicht gesehen haben. Okay. – Herr Dr. Heckemann, bitte.

Herr Dr. Heckemann: Meine Frage geht an den pU. Wir haben hier wieder einmal folgende Konstellation: Es gibt ein doch relativ deutliches Ergebnis bei dem PFS und auch bezüglich des Beginns der Folgetherapien. Allerdings relativiert sich dies natürlich durch die in der ARIEL-3-Studie wieder einmal nicht erhobene Lebensqualität. Daher muss ich einfach einmal fragen. Sicherlich können Sie sagen, die Studien würden ja nicht für den G-BA gemacht; das ist richtig. Aber ich kann mir auch nicht vorstellen, dass sich sonst auf der Welt niemand in solch einem Fall für die Lebensqualität interessiert. Deshalb ist meine Frage: Warum wurde sie nicht erhoben?

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

Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology): Die ARIEL-3-Studie wurde ja 2013 konzipiert, und zu diesem Zeitpunkt hat sich Clovis Oncology für FOSI-18 entschieden. Das ist die Situation, die wir jetzt haben. Wir haben auch dazugelernt. Wenn wir Studien anschauen, die wir jetzt aufgesetzt haben, so verwenden wir auch zusätzliche andere Instrumente.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich denke, Sie sprechen jetzt von der ARIEL-4-Studie im Anwendungsgebiet der Behandlungen in der Drittlinie. Könnten Sie noch einmal etwas dazu ausführen, welche Art Studie das ist, eine vergleichende Studie? Interessant wäre auch, gegen was, welche Lebensqualitätsdaten Sie da erheben wollen – Sie haben ja gesagt, Sie haben dazugelernt – und wann Sie da Ergebnisse erwarten.

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

Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology): Die ARIEL-4-Studie ist eine confirmatorische Studie, die für die Rezidivtherapie gemacht wird. Dort verwenden wir eben andere Instrumente. Ergebnisse erwarten wir ebenfalls in 2022.

Welche Instrumente haben wir in der ARIEL-4-Studie verwendet? – Dabei haben wir den entsprechenden QLQ-OV28 und QLQ-C30 als Quality of Life Questionnaire verwendet, und wir haben auch den EQ-5D verwendet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Marx bitte, oder haben Sie noch eine Nachfrage, Frau Müller? – Ja, gut.

Frau Dr. Müller: Zu den Komparatoren, für das Protokoll: Wogegen vergleichen Sie in der Studie?

Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology): Die Komparatoren in der ARIEL-4-Studie sind Paclitaxel oder eben eine platinbasierte Therapie in Kombination mit Paclitaxel.

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

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage zu dem hohen Anteil an Zensurierungen, der die Interpretation einiger Ergebnisse, insbesondere zum Gesamtüberleben, erschwert. Ich wüsste da gerne, wie Sie sich das erklären.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke für die Frage, Herr Marx. – Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): Letztendlich erklären kann man die hohe Anzahl Zensierungen beim Gesamtüberleben einfach dadurch, dass bisher im Studienverlauf zum Glück noch nicht so viele Patientinnen gestorben sind. Die Studie ist noch relativ am Anfang. Wir haben jetzt eine Nachbeobachtungszeit von ungefähr fünf Jahren. Wir erwarten, dass 70 Prozent Ereignisrate Ende 2022 erreicht werden.

Derzeit gibt es folgenden Stand: Verblindet wurde jetzt im Juni noch einmal nachgezählt, wie viele Ereignisse vorliegen; es sind knapp 50 Prozent. Das heißt, 50 Prozent der Patientinnen sind verstorben. Das reicht eben noch nicht für die ergebnisgetriebene Analyse für das Gesamtüberleben. In der Tat steht gerade in diesen Situationen bei Erhaltungstherapie erst einmal das progressionsfreie Überleben im Vordergrund, weil die Erhaltungstherapie ja gerade den Progress hinauszögern soll. Deswegen konzentriert man sich – das machen die regulatorischen Behörden ebenfalls – hier eben genau auf diesen Endpunkt und genauso auf die anderen Endpunkte, die darum herum stehen. Das sind solche Dinge wie die Zeit bis zur Folgetherapie, die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie, die, wenn man sich das alles zusammen anschaut, insgesamt ein sehr stimmiges Bild ergeben. In allen diesen Endpunkten sieht man einen Vorteil von ungefähr fünf Monaten, egal, welchen Endpunkt man sich nun anschaut, ob es PFS ist oder PFS2, also die Zeit bis zur zweiten Progression, ob man sich die Zeit bis zur ersten oder zu der zweiten Folgetherapie anschaut.

All dies ist sehr stimmig, und wir sehen im Gesamtüberleben derzeit eben mit dem Datenschnitt, der im Dossier dargestellt ist, eine Eventrate oder Ereignisrate von knapp 20 Prozent, aber auch hier schon eine Hazard Ratio von 0,88. Das heißt, der Punktschätzer ist schon auf der richtigen Seite; aber man kann eben noch nicht so viel sagen, weil die Unsicherheit sehr hoch ist. Das liegt aber einfach daran, dass wir noch relativ früh in dieser Studie sind, das heißt, die Nachbeobachtungszeit für das Gesamtüberleben noch nicht ausreichend ist.

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

Herr Dr. Marx: Dazu folgende Rückfrage: Wenn Sie sagen, dass die Studie am Anfang ist und wenig Events eingetreten sind, bedeutet dann diese hohe Anzahl an Zensierungen einen hohen Anteil von Lost to Follow-up, oder was können Sie dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): In der Tat ist es so, dass wir zum jetzigen Zeitpunkt knapp 42 Prozent der Patientinnen noch unter Beobachtung haben. Das sind die von Frau Friedmann schon angesprochenen 39 Patientinnen, die noch unter Therapie sind, und die anderen Patientinnen, die noch in Nachbeobachtung sind. Außerdem gibt es natürlich einen gewissen Anteil, nämlich knapp 50 Prozent der Patientinnen, die verstorben sind.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe auch noch eine Nachfrage zu dem Punkt; Herr Marx hat einige Dinge schon adressiert. Mir ist bis jetzt Folgendes noch nicht ganz klar geworden. Wir haben hier ja häufiger Bewertungen, bei denen wir relativ unreife Daten haben. Wir haben in beiden Armen ungefähr 20 Prozent Events. Gibt es hier beim Overall Survival eine Unsicherheit, die über diejenige hinausgeht, die natürlich entsteht, wenn man unreife Ergebnisse hat, womit Sie selbstverständlich Recht haben, oder gibt es dies nicht? Wie sehen Sie das? Da ist eben die Zahl der Patienten, die Lost to Follow-up sind, wichtig; denn wenn schon zu einem frühen Zeitpunkt viele Patienten Lost to Follow-up sind, würde ich nicht erwarten, dass ich dann zu einem späteren Zeitpunkt weniger Zensierungen ha-

be. Wer Lost to Follow-up ist, ist und bleibt das in der Regel. – Das ist der eine Punkt. Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas mehr sagen.

Der andere Punkt ist: Das IQWiG geht relativ weit. Sie sagen ja, dass aufgrund der hohen Anzahl an Zensierungen keine aussagekräftigen Ergebnisse vorlägen und sie deshalb die Ergebnisse der Nebenwirkungen nicht sinnvoll interpretieren könnten. Also, eigentlich wird die ganze Risk-Benefit-Bewertung vom IQWiG deshalb nicht vorgenommen. Das geht relativ weit. Es wäre schön, wenn Sie dazu noch etwas sagen könnten. Das IQWiG beruft sich zudem in diesem Zusammenhang auch auf die EMA.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Schwenke wieder? – Bitte schön.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): Ich versuche einmal eine Antwort. Dadurch, dass zu dem Datenschnitt, den wir hier präsentieren können, erst eine Ereignisrate von 20 Prozent erreicht ist, ist auf der einen Seite die Unsicherheit in der Analyse zum Gesamtüberleben in der Tat sehr hoch. Wir haben auf der anderen Seite Endpunkte, die das IQWiG schon fast traditionell nicht berücksichtigt, unter anderem das progressionsfreie Überleben, wobei wir eben einen sehr großen Effekt sehen – Frau Friedmann hat das auch schon angesprochen –, nämlich eine 63-prozentige Risikoreduktion für das Fortschreiten der Erkrankung.

Hierbei muss man insgesamt Folgendes sehen: Wir haben relativ viele Endpunkte, die in diesem Themenkomplex Progression und Folgetherapie passieren. Hier sehen wir eben diese fünf Monate Vorteil, egal, welchen Endpunkt man sich nun anschaut. Für das Gesamtüberleben haben wir keine reiferen Daten als das, was wir hier darstellen können. Die reiferen Daten kommen in 2022. Von daher sehen wir sehr wohl die Bewertung des Risikos gegenüber dem Vorteil schon als bewertbar an, so wie es die EMA auch gemacht hat. Die EMA hat eine Zulassung ausgesprochen, und die Kondition basiert auf der Rezidivtherapie und nicht auf der Maintenance-Therapie. Das heißt, die EMA hat sehr wohl eine Bewertung durchgeführt, hat sich dieses Risk-Benefit-Ratio bestimmt und hat eine Zulassung ausgesprochen.

Wir sehen, was die Wirksamkeit angeht, vergleichbare Ergebnisse, wenn man sich die PARPs anschaut. Insgesamt gehen wir davon aus, dass mit einem Punktschätzer für das Hazard Ratio für das Gesamtüberleben, der eben unter der Eins ist, sich dies weiterführen wird. Wir haben, wie ich eben schon ansprach, 42 Prozent der Patientinnen noch unter Beobachtung. Wir gehen also sehr wohl davon aus, dass diese Eventrate von 70 Prozent erstens erreicht wird und dies zweitens dann auch verlässliche Aussagen dazu erlauben wird.

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

Frau Dr. Müller: Sie haben meine Fragen jetzt nur teilweise beantwortet; vielleicht ist das auch nicht möglich. Aber noch einmal ganz konkret: Ist hier ein höherer Anteil von Patienten, die Lost to Follow-up sind, oder irgendetwas anderes, was auffällig ist, über die geringen Eventzahlen hinaus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): In der Tat sehen wir das hier nicht. Das heißt, wir sehen hier keine überraschenden Raten von Lost to Follow-up. Wir sehen natürlich Patienten, die aufgrund verschiedener Ereignisse die Studie abbrechen, wir sehen relativ viele Patienten in der Kontrollgruppe, die auf Basis der Progression die Studie abbrechen. Aber insgesamt haben wir noch relativ viele Pa-

tienten unter Beobachtung, sodass wir davon ausgehen können, dass wir am Ende durchaus eine Aussage treffen können, allerdings erst in 2022 bzw. wenn die 70 Prozent erreicht sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Noch einmal Frau Müller, dann Herr Mayer.

Frau Dr. Müller: Letzte Nachfrage: Studienabbrecher oder Therapieabbrecher? Therapieabbrecher sollten ja weiter nachverfolgt werden. Oder sind das Studienabbrecher, die die Einwilligung zurückgezogen haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): Wir haben insgesamt 235 Patientinnen, die noch unter Beobachtung stehen, und davon sind 39 noch in Behandlung. Das heißt, die restlichen ungefähr 190 Patientinnen sind noch unter Beobachtung, auch wenn sie jetzt nicht mehr therapiert werden.

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

Herr Dr. Mayer: Die Zahlen sind jetzt noch verwirrender, als sie vorher waren. Vorhin sprachen wir ja die Dossiergrundlage vom Überleben an, wozu Sie gesagt haben, noch unreife Daten mit ungefähr 20 Prozent Ereignisrate pro Arm. Dann sprachen Sie von hohem Lost to Follow-up bzw. hohem Zensierungsgraden. Zwischenzeitlich hieß es dann in Bezug auf die Betrachtung der Daten im Juni, dass 40 Prozent unter Beobachtung stehen und 70 Prozent der Ereignisse eingetreten sind.

Wie sind die Lost to Follow-up bzw. Zensierungen zum Zeitpunkt des Dossiers, also da praktisch 20 Prozent der Ereignisse eingetreten sind? Da würde mich interessieren, was da praktisch schon an Zensierungen drinsteckt. Diejenigen sind ja unwiderruflich auch später nicht mehr nachbeobachtbar; das heißt, sie sind erst mal weg. Wie ist es zum jetzigen Datenschnitt oder zum Zeitpunkt Juni, wie ist da a) die Ereignisrate und b) sozusagen die Zahl an Patientinnen, die überhaupt nicht mehr beobachtet werden können, weil sie zensiert sind, weil sie Lost to Follow-up sind.

Diese beiden Zeitpunkte würden mich interessieren, weil es ziemlich durcheinandergeschmissen worden ist. Ich verstehe es nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also nehmen wir zuerst Herrn Schwenke; dann hat sich Frau Professor Lüftner gemeldet.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): Vielleicht kann ich das noch einmal auseinanderdividieren. Wir brauchen für das Gesamtüberleben eine Ereignisrate von 70 Prozent, um die finale Analyse zu machen. Das wird vermutlich in 2022 der Fall sein. Daher kommen die 70 Prozent. Das heißt, wir müssen eine Eventrate von 70 Prozent erreichen, um die Analyse für das Gesamtüberleben auf der Basis valider Daten machen zu können. Das ist so auch mit der EMA abgesprochen, das ist a priori spezifiziert, und das ist genau der Zeitpunkt, wenn die finale Analyse für das Gesamtüberleben kommt. Das sind die 70 Prozent.

Für den Datenschnitt, der im Dossier dargestellt ist, haben wir eine Ereignisrate von ungefähr 20 Prozent in beiden Behandlungsarmen; das heißt, 80 Prozent sind zensiert. „Zensiert“ heißt hier aber nicht, dass diese Patientinnen nicht mehr nachbeobachtet werden, sondern dass zum Zeitpunkt des Datenschnittes 80 Prozent der Patientinnen noch kein Ereignis hatten. Da sind also Patientinnen dabei, die nicht mehr nachverfolgt werden, aber kein Ereignis hatten, und es sind – und das ist der größte Teil – Patientinnen, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch kein Ereignis hatten, aber weiter beobachtet werden.

Wir haben eben jetzt gerade für Juni nachgeschaut: Wie viele Patientinnen haben wir da noch unter Beobachtung? Dort sind es 42 Prozent der Patientinnen, die noch in der Nachbeobachtung sind. Das heißt, wenn man jetzt einen Datenschnitt machen würde – Konjunktiv, weil das kein geplanter Datenschnitt wäre –, dann würden 42 Prozent der Patientinnen einfach deswegen zensiert werden, weil sie zu dem betreffenden Zeitpunkt noch kein Event hatten. Sie werden aber noch weiter untersucht, weiter beobachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Nachfrage Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Das ist ja alles klar. Aber mir fehlt jetzt noch die Zahl dazwischen, nämlich die 80 Prozent, die zum Zeitpunkt des Datenschnittes zum Dossier noch nicht gestorben sind. Da wüsste ich gerne, was von diesen 80 Prozent Gesamtzensierungen richtig zensiert wurde. Ich verstehe unter Zensierungen eigentlich Patientinnen, die nicht wieder auftauchen, die weg sind.

(Herr Dr. Schwenke [Clovis Oncology] schüttelt den Kopf)

– Gut, Sie schütteln den Kopf. Aber ich hätte gerne die Zahlen der Patienten, die praktisch überhaupt noch das Ereignis monitoriert kriegen können, das heißt, die noch beobachtet versterben können, und diejenigen, die nicht mehr beobachtet versterben können von den 80 Prozent, und das Gleiche für den jetzigen nicht gemachten Datenschnitt, weil Sie da von 40 Prozent unter Beobachtung sprechen. Ich weiß aber immer noch nicht, wie groß dann hier die Differenz ist, welche nicht mehr beobachtet werden können. Das ist ja relevant für Ihre 70 Prozent, weil diese 70 Prozent sich ja auf die Ausgangslage beziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Also, es geht um die Frage, wer dann eben noch in der Studie beobachtet verstorbt. – Herr Schwenke, bitte: Wie viele haben Sie noch in der Nachbeobachtung der Studie?

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): Ganz generell ist es so: Patienten, die zensiert werden, sind entweder raus aus der Studie oder haben zum Zeitpunkt des Datenschnittes noch nicht das Ereignis erreicht. Das ist ganz generell die Definition von „zensiert“.

Dann gibt es Patienten, die Lost to Follow-up oder withdrawal sind, also alle diese Themen, wo der Patient raus ist aus der Studie, ohne dass er ein Ereignis hatte. Ich komme noch einmal ganz kurz auf den Juni-Zeitpunkt: Da haben wir eine Todesrate von 50 Prozent, und wir haben 42 Prozent der Patienten, die noch in der Nachbeobachtung sind. Das heißt, wir haben eine Lost-to-follow-up-Rate oder, anders gesagt, einen Anteil von Patienten, die kein Ereignis hatten und auch nicht mehr in der Studie sind, von etwa 8 Prozent. Ähnlich ist es eben auch für den ersten Datenschnitt, wobei ich Ihnen da die genaue Zahl nicht sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, also 8 Prozent Schwund.

Herr Dr. Schwenke (Clovis Oncology): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben wir Frau Lüftner, anschließend Frau Müller und Herrn Professor Schönermark. – Dann machen wir zunächst mit Frau Lüftner weiter, dann Frau Müller.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Zu den Daten kann ich mich jetzt nicht äußern. Aber mir ist es aus der klinischen Perspektive wichtig, nochmals auf den primären Endpunkt PFS hinzuweisen. Darüber ist in diesem Haus ja schon viel diskutiert worden. Nur handelt es sich bei der Ovarialkarzinom-

Patientin bei Progression um eine hochsymptomatische Patientin: Sie ist schwer krank, sie hat Aszites, sie hat Pleuraergüsse; sie muss üblicherweise hospitalisiert werden, weil man sie in diesem Zustand nicht nach Hause schicken kann. Insofern ist PFS in dem Falle wirklich ein echter Morbiditätsparameter.

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

Frau Dr. Müller: Sicherheitshalber noch zwei ganz kurze Nachfragen zu der Diskussion von eben. Es gibt ja immer diese Kaplan-Meier-Kurve aus dem Dossier für das Overall Survival. Wenn Sie alle Patienten, die kein Ereignis hatten, zensiert haben, handelt es sich aber schon um eine ITT-Analyse, die Sie durchgeführt haben?

(Herr Dr. Schwenke [Clovis Oncology] nickt)

– Okay. Es steht auch so da; aber ich wollte mich noch mal vergewissern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schwenke hat genickt und damit die Frage bejaht; das Nicken haben wir ja nicht im Protokoll.

Frau Dr. Müller: Meine zweite Frage geht noch einmal an Frau Professor Lüftner, weil ich auch die Klinik nochmals besprechen wollte. Sie haben hier in Ihrer Stellungnahme wie auch bei früheren Bewertungen im Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom auf den hohen Stellenwert des rezidivfreien Intervalls und der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie gerade in diesem Anwendungsgebiet, das im Prinzip für die meisten Patientinnen aus einem Warten auf die jeweils nächste Chemotherapie besteht, hingewiesen. Könnten Sie darauf bitte noch einmal ein bisschen eingehen, vielleicht auch darauf, wie man aus Ihrer Sicht, also aus Sicht der Fachgesellschaft, diesen Vorteil, den Sie in diesem Bereich ja sehen, methodisch gut zeigen könnte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Professor Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich sehe eher die Patientinnen im einigermaßen fortgeschrittenen Alter, im Median um die 70, die schon terapiemüde und auch therapieunfähig sein können, mit einer Polyneuropathie und einer Knochenmarksinsuffizienz. Insofern sind wir sehr dankbar, wenn wir hier die Zeit bis zur nächsten Chemotherapie hinausschieben können, um die Patientin gegebenenfalls wieder therapiefähig zu machen, weil ich sonst aufgrund der additiven Toxizitäten ja nicht weiterkomme. Das ist gut abgebildet durch das PFS2, und das ist natürlich immer gut abgebildet durch robuste Lebensqualitätsparameter, deren Erhebung – aber das wurde ja ausgeführt – zu dem Zeitpunkt der Studieninitiierung zwar gewünscht, aber einfach noch nicht selbstverständlich war. Der härteste Endpunkt wäre das Overall Survival; darüber haben wir jetzt auch viel gesprochen. Außer dem PFS, was wir messen, wäre PFS2 schon ein ganz wichtiger Parameter, ebenso die Quality of Life.

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

Herr Dr. Mayer: Darauf wollte ich noch einmal eingehen. Frau Lüftner, Sie haben gerade gesagt, das ist eine hochsymptomatische Erkrankung im Progress. Aber in dieser ARIEL-3-Studie waren die Patienten nach der Symptomatik, die erhoben wurde, einzig nachteilig in der Intervention, und es sind ziemlich viele Nebenwirkungen aufgetreten, aber Lebensqualität haben wir keine. Das heißt: Wäre nicht irgendwie etwas zu erheben gewesen, diese hochgradige Symptomatik im PFS, oder liegt es vielleicht daran, dass die Patienten in der Studie um über zehn Jahre jünger waren als Ihre Patienten, also 60 Jahre im Mittel? Das sind ja keine hochbetagten Frauen, würde ich einmal sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da gebe ich Ihnen recht. Klar, die Studienpatienten sind anders selektioniert. Deswegen sind sie auch jünger. Das ändert aber nichts an der Symptomatik des Ovarialkarzinoms bei Progression. Das ist altersunabhängig, üblicherweise an den gleichen Stellen, wie schon genannt, die serösen Häute, die mit zur Aszites und zu Pleuraergüssen führen. Meines Erachtens ist das Problem – das ist ein methodisches Problem, das wir generell in der Onkologie haben –, dass wir ja sozusagen gerade an diesem Ende der Progression mit der Messung einen solitären Zeitpunkt haben, der relativ eng gefasst ist. Wenn wir die Patientin stationär aufnehmen und zwei Tage lang punktieren, ist diese Symptomatik auch schnell wieder reversibel; das muss man ganz klar sagen. Gerade beim Ovarialkarzinom sind es Zeitpunkte, da sie hochsymptomatisch ist, und dann, wenn wir Drainagen legen oder punktieren, ist es auch wieder relativ schnell kompensierbar. Nichtsdestotrotz ist die Patientin in Progression.

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

Herr Dr. Mayer: Ich weiß nicht, ob mir da vielleicht der pU helfen kann. Aber ich meine, wenn der Progress festgestellt wird, sind es ja normalerweise nicht zwei oder drei Visiten, sondern es geschieht bei der Visite, bei der sich der Patient vorstellt, bei der er hochsymptomatisch ist, wenn er kommt. Da wird doch auch an dieser Visite irgendetwas erhoben, Gesundheitszustand oder diese Symptomatik. Also, ich verstehe nicht, warum dann praktisch zum Erhebungszeitpunkt alles weg ist; der Gesundheitszustand ist kein Unterschied, die Symptomatik ist sogar nachteilig in der Intervention. Warum da die Symptomatik nicht irgendwie erfassbar ist, das verstehe ich tatsächlich nicht wirklich, muss ich sagen.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da muss ich Ihnen sagen: Ich müsste jetzt noch einmal genau schauen, wann wirklich hier eine Quality-of-Life-Evaluation stattgefunden hat. Aber das ändert nichts an der Tatsache: Die Patienten sind bei Progression symptomatisch.

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

Herr Prof. Dr. Schönermark (Clovis Oncology): Zum Gesamtbild gehört, glaube ich, durchaus auch die Beobachtung oder die Feststellung des IQWiG in der Dossierbewertung, dass wir es hier mit einem Set-up zu tun haben, innerhalb dessen wir in der aktiven Therapie gegen beobachtendes Abwarten messen, wobei nicht ganz unterscheidbar ist, welches therapieassoziierte Symptomatik und welches tatsächlich krankheitsassoziierte Symptomatik ist. Deswegen haben wir bei der Progressionsfeststellung einerseits die radiologische Befundung und andererseits die Befundung, die zusätzlich noch eine klinische Untersuchung und die Messung des Laborparameters beinhaltet, was dann auch erklärt, warum das zeitlich auseinanderliegt. Wenn Sie sich das typische Nebenwirkungsprofil anschauen, das alle PARP-Inhibitoren haben, so sind dabei gastrointestinale Symptome mit Nausea und Bauchproblemen führend. Das überlagert sich extrem zu den Symptomen. Natürlich ist Aszites ein klares klinisches Zeichen. Aber wir haben eben hier in der Studie wie auch in realiter eine Situation, in der diese beiden Symptome oder Symptomatiken und Ursachen sich überlagern und es deswegen meines Erachtens nicht so ganz klar methodisch abgrenzbar ist.

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

Frau Dr. Müller: An diesem Punkt möchte ich auch nochmals einhaken. – Sie haben ja eben schon geschildert, Herr Professor Schönermark, dass es bei der hier erhobenen Symptomatik und den Ne-

benwirkungen möglicherweise gewisse Überlagerungen gibt. Das Problem haben wir immer, weil man dies nicht immer klar auseinanderhalten kann. In der primären Erfassung machen wir ja keine Kausalitätsbewertung.

Ich hätte da gerne eine Auskunft; ich weiß nicht, ob sie von der DGHO oder auch von Ihnen gegeben wird. Es zeigten sich insgesamt bei den schweren unerwünschten Ereignissen nach CTCAE > 3 in den Gesamtraten Nachteile, auch in einigen Organsystemen – Sie haben es schon erwähnt: Gastrointestinaltrakt, besonders stark Lichtempfindlichkeitsreaktion und auch Erkrankungen des Blutes –; dann aber zeigte sich wiederum ein Vorteil, wohl gemerkt bei einem Placebovergleich – wir reden von der Erhaltungstherapie –, bei dem Organsystem Stütz- und Bewegungssystem, also Skelett, Muskulatur, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen, was zunächst einmal etwas verwundert. Könnten Sie dazu etwas sagen? Könnte das de facto ein Morbiditätsparameter sein, bei dem man gegebenenfalls statt eines Nebenwirkungsvorteils einen Benefit im Detail sieht? Wie ist das klinisch? Fällt Ihnen dazu etwas ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schönermark.

Herr Prof. Dr. Schönermark (Clovis Oncology): Wir haben es hier natürlich mit einer Situation zu tun, in der man ein bisschen den Teufel mit dem Beelzebub austreibt. Auf der einen Seite sind wir im Intervall zwischen hochtoxischen platinbasierten Chemotherapien, einer Therapie, die, wie Frau Professor Lüftner auch ausgeführt hat, eben häufig zu irreversiblen Schäden führt, insbesondere zu neurologischen Schäden und Schäden des Knochenmarks. Nach unserer Einschätzung bzw. auch nach dem, was wir von den Klinikern hören, ist das Nebenwirkungsprofil von Rucaparib, was aber auch für die anderen beiden PARP-Inhibitoren gilt, eine etwas andere Liga, eine etwas andere Schießklasse im Sinne der Beherrschbarkeit und auch im Sinne der Irreversibilität.

Was wir bei Rucaparib spezifisch sehen, ist der Umstand, dass wir bei den hämatologischen Nebenwirkungen anders abschneiden, also geringer, insbesondere bei der Thrombozytopenie. Zudem gibt es eben keine wesentlichen neurologischen Nebenwirkungen, auch keine schweren Nebenwirkungen. In der Anämie ist man ungefähr in der gleichen Schießklasse wie die anderen PARPs, aber auch bei der Neutropenie. Bei all dem, was mit Knochenmarksuppression oder Knochenmarkwirkung zu tun hat, liegen wir also besser, wobei das kein direkter Vergleich ist. Das ist einfach nur eine deskriptive Beschreibung des Nebenwirkungsprofils.

Es gibt inzwischen auch erste Hinweise auf folgenden Sachverhalt; das macht die Kollegin Havrilesky] aus North Carolina, die das auch bei der ASCO vorgestellt hat, mit sehr umfangreichen Patientenpräferenzstudien – schon 2014 ist die erste Studie in *Cancer* erschienen – bei Patientinnen mit Ovarialkarzinom, vor allem mit rezidivierendem Ovarialkarzinom. Es wurde jetzt nochmals als Poster in einer Subpopulation von Patientinnen vorgestellt, die mit PARP-Inhibitoren behandelt wurden: Die Patientinnen ranken das progressionsfreie Survival als Zielwert mit der absolut höchsten Priorität. Allerdings sind sie auch bereit, dies bei schweren Nebenwirkungen – hier führen die neuropathischen Phänomene, also insbesondere die Neuropathien durch die Platinbehandlung – einzutauschen. Das heißt also: Sie sind bereit, ein kürzeres PFS in einem solchen Discrete Choice Experiment zu akzeptieren, wenn denn die platinbasierten Nebenwirkungen weg sind.

Ob man daraus, wie Sie vorschlagen, einen eindeutigen Vorteil ableiten kann, ist methodisch sicherlich angreifbar. Aber ich glaube, wir würden uns der Einschätzung anschließen, dass PARP-Inhibitoren ein recht beherrschbares Nebenwirkungsprofil haben, insbesondere Rucaparib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da müsste es jetzt eigentlich eine Nachfrage geben. – Ja, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Herr Schönermark, das klingt alles sehr logisch. Aber dann wäre es natürlich umso schöner gewesen, wenn wir hier die Lebensqualität gehabt hätten. Dann hätten wir nämlich genau diesen Deal nachvollziehen können: Sind die Patienten hier bereit, die Nebenwirkungen, die ja durchaus deutlich sind, auf Kosten des früheren Progresses zu akzeptieren? Das ist die gleiche Frage, die sich hier stellt. Man hätte hier die Lebensqualitätsdaten brauchen können, um dann zu sehen, ob möglicherweise eine Drainage angezeigt ist – Aszites habe ich selber oft genug punktiert; wie Sie sagen, geht das Symptom dann schnell weg, sodass es eigentlich nicht so ganz schwierig ist, und sehr invasiv ist der Eingriff auch nicht, also eine beherrschbare Nebenwirkung – oder eben bleibende bzw. deutliche Nebenwirkungen der Intervention in Kauf genommen werden. Hinsichtlich dieser Frage wiederum hätte die Lebensqualität meines Erachtens etwas an Aufklärung bringen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner wird jetzt meine Verwirrung wahrscheinlich beseitigen, denn wir tauschen PFS gegen Lebensqualität.

(Frau Teupen: Ja!)

Frau Lüftner hat aber eben PFS als zentrales Element dargestellt. Außerdem ist vor einer Viertelstunde gesagt worden, das sei alles irgendwie beherrschbar. Also, meine Verwirrung kommt jetzt so langsam an einen Punkt, an dem ich sage: Jou, jetzt müssen wir uns irgendwas Passendes heraussuchen. – Frau Lüftner, können Sie das vielleicht einmal sortieren?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich möchte ganz konkret auf Frau Müllers Fragen eingehen. Zum einen: Die Patienten haben von der Basis her gastrointestinale Probleme; sie haben eine Peritonealkarzinose. Selbstverständlich kann es unter Einleitung eines PARP-Inhibitors zu Übelkeit kommen; aber, mit Verlaub, dafür gibt es Medikamente, das können wir üblicherweise einstellen.

Aber Ihre ganz konkrete Frage war ja auf das skelettale System bezogen. Entweder ist es ein methodischer Zufall, oder, mir durchaus vorstellbar, eine Patientin, die nicht progredient ist, ist mobil, und nichts tut mehr weh als unbenutzte Muskulatur einer nicht beweglichen Patientin, insbesondere lumbal und nachts. Also, das ist das Einzige, wie ich daraus eine klinische Konklusion ziehen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte noch? Die Verwirrung dauert noch an.

– Frau Boldt, bitte.

Frau Dr. Boldt: Mich würde noch interessieren, in welchem Versorgungssektor die Patienten bezüglich der Initiierung der Therapie und der Therapiebegleitung behandelt werden. Vielleicht können das der Hersteller und auch Frau Lüftner beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das sind ausschließlich ambulante Patienten. Sie sind ja sozusagen so selektioniert, dass sie eine Remission auf ihre vorangehende platinbasierte Therapie haben. Sie werden ausschließlich ambulant behandelt, und das geht auch gut. Ansonsten wäre das ja wirklich kontraproduktiv. Das heißt, die Patienten sind ambulant zu führen. Selbst dann, wenn sie Nebenwirkungen aufgrund der Therapie haben, werden sie auf keinen Fall hospitalisiert.

Frau Dr. Boldt: Meinen Sie ambulant im Krankenhaus oder ambulant in der niedergelassenen Praxis?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Sowohl als auch, in allen ambulanten Sektoren, die wir haben, also bei niedergelassenen Gynäkologen und Onkologen genauso gut wie in MVZs und in Hochschulambulanzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Frau Friedmann.

Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology): Ich möchte noch ergänzen, dass es eben ein Vorteil von Rucaparib und der PARP-Inhibitoren ist, dass es sich um eine orale Therapie handelt und dies den Patientinnen die Möglichkeit gibt, sich in ihrem normalen Umfeld aufzuhalten, soweit es möglich ist, im Vergleich zu einer Chemotherapie, die ja mit intravenösen Behandlungen verbunden und wesentlich schwerwiegender ist, die auch die Patientinnen viel stärker aus ihrem Umfeld herausreißt. Zudem stellt eben auch die Verschiebung der Progression einen enormen Vorteil für die Patientinnen dar.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine letzte Frage an Frau Professor Lüftner. Dabei geht es um das Anwendungsgebiet A, also die Thirdline-Therapie bei den mutierten Patienten. Da hatten Sie in Ihrer Stellungnahme auch zu unserer benannten zVT Stellung genommen und darauf hingewiesen, dass auch Gemcitabin und Paclitaxel hier weitere Optionen wären, wenn eine platinbasierte Chemotherapie nicht mehr infrage kommt. Vielleicht könnten Sie noch einmal etwas dazu sagen, wie das in der Realität ist, welchen Stellenwert sie haben; Sie haben auch gesagt, sie seien effektiv.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Natürlich kann man das auch machen, wenn man es bei der individuellen Patientin kann und es auch anstrebt. Wie vorher schon ausgeführt: Diese Patientinnen sind vielfach chemotherapeutisch vorbehandelt, und wir suchen für diese Patientinnen sehr wohl die Pause, damit sie einmal durchatmen können, sowohl die Patientin subjektiv wie auch ihre Organfunktionen. Paclitaxel ist eine Option, gerade für Patientinnen, die mehrfach vorthesapiert sind und immer wieder angesprochen haben. Das ist ja beim Ovarialkarzinom nicht selten. Aber wenn wir das nicht können, weil wir die Patientin dann in den Rollstuhl bringen, dann bringt uns das nicht voran. Gleichermäßen ist Gemcitabin häufig für vorbehandelte Patienten aufgrund der Thrombopenien einfach zu knochenmarktoxisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist das ausreichend, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Ich warte noch auf den Stellenwert in der Praxis im Vergleich zu den von uns benannten zVT-Optionen.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Der Stellenwert in der Praxis ist der Stellenwert für die Patientin in dem Sinne, dass sie in wirklicher Weise entlastet wird und dass wir Optionen, die wir vielleicht später noch mal brauchen können, wenn die Organfunktionen wiederhergestellt sind, dann später auch nutzen. Also, wenn Sie so wollen, ist das ein Mosaikstein, den wir dazwischenschieben, auf dass sich gegebenenfalls die Neuropathie zurückbildet, damit wir dann gegebenenfalls ein Paclitaxel reinduzieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich mal in die Runde: keine weiteren Fragen. – Dann würde ich dem pU noch einmal die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht, sofern

Sie es wünschen, die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, die wir in der vergangenen Stunde diskutiert haben. Wer macht das? – Frau Dr. Friedmann, bitte.

Frau Dr. Friedmann (Clovis Oncology): Vielen Dank. – Ich möchte am Schluss zusammenfassen. In der Rezidivtherapie stellt Rucaparib die einzige zugelassene Therapiemöglichkeit dar. In der Erhaltungstherapie zeigt sich Rucaparib auf Basis der signifikanten Ergebnisse der ARIEL 3 beim progressionsfreien Überleben und hinsichtlich der Zeit bis zur Folgetherapie als eine sehr gute Option. Dies war das primäre Therapieziel der Erhaltungstherapie und ist das primäre Therapieziel in dieser spezifischen Indikation Ovarialkarzinom und der Patientensituation, wie wir auch jetzt hier gehört haben. Die Nebenwirkungen sind handhabbar und können im Bedarfsfall durch symptomatische Behandlung oder auch durch Dosisreduktion therapiert werden.

Der positive Trend für das Gesamtüberleben in der Erhaltungstherapie ist ersichtlich, basierend auf den bisherigen Datenschnitten und auch mit dem Stand Juni 2019 mit 49 Prozent noch lebenden Patientinnen. Eine finale Auswertung der OS-Daten erwarten wir, wie dargestellt, zum Ende 2022. Dies ist dann geplant, wenn noch 30 Prozent der Patientinnen am Leben sind. Wir hoffen, dass es erst später ist, weil dies bedeutete, dass die Patientinnen länger leben.

Zusammenfassend ist es nach der Diskussion und auch dem von Frau Professor Lüftner Dargestellten so, dass die PARP-Inhibitoren und damit eben Rucaparib immer mehr als eine Therapieoption in den Vordergrund rücken und das beobachtende Abwarten als Möglichkeit immer weiter zurückgeht. Das heißt, wir sehen in den letzten fünf Jahren eine deutliche Veränderung der Therapie des Ovarialkarzinoms. – Vielen Dank für die Möglichkeit der Zusammenfassung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Friedmann. – Herzlichen Dank, meine sehr verehrten Damen und Herren, dafür, dass Sie unsere Fragen beantwortet haben. Wir werden das, was wir in der letzten Stunde diskutiert haben, selbstverständlich in unsere Bewertung einbeziehen und dann eben auch das Verfahren unter Berücksichtigung dessen, was jetzt hier besprochen worden ist, fortführen. – Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11:05 Uhr