

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Olaparib (D-459)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. November 2019
von 11:01 Uhr bis 12:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnen der Firma **AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG:**

Frau Bocuk
Frau Holtmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Frau Hoffmann
Herr Dr. Sippel

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Bergner
Frau Dr. Büchner
Frau Fimm
Frau Specht

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Menzler
Herr Nasy

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Eisai GmbH:**

Herr Mehlig

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

Frau Donnermeyer
Frau Dr. Pöllinger

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

Frau Dr. Hell
Frau Dr. Konermann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Juhnke
Herr Dr. Kurucz

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Prof. Dr. Maschmeyer

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Schmidt

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Senologie e. V. (DGS):**

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Herr Dr. Rasch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Runkel

Herr Dr. Kayser

Beginn der Anhörung: 11:01 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses: Olaparib, die zweite. Weil sich Frau Büchner so freut, hier zu sein, haben wir sofort zwei Bewertungen hier hintereinander gesetzt, jetzt zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms.

Basis der heutigen mündlichen Anhörung im Stellungnahmeverfahren ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Oktober 2019 zum vorgelegten Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca GmbH, zum anderen die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Kommission Mamma der Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie e. V. in der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V., dann die Deutsche Gesellschaft für Senologie, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Astellas Pharma GmbH, Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, Eisai GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH, Pfizer Pharma GmbH, Roche Pharma AG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich begrüße Sie alle ganz herzlich und muss jetzt, wie gehabt, fürs Protokoll die Anwesenheit feststellen und weise auch erneut darauf hin, dass Sie dann bitte vor Wortmeldungen ihren Namen und das entsendende Unternehmen oder die Gesellschaft nennen, die Sie vertreten, weil wir Wortprotokoll führen.

Für AstraZeneca müssten Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Bergner, Frau Fimm und Frau Specht da sein – jawohl –, für die AkdÄ zum einen Herr Professor Dr. Ludwig und zum anderen Herr Professor Dr. Maschmeyer – beide sind gesehen worden –, dann für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Schmidt – er ist auch da –, ebenso für die DGHO Frau Professor Lüftner. Herr Professor Hartkopf für die Deutsche Gesellschaft für Senologie fehlt im Augenblick noch.

Von der pharmazeutischen Industrie müssten Frau Bocuk und Frau Holtmann für AbbVie da sein – jawohl –, dann Frau Hoffmann und Herr Dr. Sippel für Astellas – jawohl –, Herr Dr. Menzler und Herr Nasy für Daiichi – jawohl –, weiter Herr Mehlig für Eisai – ja –, Frau Donnermeyer und Frau Dr. Pöllinger für MSD – jawohl –, Frau Dr. Hell und Frau Dr. Konermann für Roche – ja. Herr Juhnke und Herr Dr. Kurucz für Sanofi sind auch noch da, ebenso Herr Rasch für den vfa. Außerdem müssten noch Frau Dr. Runkel und Herr Dr. Kayser für Pfizer da sein. Ich dachte schon, Herr Kaiser vom IQWiG hätte zu Pfizer gewechselt.

(Heiterkeit)

Das wäre ein Wunder gewesen. Dann hätten wir kurz eine Sitzungsunterbrechung gemacht, damit ich meine Schnappatmung bekämpft hätte, womit nichts gegen den pharmazeutischen Unternehmer gesagt ist.

Frau Büchner, Sie kennen das Procedere schon: Sie haben Gelegenheit zu einem kurzen einführenden zusammenfassenden Vortrag. – Bitte schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Wir kommen jetzt zu einer vollkommen anderen Therapiesituation als in der vorherigen Anhörung. Sie kennen das wahrscheinlich, wenn Sie diese Anhörungen haben. Ich musste mich draußen einmal schütteln. Aber der Reihe nach: Ich bin heute hier mit Herrn

Dr. Bergner und Frau Fimm aus der Medizin und mit Frau Specht aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

An dieser Stelle geht es also um Olaparib in der Indikation lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Mammakarzinom. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung für diese Indikation von Olaparib einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt, was auch unserer Einschätzung entspricht, die wir im Dossier dargestellt haben. Gleichwohl gibt es einige Themen, die wir im Folgenden ansprechen möchten.

Erstens möchte ich einmal kurz auf die Patientenpopulation eingehen, also darauf, welche Patientinnen und Patienten genau für die Olaparib-Therapie infrage kommen. Ich werde an dieser Stelle ebenfalls von Patientinnen sprechen; wir wissen natürlich, dass auch einzelne Patienten davon betroffen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber das verkürzt es, und auf Einzelschicksale können wir keine Rücksicht nehmen, obwohl der Patient, auch der männliche, im Mittelpunkt steht; das ist ganz klar.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Sehr gut; dann haben wir da ein gleiches Verständnis. – Zweitens möchte ich die Sicherheitsvorteile von Olaparib erläutern. Diese sind in dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet für die Patientinnen von besonderer Relevanz. Nicht zuletzt möchte ich einmal kurz auf die Wirksamkeitsvorteile von Olaparib eingehen.

Zum ersten Punkt, der Olaparib-spezifischen Patientenpopulation: Olaparib ist seit April dieses Jahres auch für die Behandlung des Mammakarzinoms zugelassen. Das ist neben dem Ovarialkarzinom die zweite Tumorentität, in der Olaparib zum Einsatz kommt. Bei der Zielpopulation handelt es sich um eine sehr klar abgegrenzte und verhältnismäßig kleine Population, verglichen mit der Gesamtheit aller an Brustkrebs erkrankten Patientinnen. Gemäß Label müssen mögliche Patientinnen nämlich diverse Kriterien erfüllen, und zwar müssen sie zum einen eine BRCA-Mutation in der Keimbahn aufweisen, einen HER2-negativen Tumor haben, sich in einem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium befinden und bereits mit Chemotherapie, also einem Anthrazyklin oder einem Taxan, in der neoadjuvanten, adjuvanten oder metastasierten Situation vorbehandelt worden sein. Für die Hormonrezeptor-positiven Patientinnen gilt zusätzlich, dass sie mindestens auf einer endokrinen Therapie progressiert sein müssen.

Daran erkennt man schon, dass es sich in der vorliegenden Indikation um eine palliative Therapiesituation handelt; Olaparib wird hier nicht in der Erhaltungs- oder adjuvanten Therapie gegeben. In diesem lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Stadium ist der Brustkrebs oft inoperabel und in der Regel unheilbar. Das Fünfjahresüberleben beträgt in dieser Situation lediglich 25 Prozent.

Wichtig ist an dieser Stelle vielleicht noch, dass die Patientinnen in der Zielpopulation relativ jung sind. Die Trägerinnen der BRCA-Mutation erkranken im Durchschnitt 20 Jahre früher an Brustkrebs als die Patientinnen ohne BRCA-Mutation, sodass die Patientinnen bei der Diagnose im Durchschnitt 40 Jahre alt sind. In der Zulassungsstudie zum Mammakarzinom – sie heißt OlympiAD – waren die Patientinnen im Durchschnitt 45 Jahre alt. Bei Einschluss in die Studie hatten sie bereits eine nahezu fünfjährige Brustkrebserkrankungshistorie mit den entsprechenden Therapien hinter sich. Zur Veranschaulichung: Das heißt also, dass diese Patientinnen mit 45 Jahren mit einer palliativen Situation konfrontiert sind, die zudem mit einer extrem schlechten Prognose belegt ist.

Die therapeutischen Möglichkeiten in dieser Erkrankungssituation, diesem Erkrankungsstadium, sind sehr eingeschränkt. Gemäß Leitlinie sind die Therapieoptionen hier Zytostatika. In der Zulassungsstudie OlympiAD wurde Olaparib eben auch gegen Chemotherapie nach Wahl des Arztes, bestehend aus Vinorelbin oder Capecitabin oder Eribulin, verglichen. Die gemäß Zulassung infrage kommenden

Patientinnen haben bereits in den vorhergehenden Therapielinien Chemotherapie erhalten, und sie werden höchstwahrscheinlich auch in der danach folgenden Therapielinie wieder Chemotherapie erhalten. Neben den Chemotherapie-assoziierten Toxizitäten wird das Leben der Patientinnen natürlich auch durch die intravenöse Verabreichung beeinflusst. Olaparib ist an dieser Stelle der erste verfügbare PARP-Inhibitor zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Mammakarzinoms. Es besteht also erstmals die Möglichkeit, die Patientinnen in dieser Therapiesituation chemotherapiefrei zu behandeln.

Kommen wir zum zweiten Punkt: In der Olaparib-Studie zeigt sich ein erheblicher Vorteil bei der Vermeidung von schweren unerwünschten Ereignissen. Das Risiko, ein schweres unerwünschtes Ereignis zu bekommen, ist unter Olaparib mehr als halbiert. Also, wir haben eine Risikoreduktion von 25 Prozent. Darüber hinaus traten die Abbrüche auch aufgrund von Nebenwirkungen seltener und auch später auf.

Für besonders bemerkenswert halte ich und besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle die Vorteile bei den spezifischen unerwünschten Ereignissen wie Hand-Fuß-Syndrom und Alopezie. Alopezie ist für die Patientin sicherlich immer eine sehr relevante Nebenwirkung, da dadurch die Krebserkrankung direkt für die Umwelt sichtbar wird. Unter Olaparib trat bei 3 Prozent der Patientinnen Alopezie auf, im Vergleich zu 13 Prozent unter Chemo; das Hazard Ratio hierzu betrug 0,12.

Das Hand-Fuß-Syndrom, ebenfalls eine sehr belastende schwerwiegende Nebenwirkung, ist eine häufige Begleiterkrankung von Zytostatika. Es kommt dabei je nach Schweregrad zu Rötungen, Blasen, Abschuppungen der Haut, aber auch zu Schwellungen und Taubheitsgefühl in den Handflächen, aber auch in den Fußsohlen, was tatsächlich die Bewältigung auch alltäglicher Aufgaben stark beeinträchtigt und teilweise sogar unmöglich macht. Das Hand-Fuß-Syndrom trat unter Olaparib in der Studie lediglich bei einer Patientin oder einem Patienten auf, während diese belastende Nebenwirkung unter Chemotherapie bei 21 Prozent der Patienten auftrat. Das ist tatsächlich ein Hazard Ratio von 0,02.

Diese sehr überzeugenden Ergebnisse übertragen sich aus unserer Sicht insgesamt in einen beträchtlichen Zusatznutzen. Hinsichtlich der hinzugewonnenen chemotherapiefreien Behandlungszeit ist natürlich für die Patientinnen wichtig, dass wir hiermit nicht nur eine wirksame antitumorale Therapie haben, sondern auch, dass deren Lebensqualität mindestens aufrechterhalten oder sogar verbessert wird. Mit präspezifischer Methodik konnte bei Olaparib eine Verbesserung der Lebensqualität gezeigt werden; das sind auch Ergebnisse, die gerade im Oktober im *European Journal of Cancer* publiziert wurden.

Als letzten Punkt möchte ich noch einmal auf die Wirksamkeitsparameter unter Olaparib zu sprechen kommen. Insgesamt konnte das Tumorsprechen unter Olaparib im Vergleich zur Chemotherapie bei mehr als doppelt so vielen Patienten erreicht werden. Dabei war die Zeit bis zum Ansprechen vergleichbar zur Chemotherapie, was in dieser Therapiesituation natürlich von großer Relevanz ist. Das progressionsfreie Überleben wurde von vier auf sieben Monate verlängert. Das spiegelt sich dann natürlich wiederum in der Zeit bis zur nachfolgenden Therapie. Wie bereits gesagt, sind die nachfolgenden Therapien auch Chemotherapien, die mit schweren Nebenwirkungen assoziiert sind. In der Studie konnte das TFST von vier Monaten unter Chemo auf neun Monate unter Olaparib verlängert werden. Das ist statistisch signifikant und klinisch relevant.

Ergänzend bemerkenswert ist sicherlich auch, dass wir in einer präspezifizierten Subgruppenanalyse einen signifikanten Vorteil im Gesamtüberleben sehen können, und zwar für die Subgruppe von Patienten, die zwar eine Chemotherapie in der neoadjuvanten oder adjuvanten Therapiesituation bekommen haben, aber eben noch keine Chemo gegen den metastasierten Brustkrebs. Das mediane

Gesamtüberleben lag bei den Chemotherapie-Patienten bei knapp 15 Monaten im Vergleich zu über 23 Monaten unter Olaparib; das ist ein Vorteil von acht Monaten.

Zusammenfassend lässt sich damit aus unserer Sicht abschließend feststellen, dass wir mit Olaparib eine Substanz mit einer besseren antitumoralen Wirksamkeit sowie einem wesentlich besseren Sicherheits- und Nebenwirkungsprofil im Vergleich zur Chemotherapie zur Behandlung des BRCA-mutierten Brustkrebses zur Verfügung haben, was aus unserer Sicht in eine bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapielevanten Nutzens mündet und damit einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation rechtfertigt. – Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort an Sie zurückgeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Büchner, für diese Einführung. – Die erste Frage richtet sich auch direkt an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG hat in seiner Dossierbewertung die Responderanalysen zur Symptomatik und zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität als nicht verwertbar angesehen; Sie hatten gerade eben auf die Lebensqualität rekurriert. Das IQWiG hat hierfür zwei Gründe angegeben. Zum einen wurde ausgeführt, dass Angaben zu Anteilen der an Tag 1 zensierten Patienten fehlten, und zum anderen, dass Anteile der aufgrund des Vorliegens von nur einem Messwert zensierten Patienten andererseits eben auch fehlten.

Sie haben zu den an Tag 1 zensierten Patienten aufgrund ihres Wertes zu Studienbeginn Unterlagen nachgereicht; Sie haben also der Kritik des IQWiG Rechnung getragen. Zum zweiten Aspekt ist nichts geliefert worden. Deshalb hier einfach nur meine Frage, weil dies für uns von einiger Relevanz wäre: Gibt es da noch irgendetwas, oder können Sie das nicht definieren und bestimmen? – Frau Specht, bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Sie haben das sehr gut wiedergegeben, Herr Hecken. – Wir haben unterschiedliche Analysen zur Lebensqualität eingereicht, also zum einen die mittlere Veränderung zu Baseline, was durchaus auch aus Sicht des IQWiG eine akzeptierte Auswertemethodik darstellt. Zum anderen haben wir auch die Responderanalysen hinsichtlich der Zeit bis zur Verbesserung oder bis zur Verschlechterung um zehn Punkte dargestellt. Es gibt ja auch Patienten, die sich anhand ihres Baseline-Scores nicht mehr verbessern oder verschlechtern konnten. Ursprünglich haben wir diese Patienten zu Tag 1 zensiert, weil sie ja quasi das Event nicht mehr haben können. Daher wurde im IQWiG-Nutzenbewertungsbericht festgestellt, dass diese Anzahl der zensierten Patienten nicht klar hervorgehe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das haben Sie nachgeliefert.

Frau Specht (AstraZeneca): Genau. Das haben wir nachgeliefert, und vielleicht liegt hier tatsächlich ein Missverständnis vor: Wir haben mit der Stellungnahme alle in die Analyse eingegangenen Patienten dargestellt. Die Tabelle 1 in unserer Stellungnahme spiegelt also alle ausgewerteten Patienten, wobei man auch sieht, dass sozusagen der Unterschied zwischen beiden Studienarmen maximal 8 Prozentpunkte darstellt. Ich glaube, maximal haben wir zehn Patienten, die zu Tag 1 zensiert wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu klarstellend Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: In der Tat haben Sie die Daten zu denjenigen dargestellt, die aufgrund ihres Messwertes nicht eingehen konnten, weil sie sich ohnehin nicht mehr verbessern konnten. Diese Informationen lagen tatsächlich schon im Dossier vor. In den Ausführungen zur Operationalisierung für den Endpunkt „Zeit bis zur Verschlechterung“, die ja tatsächlich nur aus dem Dossier hervorgehen,

weil das post hoc so gemacht wurde, ist die Formulierung zumindest irreführend oder zumindest widersprüchlich oder nicht ganz nachzuvollziehen. Die Frage ist: Was ist mit Patienten, die tatsächlich nur einen Wert zu Baseline hatten, wie ist mit ihnen umgegangen worden? Sind sie bis zum Studienende, bis zum Beobachtungsende weiter beobachtet worden? Sind sie an Tag 1 zensiert worden? Die Formulierung besagt: Patienten, die keine klinisch relevante Verschlechterung aufwiesen bzw. gestorben sind, wurden zum letztmöglichen Zeitpunkt oder zum Zeitpunkt des Todes zensiert. – Das heißt, für Patienten, die nur einen Baseline-Wert hatten und nicht gestorben sind, geht aus dieser Formulierung nicht hervor, was mit ihnen passiert. Das war uns einfach unklar. Deswegen wäre es gut, wenn Sie das noch einmal erläutern könnten.

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

Frau Specht (AstraZeneca): Es gibt tatsächlich in dem Olaparib-Arm zwei Patienten und in dem Chemotherapie-Arm vier Patienten, bei denen eben nicht zwei Analysepunkte vorlagen. In die Analyse sind also Patienten eingegangen, bei denen mindestens zwei Fragebögen vorlagen, zum einen zu Baseline und zum anderen zu post-Baseline. Das geht sozusagen aus dem Header der Tabelle hervor: Wir haben das N von 205 und n von 203 bei Olaparib, und für die Chemotherapie sind das entsprechend 93 von 97 Fragebögen, die in die Analyse eingingen.

Zu den von Ihnen weiter angemerkten Zensierungen, also wenn sozusagen keine bestätigte Verschlechterung vorlag: Solche Patienten gab es nicht; also wurden sie hier nicht zensiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine Nachfrage, Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Eine Nachfrage dazu. In den MMRM-Analysen ist es ja so, dass Patienten, die nur einen Messwert hatten, also zum Beispiel zu Baseline, tatsächlich gar nicht eingegangen sind, und deswegen kommt es ja auch zu diesen Differenzen. Deswegen war uns unklar, ob diese Patienten, die tatsächlich nur einen Messwert hatten, weil sie sich auch nicht verschlechtern konnten, weil man gar kein Vergleichsmaß hat, ebenfalls zu Tag 1 zensiert worden sind oder nicht. Aber das, würden Sie jetzt sagen, ist nicht so?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Specht.

Frau Specht (AstraZeneca): Das ist nicht so. Diese Patienten sind nicht in die Analyse eingegangen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Sie sind nicht in die Analyse eingegangen für die Zeit bis zur Verschlechterung, das heißt, gar nicht erst in die Grundgesamtheit, oder sind sie eingegangen und zu Tag 1 zensiert worden, oder sind sie eingegangen und ist für sie Beobachtungszeit eingegangen? Das ist jetzt gerade die Frage. Also, wenn Sie sagen, sie seien nicht in die Analyse eingegangen, würde ich daraus interpretieren: Die gehen gar nicht erst in die Grundgesamtheit ein, was natürlich auch nicht gut wäre, was übrigens das Gleiche wäre, wie zu Tag 1 zu zensieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Fimm.

Frau Fimm (AstraZeneca): Vielleicht kann ich hier kurz nochmals auf das Protokoll mit abstellen. Grundsätzlich ist es immer so: Wenn Patienten im weiteren Studienverlauf Missing Values haben, dann werden sie zensiert, weil man ja nicht mehr genau weiß, was mit ihnen passiert ist. In diesem Fall wäre es so: Man weiß, was bei Baseline los war, aber danach eben nichts mehr. Deswegen wur-

den sie dann präspezifiziert einfach an dem letztverfügbaren Wert zensiert, was dann in diesem Sinne der Baseline-Wert war. Sie hatten quasi einen Baseline-Wert; aber da es keinen weiteren mehr gibt, mussten sie eigentlich nach Protokoll dann wegen dieser Missing Values beim letzten verfügbaren Wert zensiert worden sein, was der Baseline-Wert wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Demzufolge sind doch mehr Patienten, als Sie jetzt in der Tabelle in der Stellungnahme beschrieben haben, zu Tag 1 zensiert worden, nämlich genau diejenigen, die auch nicht in die MMRM-Analyse eingegangen sind. Ist das richtig?

Frau Fimm (AstraZeneca): Ich glaube, man kann das nicht ganz so genau sagen. Das sind zumindest die Zahlen, die wir herausgefunden haben, die wir aus den Dokumenten bezogen haben. Natürlich könnten wir ansonsten auch noch einmal nachfragen. Aber, ehrlich gesagt, ist das einfach in der präspezifizierten Analyse so gewesen, und das ist eigentlich der ganz normale Fall, wie man solche Daten auswerten müsste oder kann. Man kann sie ja nicht entgegen der Methodik, die im Protokoll genannt wurde, weiterlaufen lassen. Darin steht eben einfach, dass bei Missing Values dann zensiert werden soll. Man kann auch die Patienten unter Risiko in der Tabelle ablesen, zumindest in den Kaplan-Meier-Plots.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Wir haben natürlich versucht, an diesen Kurven etwas abzulesen. Das hat nicht so richtig gut geklappt, muss man sagen. Aber trotzdem fasse ich das noch einmal zusammen: De facto gehen diese Patienten, die nur einen Baseline-Wert haben, nicht informativ in die Analyse ein, wenn sie zu Tag 1 zensiert werden. Das ist doch so, und das haben Sie gerade bestätigt, richtig?

Frau Fimm (AstraZeneca): Ja, das geht auch nicht anders. Wir können es noch einmal nachprüfen lassen, wenn es Ihnen so wichtig ist.

Herr Dr. Vervölgyi: Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie können uns ja eine Mitteilung machen, falls Sie noch etwas anderes herausfinden. – Frau Büchner, bitte.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich glaube, wir sind etwas verwirrt, was ganz konkret die Frage ist. Sie fragen, ob sich diese fünf Patienten in irgendeiner Form in der Auswertung wiederfinden. Ist das genau die Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: In die MMRM-Analyse gehen nur diejenigen Patienten ein, die mehr als einen Messwert haben. Daran kann man sehen, dass es allein schon deswegen zu großen Differenzen von Patienten kommt, die nicht in die Analyse eingehen. Deswegen sind die MMRM-Analysen nicht zu verwerten, auch wenn sie eigentlich erst einmal eine valide Analyse darstellen, aber hier in dem Fall halt nicht, weil zu viele Missings dabei sind.

Wenn nun diese Patienten, die nur einen Messwert haben, in der Überlebenszeitanalyse zu Tag 1 zensiert werden, dann gehen sie de facto nicht in die Analyse ein. Sie sind zwar quasi in der Grundgesamtheit enthalten; aber da sie an Tag 1 zensiert werden, ist es das Gleiche, als wenn man sie gar

nicht in die Analyse mit hineinnahme. Das ist das Problem an dieser Stelle. Deshalb ist eben die Frage: Wie viele Patienten sind insgesamt an Tag 1 zensiert worden? Sie haben am Anfang gesagt, das wären nur diejenigen, die einen Baseline-Wert über 90 oder unter 10 hatten. Aber ich habe jetzt entnommen, dass das nicht so ist, sondern dass Patienten, die nur einen Messwert haben, auch tatsächlich zu Tag 1 zensiert worden sind, und das sind deutlich mehr. Das ist jetzt die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ja, bitte schön, Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ja, haben wir verstanden. Wir können versuchen nachzuliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie müssen versuchen, zu quantifizieren, wie viele dann möglicherweise im Verlaufe nach Tag 1 verschollen sind, um das einmal ganz einfach zu beschreiben, und die dann eben auf diese Tag-1-Zensierung angerechnet worden sind.

Jetzt aber zum Inhaltlichen: Es ist ja auch ganz spannend, wenn man sich darüber unterhält. Wir haben in den Stellungnahmen relativ differenzierte Auseinandersetzungen mit folgender Frage gesehen: Wie sieht es mit Subgruppeneffekten beim Endpunkt Gesamtüberleben aus? Das IQWiG hat für die im konkreten Behandlungsbild vorbehandelten Patienten – Entschuldigung, für die ohne vorherige Chemotherapie – einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen, hingegen für die vorbehandelten, also diejenigen mit vorheriger Chemotherapie, nicht.

In den Stellungnahmen wird von einigen Stellungnehmern doch sehr deutlich zum Ausdruck gebracht, dass man gewisse Probleme mit der getrennten Bewertung des Zusatznutzens für Patientinnen mit vorheriger bzw. ohne vorherige Chemotherapie hat. Man spricht zum einen die kleine Fallzahl in den Subgruppen an. In diesem Zusammenhang wird dann folgerichtig der Aussagewert der hier gezeigten Ergebnisse infrage gestellt. Darüber würde ich jetzt gerne mit den Klinikern sprechen, AkdÄ und Herr Professor Schmidt. Ich würde mit der AkdÄ beginnen: Sehen Sie die Aufteilung, wie sie das IQWiG vorgenommen hat, auch auf der Basis der sie triggernden Daten als zielgerichtet an? Es ist eben auch folgende Frage schon angesprochen worden: Ist die zugrunde liegende Studie überhaupt darauf gepowert, dann am Ende des Tages Subgruppenunterschiede zu zeigen, ja oder nein? Das müsste an der Stelle erörtert werden. – Herr Ludwig, fangen wir mit Ihnen an.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich würde gerne zunächst betonen, dass wir diese Wirkstoffgruppe durchaus als sehr interessant und als eine wichtige Ergänzung für die Behandlung gynäkologischer Tumoren ansehen, wir allerdings die vorliegende Studie etwas anders bewerten als das IQWiG. Es ist ja eher ungewöhnlich, dass wir nur einen geringen Zusatznutzen und das IQWiG einen beträchtlichen sieht. Die Gründe dafür wird Ihnen gleich Herr Professor Maschmeyer nennen, stellvertretend für die Experten, die sich diese Studie bei uns angeschaut haben.

Ich möchte zwei Dinge noch erwähnen. Zum einen ist ja in beiden Publikationen, wie eingangs vom pharmazeutischen Unternehmer genannt wurde, sehr transparent auf die Limitation in dieser Studie eingegangen worden. Es wurde in der Publikation sogar klar formuliert, dass sie nur hypothesengenerierend sein kann. Das finde ich zunächst sehr kritisch und begrüße es außerordentlich.

Die Darstellung der Nebenwirkungen empfand ich als etwas fragmentarisch, ehrlich gesagt, weil eben einige Nebenwirkungen von Olaparib, die auftreten, gar nicht erwähnt wurden: Anämie, Übelkeit, Fatigue, aber auch andere Dinge wie die Neutropenie treten auf, können aber gar nicht interpretiert werden. Eine Neutropenie alleine ist keine entscheidende Nebenwirkung, wenn ich nicht weiß, ob der Patient deswegen eine antibiotische Therapie benötigt oder ins Krankenhaus gehen muss. Von daher ist diese Bewertung problematisch. Die SUEs – dies sehen wir auch im IQWiG-Dossier – unterschied-

den sich nicht, sondern nur die schweren Nebenwirkungen. Welche Nebenwirkungen häufiger aufgetreten sind, ist ja bereits vom pharmazeutischen Unternehmer genannt worden.

Ich würde jetzt gerne an Herrn Professor Maschmeyer überleiten, der detailliert die Gründe nennen wird, warum wir derzeit nur einen geringen Zusatznutzen sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Ludwig. – Herr Maschmeyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Vielen Dank für die Einladung. – Das Design dieser OlympiAD-Studie ist aus unserer Sicht sehr fragwürdig und problematisch. Ein Grund dafür ist zum Beispiel, dass die Hälfte dieser Patientinnen eine Expression von Hormonrezeptoren hatten. In der klinischen Routine, in der Tumorkonferenz würden wir in dieser Situation grundsätzlich eine antihormonelle Therapie machen, nicht aber Olaparib geben oder eine Chemotherapie durchführen. Dass das nicht abwegig ist, zeigt ja, dass diese Patientinnen, die entweder Olaparib oder eine Chemotherapie bekommen haben, dann anschließend doch noch erfolgreich deutlich länger behandelt werden konnten, bis zum Tod, als das Ansprechen auf die vergleichenden Substanzen gewesen ist, also 4,2 versus 7,0 Monate; das Gesamtüberleben liegt bei 19 Monaten. Man hat also nach dem Versagen dieser Therapie noch jede Menge Dinge ausschöpfen können, unter anderem antihormonelle Therapie. Das ist hier übergangen worden.

Die zweite Gruppe sind solche Patientinnen, die triple negativ sind, also BRCA-mutiert und triple negativ. Es ist ebenfalls verwunderlich, dass man bei diesen Patientinnen nicht zum Beispiel Carboplatin einsetzt. Das alles haben die Patientinnen hinterher bekommen, nachdem diese Therapie, die in der Studie geprüft wurde, versagt hatte. Man kann also, wenn man es ketzerisch sieht, was ich nicht machen würde, auch provokativ sagen, dass der Einsatz von Olaparib an dem Verlauf der Erkrankung gar nichts geändert hat, weil das Gesamtüberleben gleich war. In der Gruppe derjenigen Frauen, die im Median 7 Monate auf das Olaparib angesprochen haben, wurde weniger Chemotherapie nötig. Dafür haben sie dann anschließend die Chemotherapien und die antihormonellen Therapien bekommen, die sie nach Lage der Dinge in der Tumorkonferenz wahrscheinlich zunächst einmal bekommen hätten.

Das größte Problem ist die Subgruppe derjenigen Patientinnen, die keine Vorbehandlung mit Chemotherapie hatten. Sie hatten deshalb keine Vorbehandlung mit Chemotherapie, weil sie für ein Anthrazyklin oder ein Taxan nicht geeignet waren, also etwas, was wir auf Basis der täglichen Routine in der Tumorkonferenz in der Situation geben würden, wenn wir sagen: Wir brauchen eine Chemotherapie. Diese beiden Substanzklassen konnten bei diesen Patientinnen nicht gegeben werden. Man kann Anthrazykline nicht geben, wenn jemand schwer herzinsuffizient ist, und man kann Taxane nicht geben, wenn jemand eine schwere Polyneuropathie oder sonst eine schwere Vorschädigung hat. Diese Frauen wurden dann zu 50 Prozent randomisiert, Chemotherapie zu bekommen, und zwar Capecitabin, Vinorelbin oder Eribulin, Substanzen, die wir eigentlich in einer solchen Situation in der Regel gar nicht in Betracht zögen. Sie bekommen also, nachdem sie für die Standardtherapie nicht geeignet sind, eine nachrangige Therapie.

Dann wird argumentiert, dass sie darauf aber schlechter als diejenigen Frauen angesprochen haben, die stattdessen Olaparib bekommen haben. Diesen Unterschied finde ich zwar bemerkenswert, und die Autoren in der Publikation haben ja auch darauf hingewiesen, indem sie sagen, darauf sei die Studie nicht gepowert, aber das sei eine interessante Fragestellung. Aber wenn man die Daten genau anschaut, dann sieht man den Unterschied vor allen Dingen deshalb, weil die Frauen, die keine Chemotherapie bekommen konnten, weil sie dafür nicht geeignet waren, ein deutlich kürzeres Überleben als diejenigen Frauen hatten, die im Chemotherapie-Arm behandelt wurden und für eine Che-

motherapie infrage kamen. Das heißt, sie hatten dann 14,7 Monate mediane Überlebenszeit im Gegensatz zu 17 Monaten. Man hat also eine klare Negativselektion genommen und davon 50 Prozent in den Chemotherapie-Arm randomisiert. Diesen Unterschied würde ich dann, ehrlich gesagt, nicht so sehr hoch aufhängen.

Vielleicht so viel zum Wert dieser Subgruppenanalyse. Nochmals kurz gesagt: Sie ist deshalb signifikant unterschiedlich, weil die Frauen im Chemotherapie-Arm – Klammer auf, nachrangige Chemotherapien – deutlich schlechter liefen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Maschmeyer. – Ich würde jetzt Frau Professor Lüftner das Wort geben; sie ist nämlich im Flow, habe ich so den Eindruck, und möchte gerne replizieren. Danach hat Herr Professor Schmidt das Wort. – Bitte schön, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich gebe den Kollegen von der AkdÄ vollkommen recht. In dieser Studie sind zwei völlig unterschiedliche Populationen umfasst, in dieser Studie drin, die sich nur damit verbinden lassen, dass sie BRCA-positiv sind. Die erste Gruppe sind die rezeptorpositiven Patienten. Alle Guidelines sagen – auch da schließe ich mich an –, dass sie vorher eine endokrine Therapie erhalten sollten. Deswegen haben wir auf der ganzen Welt derzeit keine angemessenen Daten zur Sequenz zwischen endokriner Therapie und einem PARP-Inhibitor, weil es einfach dem aktuellen klinischen Standard vollkommen widerspricht. Das heißt, diese Patienten sind üblicherweise endokrin vorbehandelt und bedurften dann der Chemotherapie, um im weiteren Verlauf gegebenenfalls einen PARP-Inhibitor zu erhalten. Das heißt, man kann jetzt nicht annehmen, dass sie nachher die endokrine Therapiebehandlung haben, weil dies nämlich allen Guidelines weltweit widerspricht.

Die zweite Gruppe ist die Gruppe der triple negativen Patienten, und eines ist richtig: Sie sind ganz extrem schlecht, insbesondere dann, wenn sie ein kurzes rezidivfreies Intervall hatten. Das heißt, wenn sie vorher ein Anthrazyklin und ein Taxan bekommen haben und schnell rezidivieren, dann können sie diese Substanzen nicht mehr erhalten, weil es keinen Sinn macht; sie sind diesbezüglich resistent. Ich gebe Herrn Maschmeyer vollkommen recht: Sie sind dann auch für das andere resistent.

Aber das Nichtstun gibt es in dieser Situation nun mal nicht. Deswegen bin ich extrem dankbar, wenn ich einen PARP-Inhibitor habe, der einen anderen Wirkungsmechanismus hat und die Patientin davor verschont, eine bei Resistenz sicherlich nicht sehr sinnvolle Chemotherapie erneut zu erhalten, sondern wenn, sich dann immerhin von den vorbestehenden Toxizitäten zu erholen. Ich halte dieses gesamte Design für der Biologie des Mammakarzinoms mehr als angemessen und für einen Segen.

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ich darf mich meiner Vorrednerin eins zu eins anschließen. Ich persönlich sehe die angesprochenen Designprobleme auch nicht in dieser Form. De facto ist es ja so, dass doch die Mehrzahl der Patienten in der primären Situation, das heißt adjuvant bzw. neoadjuvant mit Anthrazyklinen und Taxanen behandelt werden, und es ist durchaus, auch wenn man sich tatsächlich in internationalem Maßstab alle Leitlinien anschaut, ein absolut probates Mittel, dann die erwähnten Substanzen wie Capecitabin, Vinorelbin und Eribulin einzusetzen. Ich würde auch, um es positiv zu formulieren, ein großes Fragezeichen daran machen, dies als nachrangige Chemotherapien einzustufen.

Wie gesagt, diese Designprobleme sehe ich nicht. Ich sehe den Punkt, dass wir hier eine neue, zielgerichtete Therapie für eine limitierte, aber immerhin existente Population von Patientinnen mit

Mammakarzinom zur Verfügung haben, denen wir die unerwünschten Nebenwirkungen einer Zytostase für eine gewisse Zeit ersparen können.

Davon unbenommen bekommen die Patientinnen in der Sequenztherapie, die wir durchführen, natürlich irgendwann einmal ihre Chemotherapie. Aber ich sehe es auch in der klinischen Realität so, dass jede Patientin zunächst einmal froh ist, wenn sie möglichst lange eben keine Chemotherapie hat. Selbstverständlich – auch das war angeklungen – ist das Olaparib so wie alle PARP-Inhibitoren keine Substanz, die keinerlei Nebenwirkung hätte. Das wäre de facto nicht richtig. Natürlich kommt Anämie vor, natürlich bemerken wir eine gesteigerte Rate an Fatigue, natürlich haben wir ein gewisses Maß an Problemen, die wir allerdings im Großen und Ganzen gut behandeln können.

Von daher kann ich vonseiten der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sagen: Wir sind froh, dass wir die Option haben, den geeigneten Patienten mit einer Keimbahn-BRCA-Mutation – das sind ja nicht viele, aber sie lassen sich klar definieren – diese Therapie zukommen zu lassen. Wir waren sehr froh, dass wir nahezu erstmals dem IQWiG in seiner Einschätzung absolut recht geben durften, und sehen ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen für Olaparib. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): An Sie beide nur noch der guten Ordnung halber die Wiederholung der Eingangsfrage. Bevor wir uns über das Design unterhalten haben, hatte ich folgende Fragestellung: Halten Sie die Aufteilung in zwei Patientinnengruppen, die das IQWiG vornimmt, für gerechtfertigt, oder sagen Sie, man muss das insgesamt betrachten? Das war ja die Ausgangsfrage. – Herr Schmidt, bitte.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Ja, pardon. – Dies halte ich für gerechtfertigt. Es waren präspezifizierte Subgruppen. Es ist auch klinisch durchaus unterschiedlich, Patienten, die wirklich, chemotherapeutisch gesehen, in der Erstlinie sind, also zuvor noch keine Chemotherapie hatten, auch vom klinischen Verlauf und vom Ansprechen von denjenigen Patienten zu trennen, die eben schon zuvor eine Chemotherapie hatten. Von daher sehe ich dies präspezifiziert als durchaus vernünftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Bergner, Sie hatten sich noch geduldet, dann Herr Marx.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Um es noch einmal simpel zu deklarieren, wie die OlympiAD-Studie aufgebaut war: Alle Patienten in dieser Studie sind chemotherapeutisch auf Anthrazyklinen und Taxanen vorbehandelt worden, und sie sind, wenn sie Hormonrezeptor-positiv waren, auch endokrin vorbehandelt gewesen und mussten unter dieser endokrinen Therapie progredient gewesen sein. Die Charakteristiken, die Herr Maschmeyer ansprach, dass hier noch eine endokrine Therapie sinnhaft wäre oder sie nicht entsprechend mit Anthrazyklinen bzw. Taxanen vorbehandelt wären, sind nicht korrekt für das Studiendesign. Die Studie wurde dementsprechend nach internationalen Leitlinien geplant und entsprechend durch die Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie für diese drei Therapiesubstanzen, die hier der Vergleich sind, definiert.

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

Herr Dr. Marx: Ich habe eine Frage an den pU. Können Sie eine Angabe dazu machen, wie viele der Patientinnen und Patienten ohne vorhergehende Chemotherapie, also derjenigen mit OS-Vorteil, hormonrezeptorpositiv waren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Diese weitere Subgruppe wurde nicht gebildet, sodass hierzu keine Daten vorliegen.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, auch die Subgruppenbildung betreffend. Es werden synergistische Effekte zwischen Platin und dem Olaparib diskutiert. Meine Frage bezieht sich auf die beiden Subgruppen, die hierbei gebildet wurden. Haben die Patienten mit OS-Vorteil, die im noch nicht metastasierten Stadium vorbehandelt wurden, als Folgetherapie häufiger als die andere Gruppe Platin bekommen? Es ist vielleicht rein hypothesengenerierend, dass sich auch daraus ein Teil des OS-Vorteils speist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Ja, diese synergistischen Effekte werden diskutiert; wir hatten es vorhin: Beim Ovarialkarzinom ist es eindeutiger als hier in der Brustkrebssituation. Wir sehen in den Folgetherapien nach Olaparib oder der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Gleichverteilung der weiteren Behandlung mit platinhaltigen Substanzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay; klare Antwort. – Weitere Fragen? – Niemand mehr? – Doch, Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Sie hatten einleitend darauf hingewiesen, dass das Anwendungsgebiet metastasierte und lokal fortgeschrittene Patientinnen umfasst. In der Studie sind meines Wissens nur Metastasierte eingeschlossen. Das heißt, zu lokal fortgeschrittenen kann man keine Aussage machen. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Ja, generell: Die Studie ist so, dass wir zu 100 Prozent metastasierte Brustkrebspatienten in der Studie hatten, ungeachtet der Primärdiagnose, die sie zu Beginn ihrer Erkrankung, des Brustkrebses hatten. Generell ist es so, dass die Leitlinien entsprechend die Therapie auch für die lokal fortgeschrittenen Patienten so sehen, wie sie in der Studie abgebildet worden ist, und dementsprechend hat auch die EMA im Zulassungsprozess gesagt, die Daten seien auf den lokal fortgeschrittenen Brustkrebs sehr gut übertragbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell, Nachfrage?

Herr Dr. Nell: Nein. Ich nehme das jetzt erst einmal so zur Kenntnis. Ich hätte nur noch eine Frage zu den Patientenzahlen. Wenn Herr Jantschak noch etwas Inhaltliches hat, stelle ich sie später.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir noch die inhaltlichen Fragen von Herrn Jantschak und von Frau Robert.

Frau Robert: Ich würde gerne die Fachgesellschaften fragen, ob sie es auch so sehen, dass das auf die Patienten übertragbar ist.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wenn ich das richtig verstehe, geht es um die Übertragbarkeit von der metastasierten Situation auf die lokal fortgeschrittene. – Ja; denn mit einem lokal fortgeschrittenen, nicht metastasierten triple negativen BRCA-positiven Mammakarzinom, das nur einen Lokalbe-

fund hat, sehe ich zwei Patienten in fünf Jahren, zum Beispiel bei einem inflammatorischen Karzinom mit einem Thoraxwandbefall. Solche Patienten sind nicht in der Studie, weil es sie operativ außerhalb von wirklichen, wirklichen Einzelfällen nicht gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das reicht, Frau Robert? – Herr Maschmeyer noch und dann Herr Schmidt.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Jeder weiß, dass man bei einem lokal fortgeschrittenen Tumor dieser Art natürlich die Strahlentherapie als Therapiemöglichkeit hat. Insofern kann man das keineswegs gleichsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schmidt und dann Frau Lüftner.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Natürlich sehe ich auf der einen Seite den Einwand. Der Hinweis auf die Strahlentherapie ist absolut richtig. Auf der anderen Seite ist es tatsächlich so, dass in der klinischen Realität und auch bei den Studien die lokal fortgeschrittenen Karzinome mit den metastasierten zusammengeworfen werden. Natürlich mag es da gewisse Nuancen und gewisse Therapieoptionen geben, die für die eine Situation besser geeignet wären als für die andere; aber im Großen und Ganzen halte ich das für absolut vergleichbar, sie zusammenzuwerfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner nochmals ergänzend.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich gebe Herrn Maschmeyer vollkommen recht. Die Radiatio ist eine Option, die sich irgendwann einmal wieder selbst limitiert, weil es üblicherweise dann im weiteren Verlauf wieder zu einer Progression kommt, und dann stehen wir vor dem gleichen Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay. Dann Herr Jantschak und dann zu den Zahlen Herr Nell.

Herr Dr. Jantschak: Hier hat sich durch Olaparib ein Vorteil hinsichtlich des Hand-Fuß-Syndroms gezeigt. Da ist meine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften, welcher der Wirkstoffe der zVT maßgeblich möglicherweise für dieses Hand-Fuß-Syndrom verantwortlich ist. Oder verteilt sich das Risiko eher gleichmäßig auf die Wirkstoffe?

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

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Eine berechtigte Frage. Es ist aber tatsächlich so, dass vom Nebenwirkungsprofil das Risiko nahezu eins zu eins zulasten von Capecitabine ginge. Die anderen beiden genannten Substanzen haben, was diese explizite Nebenwirkung angeht, kein reales Risiko. Also, das ist wirklich nahezu 100-prozentig Capecitabine. Gleichwohl ist Capecitabine mit einem nur sehr geringen Alopezie-Risiko eine Therapie, die wir gerade in der chronischen Erkrankung, in der palliativen Situation den Patienten sehr gerne und sehr häufig anbieten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Dem kann ich nur zustimmen: Das ist eindeutig Capecitabin und sind nicht die anderen Wirkstoffe.

Ich würde aber gern noch einen anderen kurzen Kommentar zu dem äußern, was Frau Lüftner und Herr Schmidt gesagt haben. Natürlich ist es aus Sicht der behandelnden Gynäkologen wünschens-

wert, Therapiealternativen zu haben; deswegen habe ich auch gesagt, ich halte diesen Wirkstoff für eine wichtige neue Therapieoption. Aber das ist etwas ganz anderes als die Antwort auf folgende Frage: Welche Evidenz liegt uns vor, um eine Zusatznutzenbewertung zu machen? Ich darf daran erinnern, dass die Zulassung auf einem positiven Benefit-Risk-Verhältnis basiert; das ist in dieser Situation gegeben.

Wir wollen aber aus einer zulassungsrelevanten Studie für die Bewertung des Zusatznutzens gerne wissen: Wie sicher sind die Daten? Meines Erachtens ist auch in den Publikationen sehr deutlich geworden: Die Daten sind im Augenblick relativ unsicher, in verschiedener Hinsicht. Vor diesem Hintergrund halte ich einen beträchtlichen Zusatznutzen für einen Wirkstoff, der auf einer derartigen wie der OlympiAD-Studie basiert, für nicht gerechtfertigt. Das würde auch die Messlatte für weitere Bewertungen in der Onkologie deutlich nach unten legen, wobei wir immer wieder mit denselben Schwierigkeiten aufgrund der häufig verzerrten Studienergebnisse aus den Zulassungsstudien konfrontiert sind. Dazu gibt es gerade eine aktuelle Publikation im *BMJ*, die ich jedem ans Herz lege und die das noch einmal sehr deutlich zeigt. Von daher kann man, so glaube ich, derartige Studienergebnisse nicht in einen beträchtlichen Zusatznutzen umsetzen. Dagegen hat die AkdÄ deswegen auch klar Stellung bezogen. Es ist ganz klar, dass es für diese Patienten wünschenswert ist, neue Therapieoptionen zu haben, die dann auch in vernünftigen Studien einen klaren Zusatznutzen zeigen. Deswegen unterstütze ich das, was Herr Maschmeyer gesagt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Sehen Sie, Herr Schmidt, jetzt haben Sie das IQWiG mal gelobt, und dann ist es auch nicht richtig.

Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Aber es ist mir lieber, das IQWiG zu loben und dafür die durchaus in Aspekten nachvollziehbare Kritik von der AkdÄ zu bekommen. Klar, wir haben uns tatsächlich als Fachgesellschaft für einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Ich meine, ich respektiere die Limitationen, die von Herrn Professor Ludwig angesprochen werden. Dennoch bleiben wir bei unserer Einschätzung, gerade im Kontext der doch durchaus begrenzten Therapieoptionen. – Danke sehr.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Wir müssen uns immer vor Augen führen, was die Alternative ist. Wir haben gerade selbst gesagt, dass diese Patientinnen Anthrazyklin-/Taxan-vorbehandelt sind, ein kurzes rezidivfreies Intervall haben und sie dann mit der noch an Bord befindlichen Neurotoxizität im Vergleichsarm die Auswahl zwischen drei weiteren neurotoxischen Medikamenten haben, nämlich Vinorelbin oder Eribulin oder eben dem genannten Capecitabine. Wir dürfen ernsthaft davon ausgehen, dass wir damit keine Dosisdichte und schon lange keine Therapie bis zur Progression erreichen können, weil die Neurotoxizität zu hoch ist, vorbehaltlich dessen, dass diese Patienten nachgewiesenerweise eine Chemoresistenz haben, zumindest partiell.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Maschmeyer. Es wird jetzt richtig spannend; das gefällt mir gut.

Herr Prof. Dr. Maschmeyer (AkdÄ): Das wäre dann richtig, wenn die Überlebenszeiten dieser Frauen unterschiedlich gewesen wären. Aber es ist ja in beiden Armen die gleiche Gesamtüberlebenszeit. Das heißt, wenn die Patientinnen im Vergleichsarm sozusagen desaströs gewesen wären und ein Cross-over zu PARP dann ja in der Studie nicht erlaubt war, so hätte man auch sehen müssen, dass sie nach Erschöpfung dieser schlechten Chemotherapieoptionen dann eben auch am Ende ange-

kommen sind. Das war aber nicht der Fall. All das, was man jetzt für ganz problematisch hält, ist diesen Frauen dann ja gegeben worden, und sie haben exakt die gleiche Überlebenszeit wie die anderen gehabt. Es heißt ja nicht, dass wir so argumentieren, dass diese Substanz keinen Zusatznutzen hat. Es geht um die Frage: Ist der Zusatznutzen gering, oder ist er beträchtlich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Groß jetzt noch und dann Herr Nell. Sie werden ja zu den Zahlen fragen? – Frau Groß, bitte.

Frau Groß: Zu dieser Diskussion wäre die Frage an den pU, ob man etwas dazu sagen kann, inwieweit in der Postprogressionstherapie dann noch antihormonelle Substanzen gegeben wurden. Gibt es dazu Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Für den pU Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Es ist tatsächlich so, dass auch nach Olaparib oder nach den Chemotherapeutika weiterhin nochmals hormonelle Therapie eingesetzt wurde, für einen geringen Teil der Patienten. Dies ist, wie Frau Lüftner schon erwähnte, Teil der Versorgungsrealität. Es wird versucht, die Patienten bestmöglich weiter zu therapieren.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Jetzt muss ich die Situation auch einmal für die Therapeuten ein bisschen klarstellen: Selbstverständlich ist in diesen verzweifelten Situationen im weiteren Therapieverlauf Polypragmasie gang und gäbe, und wenn mir gar nichts mehr einfällt, dann finde ich immer noch eine Hormontherapie. Dies dient aber häufig der Psychologie der Patientin und der Psychologie des Doktors.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Schmidt nickt zustimmend. – Okay. Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Abschließend möchte ich noch eine Frage zu den Patientenzahlen stellen. Dazu hatten Sie in der Stellungnahme nichts gesagt. Das IQWiG hat eine ganze Reihe an Kritikpunkten aufgeführt, beispielsweise die Frage aufgeworfen, warum Patienten der Stadien < III C ausgeschlossen waren, das heißt diejenigen Patienten, die aus den Stadien I bis III B in das Stadium III C progredieren.

Ein anderer Punkt ist die Bezugnahme auf die Angaben zur Auswertung des Tumorregisters München. In diesem Tumorregister wird berücksichtigt, dass nach sechs Jahren noch 18,7 Prozent und nach 15 Jahren noch 6 Prozent der Patienten lebten. Allerdings schränken Sie in Ihrer Herleitung auf einen Fünfjahreszeitraum ein und damit vernachlässigen Sie ja diejenigen Patienten, die vor 2015 ein metastasiertes Mammakarzinom hatten und die heute noch leben.

Ich hatte beim Lesen ein wenig den Eindruck, dass Sie die Zahlen – seien Sie mir nicht böse – „kleinrechnen“, und erwartete dann, dass Sie in der Stellungnahme zu den Überlegungen oder den Anmerkungen des IQWiG dazu ausführen. Vielleicht können Sie das jetzt machen.

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

Frau Specht (AstraZeneca): Wir müssen natürlich schauen, welche Informationen für die Herleitung der Zielpopulation und die Anzahl der Patientenzahlen in der Zielpopulation vorhanden sind. Nicht zu allen von Ihnen angemerkten Punkten liegen auch valide Informationen vor.

Die Darstellung, die wir gewählt haben, stellt aus unserer Sicht eine bestmögliche Schätzung der Patientenpopulation dar. Natürlich ist diese an der einen oder anderen Stelle mit Unterschätzung oder Überschätzung verbunden, weil sich tatsächlich nicht zu allen Punkten sehr valide Angaben finden lassen. Wir müssen natürlich Folgendes betrachten: Wenn wir uns zum Beispiel, um auf Ihren ersten Punkt einzugehen, die Patienten anschauen, die aus früheren Stadien dann metastasieren, so müssen sie wiederum, um den Zielpopulationskriterien zu entsprechen, BRCA-positiv sein, Anthrazyklin-/Taxan-vorbehandelt und HER2-negativ sein. Sie müssen natürlich diese weiteren Kriterien erfüllen, um für diese spezifische Subgruppe infrage zu kommen. Wir nehmen an, dass dieser Anteil der Patienten aus früheren Stadien, die sich in die Zielpopulation entwickeln, sehr gering ist. Aber tatsächlich gibt es dazu unserer Ansicht nach keine sehr validen Angaben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Okay, ich habe jetzt für den ersten Punkt verstanden, dass Sie natürlich die weiteren Kriterien berücksichtigen müssen; das ist klar. Aber zu der Frage in Bezug auf das Tumorregister München sind die Angaben irgendwie da. Da haben Sie sich aber für einen anderen Weg entschieden, wenn ich das richtig verstanden habe?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Specht.

Frau Specht (AstraZeneca): Wir haben uns insgesamt auf die 5-Jahres-Prävalenzen berufen, was natürlich in der Auswertemethodik oder der Herleitung der Zielpopulation sehr üblich ist. Ich glaube, diesen Punkt können wir gerne noch prüfen, ob man sozusagen das längere Überleben noch einmal mit berücksichtigt. Aber insgesamt und zusammenfassend ist eigentlich zu sagen, dass nach unserer Ansicht die Schätzung der Zielpopulation durchaus eine plausible Größenordnung darstellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Noch eine kurze Rückfrage, und zwar zu den Lebensqualitäts-/Symptomdaten. Sie schauen ja noch einmal nach, welche Patienten zensiert worden sind oder nicht. Aber jetzt noch eine ganz konkrete Frage: Gesetzt den Fall, das würde anerkannt werden, hat sich überhaupt irgendein Unterschied bezüglich der Zeit bis zur Verschlechterung in den von Ihnen durchgeführten Analysen ergeben?

Frau Specht (AstraZeneca): In der Gesamtheit der vorgelegten Analysen – ich hatte ja eingangs gesagt, dass wir die MMRM-Modelle und die Responderanalysen auf unterschiedlichste Weise vorgelegt haben – sieht man durchaus konsistent Vorteile für diejenigen Patienten, die unter Olaparib waren. Wir wissen gleichwohl, basierend sozusagen auf den Standpunkten von IQWiG und G-BA aus anderen Verfahren, dass diese Methodik nicht immer den Ansprüchen genügt. Wenn man sich die präspezifizierten Analysen anschaut, die auch in dem Journal, was Frau Dr. Büchner erwähnt hatte, publiziert wurden, so sieht man eindeutig signifikante Vorteile, wenn auch von geringem Ausmaß. Man sieht signifikante Vorteile hinsichtlich der Verschlechterung der Lebensqualität. Das heißt, unter Olaparib haben sich weniger Patienten verschlechtert, und die Zeit bis zur Verschlechterung war signifikant länger. Man sieht insgesamt in allen Subskalen einen deutlich höheren Anteil von Patienten, die sich verbessert haben; dies zu den Analysen, die publiziert wurden. Wenn wir das natürlich so machen, wie das IQWiG es fordert, indem man die Patienten mit Todesereignissen ausschließt, dann zeigt sich kein signifikanter Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, das war es? – Weitere Fragen? – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Um nur noch einmal für diejenigen, die es noch nicht so im Kopf haben, auf das Stadium III C einzugehen: Das sind die lokoregionären Lymphknoten, Metastasierung über der Clavicula. Diesbezüglich hat man sich in der WHO lange Zeit mit dem Klassifizieren herauf und hinunter beschäftigt. Das ist ein Grenzgang zwischen einer lokoregionären Erkrankung, die noch eine Lymphknotenstation weitergegangen ist, im Übergang zur Fernmetastasierung. Diese Patienten zu definieren ist ohnehin extrem schwer. Das sind aber auch in der Situation wirklich seltene Fälle.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung. – Fragen? – Keine. Frau Büchner, Zusammenfassung, wenn Sie möchten. – Bitte schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank. – Ich glaube, an dieser Stelle ist gar nicht viel zusammenzufassen. Wir werden die zensierten Patienten nochmals prüfen und Ihnen dies im Nachgang noch einmal zur Verfügung stellen. – Wir danken für die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank an den pharmazeutischen Unternehmer und an die Experten für die doch teilweise sehr spannende Diskussion, die eben auch unterschiedliche Auffassungen in der Community oder bei den praktisch Tätigen gezeigt hat. Wir werden das, was wir jetzt in der letzten Stunde diskutiert haben, selbstverständlich zu wägen und einzubeziehen haben. – Danke, dass Sie da waren. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss der Anhörung: 12:03 Uhr