

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Olaparib (D-464)**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 26. November 2019  
von 10:00 Uhr bis 10:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Bocuk  
Frau Holtmann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner  
Herr Ikenberg  
Frau Merens  
Herr Dr. Mühlenhoff

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

Frau Donnermeyer  
Frau Dr. Pöllinger

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

Frau Dr. Julian  
Frau Wecht

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

Frau Dr. Eckhoff  
Herr Dr. Kurucz

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

Herr Borchardt-Wagner  
Herr Dr. Konieczny

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

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

Angemeldeter Teilnehmer der **Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie (NOGGO):**

Herr Prof. Dr. Grabowski

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA zum mündlichen Anhörungsverfahren im Stellungnahmeverfahren Olaparib, das wir heute zweimal haben. Die erste Anhörung betrifft das Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom, Erhaltungstherapie nach Erstlinienchemotherapie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. Oktober 2019, die Sie kennen und zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca, die DGHO, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe sowie die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie Stellungnahmen abgegeben haben. In Bezug auf die letztgenannte Gesellschaft würde mich interessieren, ob es in Nord-Ostdeutschland Unterschiede hinsichtlich gynäkologischer und geburtshilflicher Prozesse gibt; aber gut, das ist egal, darüber können wir nachher diskutieren. Zum anderen haben MSD Sharp & Dohme GmbH, Roche Pharma AG, Tesaro Bio Germany GmbH, AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller Stellungnahmen abgegeben.

Ich muss zunächst, da wir Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Einige sind den Traktoren zum Opfer gefallen, aber vielleicht kommen sie noch. An dieser Stelle auch der geschäftsleitende Hinweis: Wir führen Wortprotokoll. Bitte benutzen Sie deshalb nachher jeweils ein Mikrofon sowie nennen Sie Namen und entsendende Fachgesellschaft oder Unternehmen.

Für AstraZeneca müssten Frau Dr. Büchner, Herr Ikenberg, Frau Merens und Herr Dr. Mühlenhoff anwesend sein – jawohl. Des Weiteren ist Herr Professor Wörmann von der DGHO da; Frau Professor Lüftner fehlt noch. Herr Professor Grabowski für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie ist gekommen. Weiter müssten für AbbVie Frau Bocuk und Frau Holtmann da sein – ja –, dann Frau Donnermeyer und Frau Dr. Pöllinger für MSD, Frau Dr. Julian und Frau Wecht für Roche, ferner Frau Dr. Eckhoff und Frau Dr. Kurucz für Sanofi, Herr Borchardt-Wagner für Tesaro – ja – sowie Herr Dr. Konieczny für Tesaro. – Er ist nicht da?

**Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline):** Er konnte nicht, und deshalb bin ich stattdessen gekommen, Robert Welte. Ich bin eigentlich bei Glaxo. Wir haben die Tesaro gekauft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay.

(Heiterkeit)

Die notarielle Urkunde mit allem, was dazugehört, reichen Sie dann noch nach. Lichtbildausweis brauche ich nicht, weil Sie mir namentlich und persönlich bekannt sind; ist okay. Also, Herr Welte, für wen auch immer; er wird gebraucht, egal, wo er ist. Außerdem ist für den vfa Herr Dr. Rasch da, der auch gebraucht wird, egal, wo er ist. Sie seien alle herzlich begrüßt.

Jetzt gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, in die Problematik einzuführen und die wesentlichen Punkte, bezogen auf die Dossierbewertung, dann eben aus seiner Sicht darzulegen. – Mich würde, an Sie adressiert, die Frage interessieren, wann die finale Auswertung zum Gesamtüberleben erwartet wird: Gibt es dafür einen Zeitrahmen? – Wer macht das bei Ihnen? – Frau Dr. Büchner, bitte.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken, für die einleitenden Worte. – Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns natürlich immer über die Möglichkeit, hier Stellung

nehmen zu dürfen. In dem jetzigen Anhörungsverfahren geht es um das Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom. Vorab: Ich bin hier heute mit den Kollegen Herrn Dr. Mühlenhoff und Frau Merens als auch mit Herrn Ikenberg, die alle maßgeblich an der Dossiererstellung beteiligt waren als auch bei uns im Haus Experten für das Thema Ovarialkarzinom sind.

In meinen einleitenden Worten möchte ich im Wesentlichen folgende Punkte adressieren: Erstens möchte ich kurz auf die klinischen Vorteile von Olaparib eingehen und den damit einhergehenden Paradigmenwechsel in der Erstlinienerhaltungstherapie ansprechen. Dann möchte ich zweitens – und das ist für uns der ganz maßgebliche Punkt in diesem Bewertungsverfahren – die Möglichkeit der Kuration beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom ansprechen und drittens die daraus resultierende Patientenrelevanz der Rezidive erläutern.

Vorab jedoch einmal kurz zur Bewertungshistorie von Olaparib und zum Stellenwert dieses Wirkstoffes in der Versorgung: Olaparib wird seit 2015 in Deutschland zur Behandlung des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms eingesetzt, und dies mit großer Akzeptanz und mittlerweile auch großer Erfahrung. Zuletzt hat der G-BA Ende 2018 einen Zusatznutzen für alle Patientinnen mit einem platinsensitiven Rezidiv des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms festgestellt. Nachfolgend hat der G-BA Olaparib als Teil der zVT in einem Bewertungsverfahren zu einem weiteren PARP-Inhibitor festgelegt, was den Stellenwert von Olaparib in der Versorgung noch einmal unterstreicht.

Mit der jetzt hier zur Diskussion stehenden neuen Zulassung für Olaparib für das fortgeschrittene BRCA-mutierte Ovarialkarzinom in der Erstlinienerhaltungstherapie steht den Ärzten und Patientinnen jetzt eine wertvolle und wichtige neue Therapieoption in diesem Indikationsgebiet zur Verfügung. Im Rahmen der Zulassungsstudie – das ist SOLO1 – konnte erstmals seit 20 Jahren in der Primärtherapie des Ovarialkarzinoms eine derart bedeutsame Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt werden.

Wir sehen hier ein Hazard Ratio von 0,3. Unter beobachtendem Abwarten tritt im Median nach 14 Monaten ein Progress ein, und unter der Olaparib-Erhaltungstherapie wurde das mediane PFS nach 41 Monaten Beobachtung noch immer nicht erreicht. Das bedeutet, dass wir einen Vorteil von mindestens 27 Monaten sehen, das heißt von deutlich über zwei Jahren. Das sind zwei Jahre mehr, in denen die Erkrankung bei diesen Patientinnen nicht voranschreitet. Die meisten Patientinnen leben in dieser Zeit in einer Komplettremission oder zumindest in einer stabilen Erkrankungssituation. Das ist in der Therapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms tatsächlich eine Art Paradigmenwechsel.

Patientinnen unter Olaparib erfahren durch diesen längeren Zeitraum bis zum Fortschreiten der Erkrankung ebenso einen deutlich längeren Zeitraum bis zur nachfolgenden Therapie, was bei dieser Indikation von besonderer Relevanz ist, weil die nachfolgenden Therapien in der Regel Chemotherapien sind, die, wie wir alle wissen, mit belastenden Nebenwirkungen einhergehen. Patientinnen mit Olaparib-Erhaltungstherapie benötigen erst nach 52 Monaten eine nachfolgende Chemotherapie, wohingegen im Vergleichs-Arm bereits nach 15 Monaten eine Folgetherapie eingeleitet werden musste. Die zweite Chemo im Placebo-Arm folgt übrigens im Median weitere 26 Monate später. Dabei muss man vielleicht noch erwähnen, dass bei Olaparib gemäß Fachinformation, so denn keine Krankheitssymptome, keine Krankheitsanzeichen auftauchen, die Therapie nach zwei Jahren beendet werden soll, was bedeutet, dass die Patientinnen tatsächlich in vielen Fällen eine faktisch therapiefreie Zeit haben.

Wenn wir uns dann einmal das Sicherheitsprofil von Olaparib anschauen, dann ist das häufigere Auftreten von Nebenwirkungen unter einer Erhaltungstherapie im Vergleich zu beobachtendem Abwarten sicherlich zu erwarten; die Sicherheitsergebnisse sollten auf jeden Fall auch in diesem Kontext bewertet werden. Anämien gehören zu den häufigsten Nebenwirkungen von platinhaltigen Chemotherapien und anderen Zytostatika, und auch unter Olaparib sehen wir das. Die unter Olaparib auftretenden Anämien

sind in der Regel jedoch medizinisch beherrschbar und werden mit Therapieunterbrechung und Dosisreduktionen sowie gegebenenfalls Bluttransfusion behandelt. In der Fachinformation ist dazu Spezifisches zu Dosisanpassungen und Maßnahmen geregelt.

Insgesamt lässt sich feststellen, dass unter Olaparib im Vergleich zu beobachtendem Abwarten mehr Nebenwirkungen auftreten, diese aber gleichwohl grundsätzlich behandelbar, meist von kurzer Dauer und außerdem reversibel sind. Des Weiteren wurde die Lebensqualität anhand etablierter und validierter Fragebögen erhoben. Das Ergebnis zeigt eine vergleichbare und vor allem über die Zeit konstante Lebensqualität. – Dies zum Profil von Olaparib.

Jetzt möchte ich auf den aus unserer Sicht maßgeblichen Punkt dieses Verfahrens kommen, nämlich: Besteht beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom grundsätzlich die Möglichkeit der Kuration, und wenn ja, für welche Patientinnen? Um dies gut beantworten zu können, ist es sicherlich wichtig, dass wir den Ablauf der Primärtherapie verstehen. Ein fortgeschrittenes Ovarialkarzinom ist eine sehr schwerwiegende Diagnose. In diesem Stadium hat sich der Tumor bereits in den Bauchraum sowie in das Becken ausgebreitet und betrifft je nach Stadium Lymphknoten, Milz und/oder weitere Organe. Trotz dieser bereits ausgedehnten Tumorerkrankung ist meist eine Operation mit der Zielsetzung einer makroskopischen Komplettresektion die Therapie der Wahl. Nach heutigem Kenntnisstand kann eine Heilung bzw. ein Langzeitüberleben bei circa 24 bis 35 Prozent der Patientinnen erreicht werden, wobei hierbei der Ausgang der OP der wichtigste Prognosefaktor ist.

Neben einer R0-Resektion bedeutet aber auch ein FIGO-III-Stadium eine besonders hohe Wahrscheinlichkeit auf Kuration. So zeigen AGO-Daten, dass bei FIGO-III-/R0-Patientinnen nach sieben Jahren noch 50 Prozent von ihnen leben und 32 Prozent nach sieben Jahren noch rezidivfrei sind. Dies rechtfertigt auch die, wie eben geschildert, sehr aufwendige mehrstündige und für die Patientinnen oft sehr belastende OP, wobei der gesamte Bauchraum eröffnet, Eierstöcke, Eileiter und Gebärmutter entfernt und je nach Ausdehnung weitere Organe zumindest teilweise entnommen werden. Dadurch sollen sämtliche makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen entfernt werden. Im Anschluss an diese Operation wird regelhaft eine platinhaltige Chemotherapie eingeleitet, da trotz der Operation Tumorzellen im Körper verblieben sein können. Diese Chemo geht, wie bereits erwähnt, mit schwerwiegenden Nebenwirkungen einher und bedeutet für die Patientinnen eine zusätzliche Anstrengung.

Die Belastung dieser Primärtherapie, also sowohl die OP als auch die Chemo, werden ganz bewusst in Kauf genommen, um das Behandlungsziel, nämlich eine Tumorfreiheit der Patientinnen, zu erreichen. Für jene Patientinnen, für die eine Tumorfreiheit erreicht wurde, ist damit die bestmögliche Ausgangslage für die Kuration gegeben.

Warum sind nun Rezidive in der vorliegenden kurativen Therapiesituation patientenrelevant? Grundsätzlich gilt: Für alle tumorfreien Patientinnen sind Rezidive natürlich unmittelbar patientenrelevant; denn das Auftreten eines Rezidivs bedeutet für die Patientin, ganz einfach gesagt, dass der Versuch auf Heilung nun gescheitert ist. Für das dann rezidierte Ovarialkarzinom besteht anschließend lediglich eine palliative Therapiesituation. Die Krankheit ist dann quasi nicht mehr heilbar. Mit dem Rezidiv wechselt die Patientin also von einer potenziell kurativen Situation in ein palliatives Setting.

Für jene Patientinnen, die nach Abschluss der Primärtherapie tumorfrei waren, wurde durch eine Olaparib-Erhaltungstherapie der Anzahl der Rezidive im Beobachtungszeitraum um mehr als die Hälfte reduziert. Die im Nutzendossier dargelegten Ergebnisse zeigen, dass nach mehr als drei Jahren Beobachtung 67 Prozent der Patientinnen unter Olaparib noch rezidivfrei waren – 67 Prozent! –, während es im Kontrollarm nur 33 Prozent waren. Ein Scheitern des Heilversuchs konnte damit für die ganz überwiegende Mehrheit der Patientinnen vermieden werden. Tatsächlich ist es für uns schwer nachvollziehbar, warum ein Rezidiv für eine Patientin in dieser spezifischen Therapiesituation nicht relevant

sein soll. Die Frauen haben eine schwere OP hinter sich, eine sehr belastende Chemo; sie sind dann vollkommen tumorfrei. Diese Frauen hoffen, ganz vereinfacht formuliert, gesund durchs Leben zu gehen. Für diese Frauen soll ein Rezidiv nicht patientenrelevant sein? – Es ist tatsächlich schwer, das auch intuitiv nachzuvollziehen.

Basierend auf der Nutzenbewertung ergeben sich aus unserer Sicht zwei wesentliche Punkte, die in diesem Kontext von Relevanz sind und die bei der Bewertung der Therapieintention zu berücksichtigen sind. Das sind erstens die Rezidivrate und zweitens die Identifikation der Patientinnen mit kurativem Therapieansatz. Zu der Rezidivrate: Wir sind uns vermutlich einig, vielleicht auch nicht, dass kein Schwellenwert existiert, der eine Therapie als definitiv kurativ oder eben nicht kurativ definiert. In der hier vorliegenden Therapiesituation entwickeln rund 40 Prozent der Patientinnen ein Rezidiv; das ist richtig. Aber vor allem bleiben 30 Prozent der Patientinnen nach der Primärtherapie rezidivfrei. Für diese Patientinnen besteht weiterhin die Chance auf Heilung. Das ist aus unserer Sicht hochrelevant und lässt keinen Zweifel an einem kurativen Ansatz.

Vielleicht einmal nur als Einschub zur Einordnung: In vergangenen Nutzenbewertungsverfahren, in denen bereits ein kurativer Therapieansatz akzeptiert wurde, lagen Rezidivraten mit 65 Prozent unter Standardtherapie in der jeweiligen Indikation in etwa vergleichbarer Größenordnung.

Kommen wir zum zweiten Punkt, zur Identifikation der Patientinnen. Das IQWiG hinterfragt in seiner Bewertung, ob durch die dargelegten Analysen zuverlässig die richtigen Patientinnen identifiziert werden, bei denen ein kurativer Therapieansatz vorliegt. Diese Frage ist aus unserer Sicht schwer nachvollziehbar, weil ja für alle Patientinnen, die nach Abschluss der Primärtherapie tumorfrei sind, ein weiterhin kurativer Therapieansatz vorliegt. Das betrifft in der SOLO1 etwa 82 Prozent der Studienteilnehmerinnen.

Gleichwohl haben wir mit der Stellungnahme eine zusätzliche Analyse für eine näher definierte Population eingereicht. Für diese Population besteht eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass der kurative Ansatz am Ende tatsächlich zur Heilung führt. Für diese Patientinnen, diese Population, die wir hier nachgereicht haben, ist die makroskopische, bildgebende, klinische und Biomarker-basierte Tumorfreiheit gegeben. Die Kriterien dafür waren FIGO-III-Status, makroskopische Komplettresektion nach primärer Debulking-OP sowie die Tatsache, dass sich die Patientinnen nach Abschluss der Chemotherapie in Remission befinden. Für diese Patientinnen besteht also eine höhere Wahrscheinlichkeit, dass der kurative Ansatz tatsächlich zur Heilung führt.

Für die Rezidivendpunkte zeigt Olaparib hier bemerkenswerte Vorteile: 72 Prozent der Patientinnen blieben im Beobachtungszeitraum rezidivfrei, im Vergleich zu nur 39 Prozent im Kontrollarm. Dies geht mit einem Hazard Ratio für das rezidivfreie Überleben von 0,33 einher.

Ich möchte noch einmal betonen: Tatsächlich besteht für jede einzelne Patientin, für die ein Rezidiv vermieden werden kann, weiterhin die Chance auf Heilung, was aus unserer Sicht den hier gegebenen kurativen Ansatz unterstreicht. Für die hier diskutierte Indikation liegt also sowohl initial als auch zum Zeitpunkt der Olaparib-Initiierung ein kurativer Ansatz vor.

Abschließend möchte ich zusammenfassen: Wenn wir alle Wirksamkeitsvorteile betrachten und auch unter Berücksichtigung des Sicherheitsprofils zeigt Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten einen PFS-Vorteil von über zwei Jahren, ein Hinauszögern der Folgetherapie im Vergleich zum Vergleichsarm von über drei Jahren plus in der Gruppe der tumorfreien Patientinnen eine Senkung des Risikos für Rezidiv oder Tod von fast 70 Prozent, woraus sich aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zu-

satznutzen ableiten lässt. Eine Nichtberücksichtigung der Ergebnisse zu den Rezidiven wäre aus unserer Sicht im Übrigen auch mit Blick auf zurückliegende Nutzenbewertungsverfahren nicht konsistent. – Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort gerne an Sie zurückgeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Büchner, für diese Einführung. – Ich stelle zunächst einmal für das Protokoll fest, dass Frau Professor Lüftner um 10:16 Uhr gekommen ist und sich also aus den Fängen der bundesrepublikanischen Landwirtschaft befreit hat.

Die erste Frage auch an die drei Praktiker, weil das wirklich der entscheidende Punkt ist, den Frau Büchner angesprochen hat: Wie sehen Sie, Frau Lüftner, Herr Wörmann und Herr Grabowski, den beobachteten Vorteil beim Endpunkt PFS vor dem Hintergrund des hohen Rezidiv- bzw. auch Progressionsrisikos und des Anteils der Patientinnen, die mehrere konsekutive Chemotherapien im Verlauf der Erkrankung erhalten haben? Wie ordnen Sie diesen Vorteil, den Frau Büchner eben als zentrale Argumentation in den Mittelpunkt gestellt hat, ein? Sehen Sie das so, wie es in der IQWiG-Bewertung ist, oder haben Sie da eine andere Wertung? Das haben Sie ja in Ihren Stellungnahmen auch zum Ausdruck gebracht. – Herr Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben insgesamt drei Punkte für uns identifiziert. Außerdem wäre vielleicht später noch ganz kurz hinsichtlich der zVT die Frage von Bevacizumab anzusprechen. Das ist insofern relevant, als es auch eine spätere Zulassungsstudie gibt, bei der Bevacizumab als Kontrollarm fungierte. Hier ist es nicht festgelegt worden; das kann man auch so diskutieren. Ich wollte nur erwähnt haben, dass dies so ist. Hier ist die Gruppe der BRCA1/2-selektionierten Patientinnen durchaus ein kritischer Punkt; das ist eine Subgruppe. Sonst sehen wir aber auch, dass das progressionsfreie Überleben ein ganz kritischer Punkt ist.

Ich pointiere jetzt einmal: Der Unterschied von weit unter 0,5 als Hazard Ratio ist sehr bemerkenswert. Wir haben dies nicht sehr häufig, sondern einen ausgeprägten progressionsfreien Überlebensvorteil. Insofern halten wir das insgesamt für einen relevanten Punkt. Wir hatten ja vorher schon diskutiert: PFS allein ist für uns schwierig, weil wir damit auch das Problem haben, dass wir über Laborwerte reden, also zum Beispiel bei den Chronisch Lymphatischen Leukämien. Deswegen hatten wir früher mal diskutiert, PFS-plus; es muss ja irgendetwas dazukommen. Das kann entweder direkt die Verbesserung der Lebensqualität sein – das kann man hier nicht zeigen; es gibt keinen signifikanten Unterschied – oder der nächste Vorteil wäre eine Verlängerung der Zeit bis zur nächsten Therapie, wenn sie belastend ist. Das wäre hier eine platinhaltige Therapie; das wäre ein relevanter Punkt. Leider ist das in der Lebensqualität nicht erfasst, weil die Erfassung nicht über das Rezidiv hinausging. Das haben wir schon öfter diskutiert; es ist hier aber leider nicht aufgenommen worden.

Wir haben ja auch nach der Diskussion mit dem IQWiG im letzten Sommer, bei der wir allerdings im positiven Sinne ein bisschen gedrängt wurden, dass wir selbst einmal festlegen, was denn für uns ein klinischer Nutzen ist, das haben wir für uns in der Fachgesellschaft und mit anderen diskutiert, ob wir eine eigene Methodik aufbauen, und haben uns dann entschieden, dass wir die europäische Methodik von der ESMO, der European Society of Medical Oncology, nehmen. Sie hat den Vorteil, auch gegenüber hier verwendeten Methoden, dass sie validiert ist. Sie rechnen hierfür einen Score von 4 aus, das höchste wäre 5. Warum kommen Sie trotz des nicht gegebenen Overall-Survival-Vorteils zu einem Punktwert von 4? Dies geschieht, weil ein hoher PFS-Wert – das ist ein Hazard Ratio unter 0,5 – für sie einen eigenen Wert darstellt. Deswegen kommen sie, obwohl es nicht Overall-Survival-Vorteil hat, auf einen hohen Wert.

Jetzt kommt der negative Punkt: Ich bin ganz kritisch über die hiesige Diskussion über die mögliche Kuration und das sogenannte Heilversprechen. Sie werden in den nächsten Monaten und Jahren öfter

hören, dass auch im Zusammenhang mit der neuen Gentherapie zum Beispiel für hämatologische Erkrankungen ein Heilversprechen gegeben wird. Es wird für Thalassämien gegeben, für Sichelzellerkrankheiten. Wir wissen das nicht. Wir wissen nicht, ob ein Hämophiliepatient, der in die Gentherapie kommt, in zehn Jahren immer noch sozusagen sauber ist und das nicht hat. Das heißt, ja, ein Heilversprechen gibt auch der Chirurg ab, der eine Whipple-Operation am Pankreaskarzinom vornimmt. Auch er gibt ein Heilversprechen ab, dass das nicht wiederkommt; dennoch wissen wir, dass 70 Prozent rezidivieren. Das Heilversprechen ist insgesamt natürlich ein Teil dessen, was wir in der Onkologie machen. Aber solange wir die Daten nicht haben, wäre ich, sind wir ganz vorsichtig, uns hier so weit aus dem Fenster zu hängen. Ganz praktisch sehen wir hier für uns einen enormen Vorteil im PFS, aber es gibt bisher keinen Unterschied im Overall Survival. Wenn man sich die Daten zum PFS ganz kritisch anguckt, dann wird das Plateau von etwa 20 Patientinnen getragen. Ja, es wäre fantastisch, wenn es eine Heilung wäre. Aber ich würde mich zum jetzigen Zeitpunkt nicht so weit aus dem Fenster hängen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzung Frau Lüftner oder Herr Grabowski? – Herr Grabowski.

**Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO):** Ich möchte vielleicht noch aus operativer Sicht zwei Worte dazu sagen: Bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom wird ihnen natürlich eine sehr ausgeprägte Operation zugemutet, mit der Hoffnung, dass wir durch die komplette Tumorresektion tatsächlich das Überleben verbessern; die Daten haben wir.

Zu dem, was Herr Professor Wörmann bereits gesagt hat: Wir sehen mit einem Hazard Ratio von 0,3 einen enormen Vorteil im PFS beim Einsatz eines PARP-Inhibitors in dieser Situation. Das, was wir bisher an mit diesem Wert vergleichbaren Daten haben, ist tatsächlich die komplette Tumorresektionsrate, auch mit einem Hazard Ratio von 0,3. Da sehen wir insgesamt einen Überlebensvorteil. Natürlich bleiben die Daten für Olaparib oder PARP-Inhibitor abzuwarten. Nichtsdestotrotz: Der Effekt ist genauso stark wie die operative Therapie. – Das wollte ich nochmals vermerken. Vielleicht übersetzt sich das irgendwann auch in Überleben.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht sollten wir die erste Frage noch beantworten. Die DGGG hat die NOGGO bisher nicht aufgekauft; deswegen ist die NOGGO selbstständig hier.

(Heiterkeit)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Sie können so böse sein. – Okay. – Wer möchte fragen? – Herr Vervölgyi, bitte.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Einige Fragen, die ich eigentlich stellen wollte, sind tatsächlich schon beantwortet worden. Ich wollte noch einmal auf die Kuration eingehen und dazu eine Frage stellen, nämlich zu dem Unterschied, den Sie, Frau Büchner, eben dargestellt haben: Sind die Patientinnen nach der OP tatsächlich tumorfrei im Sinne von krankheitsfrei, im Sinne von R0-reseziert? Ich glaube, wenn man sich die Definition anguckt, wie das auch die Zielsetzung laut Leitlinie ist, eine makroskopische Resektion, ist das dann mit der R0-Resektion, sprich der Heilung gleichzusetzen? Das deuteten Sie, Herr Wörmann, gerade schon ein wenig an. Das wäre die erste Frage an die Kliniker.

Die zweite Frage, die sich mir stellt, bezieht sich auf die post hoc festgelegten Populationen, die der Hersteller vorgelegt hat, erstens die Patientinnen mit der Komplettresektion mit dem kompletten Ansprechen nach der Platintherapie und zweitens die jetzt hier mit der Stellungnahme eingereichten, die, wie Sie geschrieben haben, auf einer zielgerichteten Recherche beruhen, wobei die Recherche nicht wirklich nachvollziehbar ist; aber gut. Mir ist Folgendes aufgefallen: Wenn man sich in beiden Fällen



den Placebo-Arm anguckt, so ist der Unterschied in der Rezidivrate eigentlich gar kein großer. Die Frage ist also tatsächlich: Lassen sich Patientinnen abgrenzen, bei denen man eher von einem kurativen Ansatz sprechen kann? Das ist mir noch unklar, weil sich dies dann tatsächlich auch in der Rezidivrate im Placeboarm irgendwie deutlich zeigen müsste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Ikenberg oder Frau Büchner oder Herr Mühlenhoff? – Herr Mühlenhoff.

**Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca):** Die erste Frage bezog sich auf die Recherche. Wir haben geguckt: Welche Kriterien sind dafür relevant, dass ein Patient ein Langzeitüberleben bzw. eine Langzeitrezidivfreiheit hat. Dabei kam eben heraus, dass dies insbesondere Patienten sind, die ein FIGO-Stadium III haben, die eine R0-Resektion haben, idealerweise durch eine primäre Debulking-Operation, wie sie auch in den Leitlinien empfohlen wird, und die im Anschluss an Operation und Chemotherapie eine Complete Response haben. Die Complete Response, über die wir hier sprechen, ist einerseits dadurch definiert, dass es eine makroskopische Komplettresektion gab. Wir haben zusätzlich aber auch noch das Kriterium, dass der Biomarker, das CA 125, im Normbereich war. Das heißt, wir haben hier zwei Gründe, warum die Complete Response gegeben ist.

Wir gehen davon aus, dass diejenigen Patienten, die wir in der Dossierpopulation beschrieben haben, die also eine komplette Response hatten, makroskopisch und Biomarker-orientiert, eine kurative Situation erleben und eben eine große Chance auf Kuration haben. Wie gesagt, in der Stellungnahme haben wir diese Population noch einmal erweitert oder noch einmal enger gefasst und wollten die diejenigen Patienten herausuchen, die die höchste Wahrscheinlichkeit haben, dass sich der kurative Ansatz manifestiert. Wir sehen hier, dass in dieser Population 39 Prozent im Placeboarm nach drei Jahren rezidivfrei waren, während es in der Dossierpopulation 33 Prozent waren. Das heißt, da sind noch einmal ein paar Patienten dazugekommen. Aber wir gehen eigentlich davon aus, dass sowohl die Patienten in der Dossierpopulation als auch diejenigen in der Stellungnahmepopulation kurativ behandelt werden und eben nur die Patienten ausgeschlossen wurden, bei denen der Versuch der Heilung durch die Primärtherapie aus Operation und Chemotherapie gescheitert war.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Dazu habe ich noch eine Nachfrage. Sie haben jetzt wieder von der R0-Resektion gesprochen. In Ihrer Stellungnahme sagen Sie, unter R2-Resektion, was ja erst einmal etwas anderes ist, weil da die R1-Resektion auch noch mit enthalten ist. Haben Sie denn Informationen dazu, wie viele Patientinnen in der Studie tatsächlich R0 oder R1 reseziert sind?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mühlenhoff.

**Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca):** Ganz klar ist es hier bei den Patientinnen, die wir eingeschlossen haben, eine R0-Resektion. 82 Prozent der Patientinnen erfüllten das Kriterium, dass sie eine Complete Response haben, während es 38 Prozent der Patientinnen waren, die in der Stellungnahmepopulation definiert waren. Die genaue Rate an R0-Resektion beträgt in etwa 75 Prozent. In der SOLO1-Studie waren also drei Viertel der Patientinnen R0 reseziert. Das kann man in den Baseline Criteria ersehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi: Irritierend, nicht?

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Dazu eine Rückfrage an die Kliniker: Geht man bei einer makroskopischen Tumorfreiheit von R0 aus?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Grabowski.

**Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO):** Richtig. Im Prinzip misst man beim Ovarialkarzinom R0 versus R1, weil der größte Vorteil ja bei denjenigen Patientinnen ist, die komplette Tumorresektion bekommen haben. Dann gibt es eine weitere Gruppe, bei denen die Tumorreste eine Größe zwischen 1 bis 10 Millimeter haben, und zudem eine Gruppe mit über 10 Millimetern. Aber tatsächlich, R0 ist ohne Tumorreste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Aber das ist doch nicht die Frage. Die Frage ist doch: Sind die Patientinnen tatsächlich nicht nur makroskopisch, sondern auch histologisch tumorfrei, sind die Patientinnen also nach der Debulking-Operation tatsächlich krankheitsfrei? Das ist doch die Frage, oder nicht? Dazu gibt es meines Wissens gar keine Informationen, auch nicht im Studienbericht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Grabowski.

**Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO):** Wir sprechen von einer makroskopischen Tumorfreiheit. Von daher sei angemerkt: In Bezug darauf, wie der mikroskopische Befund ist, gibt es bisher keine Methoden, wie man das untersuchen kann. Natürlich können sich da einzelne Tumorzellen befinden; deswegen wird für die Anschlusstherapie in dieser Situation eine adjuvante Chemotherapie als notwendig gesehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Weitere Fragen? – Bitte schön, Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Ich habe trotz dieser ganzen Diskussion noch einmal eine Frage an die Fachgesellschaften: Wie viele Patientinnen sind es denn, die nach der Primärtherapie im Prinzip als geheilt betrachtet werden oder eine fünfjährige Lebenserwartung haben? Über wie viele Patientinnen sprechen wir insgesamt, die dann tatsächlich als geheilt eingestuft werden können, die nach der OP und nach der Primärtherapie im Prinzip weiterhin beobachtet werden?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Reden Sie jetzt über alle Stadien?

**Frau Ossevorth:** Über die Stadien III und IV, die jetzt hier auch in die Studie eingeschlossen sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Grabowski.

**Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO):** Der erste Schritt ist die Operation; da erreichen wir die Tumorfreiheit. Der zweite Schritt ist die Chemotherapie, und der dritte Schritt ist die Erhaltungstherapie, was aktuell dem Standard entspricht. Ungefähr 70 Prozent der Patientinnen nach der abgeschlossenen Chemotherapie und der Erhaltungstherapie sind tumorfrei. Von daher gelten sie ab diesem Zeitpunkt als krankheitsfrei und als Nachsorgefall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Ich muss es, glaube ich, nochmals konkretisieren: Wie hoch ist denn die Fünfjahres-Überlebensrate bei diesen Patientinnen?

**Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO):** Anhand der Daten und dessen, was bereits erwähnt worden ist, überleben mindestens 50 Prozent der Patientinnen fünf Jahre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Wer möchte noch? – Ja, bitte schön, Frau Büchner.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Vielleicht dazu noch einmal ergänzend die Daten der AGO: Nach sieben Jahren überleben noch 50 Prozent, und 32 Prozent sind nach sieben Jahren rezidivfrei.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, und zwar: Das IQWiG hatte ja kritisiert, dass zu den FACT-O-Subskalen keine Analysen vorgelegt wurden. Ich habe auch in Ihrer Stellungnahme keine ergänzenden Angaben dazu gefunden. Da frage ich nach, weshalb sie nicht vorgelegt wurden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ikenberg.

**Herr Ikenberg (AstraZeneca):** In der Tat ist es so, dass wir die gesundheitsbezogene Lebensqualität anhand des FACT-O-Fragebogens abgefragt und auch entsprechend dargelegt haben. Dieser ist als Ganzes validiert und auch weitgehend akzeptiert. Wir haben uns darüber hinaus den Subskalen tatsächlich auch im Rahmen des TOI zugewendet, der ja sowohl auf das körperliche als auch das funktionale Wohlbefinden der Patientinnen eingeht und darüber hinaus auch die Ovarialkarzinom-spezifischen Fragebogenkomponenten mit aufnimmt. Insofern hat die Darstellung im Dossier schon ein recht umfassendes Niveau. Vielleicht noch zur Ergänzung dazu: Zur patientenberichteten Morbidität haben wir auch noch die EQ-5D VAS dargelegt, die nochmals, was patientenberichtete Endpunkte angeht, eine gute Ergänzung darstellt.

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

(Herr Dr. Jantschak: Ja!)

– Okay. – Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Ich habe noch eine Frage zu einem anderen Themenkomplex. Es geht um die Bildgebung bei Progress; es ist also eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Gibt es Daten Ihrerseits, wie viele Patientinnen bei Bildgebung bei Progress tatsächlich auch Symptome entwickelt haben?

Die andere Frage, die sich uns aufdrängt, ist: Wie lang ist der Zeitraum zwischen bildgebender Progresserhebung und anschließender Einleitung der Folgetherapie? Das wäre für uns auch für beide Gruppen interessant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Vielleicht wollen ja auch die Praktiker etwas sagen, die die Patienten ja behandeln, äußerst hilfsweise, Derweil kann der pharmazeutische Unternehmer überlegen. – Frau Lüftner, wie würden Sie es machen?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das ist eine sehr wichtige Frage, die Sie da stellen. Man muss ganz klar sagen, dass die Bildgebung beim Ovarialkarzinom schwierig sein kann, denn wenn Sie eine Peritonealkarzinose in der Progression sehen, dann ist das in der Bildgebung teilweise schwer darzustellen,

geschweige denn zu quantifizieren. Wir würden allerdings wirklich im Sinne der Patientin bei einer solchen Bildgebung nicht warten, bis sie auch noch Symptome entwickelt, weil wir dann eigentlich zu spät dran sind. Wir würden bei einem Anhalt auf Progression umstellen oder eine weitere Linientherapie beginnen. Ich kann nicht warten, bis die Patientin eine manifeste Aszites entwickelt. Das kann ich ihr wirklich nicht zumuten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ossevorth, das war eine klare Antwort? – Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Herr Wörmann ist gerade rausgegangen. Aber eine Frage zur Einschätzung des UE-Profiles hätte ich gern noch einmal von den Fachgesellschaftern beantwortet – die Frage zum Bevacizumab stelle ich dann zurück –, und zwar: Die Patientinnen werden hier ja sehr lange mit dem Olaparib behandelt, teilweise über zwei Jahre. Da stellt sich die Frage, wie sich in der Praxis das Nebenwirkungsprofil darstellt, bezogen auf den langen Zeitraum. Da können ja letzten Endes auch geringgradige Nebenwirkungen sehr belastend für die Patientinnen sein. Insofern bitte ich noch einmal um eine Einschätzung zum Nebenwirkungsprofil zu Olaparib.

**Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO):** Eine sehr wichtige Frage, extrem wichtig. Wir sprechen über Dauertherapie, die natürlich von der Patientin vertragen werden muss.

Wir wissen, dass die PARP-Inhibitoren gewisse Nebenwirkungen mit sich bringen; diese Erfahrung haben wir schon von der Rezidivsituation. Aber die Nebenwirkungen treten in der Regel in der Anfangsphase der Therapie auf. Wir sprechen häufig von einer Einstellungsphase, während derer die Patientin die Therapie beginnt und sie über die ersten fünf, sechs bis acht Wochen engmaschig daraufhin beobachtet wird, welche Nebenwirkungen auftreten. Bei einem entsprechenden Management, einem Dosismanagement und der Einführung von weiteren Maßnahmen sind die Nebenwirkungen in der Regel nach dieser Zeit beseitigt, sodass die Patientinnen die Therapie über längere Zeit ohne große Probleme einnehmen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich sehe Nicken bei Frau Professor Lüftner, deshalb trägt sie uns das vor.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Da kann ich mich allumfänglich anschließen. Die Patientinnen müssen eingestellt werden, müssen regelmäßig gesehen werden und brauchen eine Dosisadaptation, und dann ist es aber auch gut. Damit hat man sie eingestellt; das ist eine gut tolerierte Langzeittherapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Weitere Fragen zur zVT? – Ich glaube, Herr Wörmann kommt nicht mehr zurück, Herr Jantschak; er hat nämlich alles mitgenommen.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich muss ihn entschuldigen. Wir haben parallel eine Pressekonferenz von der DGHO. Deswegen hatten wir gerade sozusagen den fliegenden Wechsel.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Dann habe ich noch eine Frage zum Stellenwert von Bevacizumab in der Erstlinientherapie des Ovarialkarzinoms. Es läuft ja auch noch eine ähnlich aufgebaute Studie in Kombination mit Bevacizumab und dann Olaparib in der Erhaltungstherapie. Da ist die Frage: Welchen Stellenwert hat das Bevacizumab in der First-Line-Therapie?

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Angesichts der Tatsache, dass wir nichts anderes hatten und hier ein PFS-Vorteil festzustellen war, haben wir das sehr gerne gemacht, und es ist auch von den Patientinnen gut akzeptiert worden. Angesichts wiederum der jetzigen Tatsache, dass wir andere und bessere Optionen haben, ist der PARP-Inhibitor eigentlich jetzt nicht wegzudenken. Sehr wohl kann man darüber nachdenken, ob man es mit dem Bevacizumab kombiniert. Dazu haben wir ja auch die entsprechenden Studien; das haben Sie ja gerade gesehen. Da ist die Frage, wie man sequentiell arbeitet, ob man das Bevacizumab dann in eine spätere Linie legt. Das ist auch eine Frage des Gesprächs mit der Patientin.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Jantschak? – Ja. Weitere Fragen? – Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Die Fragen meinerseits sind noch nicht beantwortet worden; vielleicht ist jetzt die Gelegenheit dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es geht um die Fragen an den pU. – Ich würde gern noch etwas wissen. Ich fragte am Anfang, wann mit der finalen Auswertung zum Gesamtüberleben zu rechnen ist. Die EMA hatte hierzu gesagt, wenn 60 Prozent der Ereignisse eingetreten sind, solle da etwas vorgelegt werden. Wo stehen wir da? – Bitte schön, Herr Mühlenhoff.

**Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca):** Im Studienprotokoll ist festgelegt, dass das finale Overall Survival bei einer Datenreife von 60 Prozent ausgewertet werden soll. Wir sehen ja den besonders langen Verlauf der Patientinnen in dieser Studie; deshalb gehen wir im Moment davon aus, dass das nicht vor 2023 sein wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das heißt also, Sie werden die Vorlage bei der EMA dann eben auch nicht bis zum 31. Dezember 2023 vornehmen können, wie es von der EMA zunächst einmal adressiert worden war? – Sie brauchen sich jetzt nicht festzulegen; es geht nur um die Frage, wie wir befristen.

**Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca):** Wir gehen davon aus, dass es 2023 etwa wird. Es ist ereignisgetrieben. Wenn es rechtzeitig in 2023 wird, dann schaffen wir es auch bis zum 31. Dezember.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, okay, alles klar. – Jetzt hatten wir aber noch die Fragen von Frau Ossevorth.

**Frau Merens (AstraZeneca):** Die erste Frage von Ihnen war, ob auch Informationen hinsichtlich Symptomatik zum Zeitpunkt des PFS vorliegen. In der Studie war kein Endpunkt im Sinne von symptomatischem PFS präspezifiziert. Allerdings war es dem Prüfarzt erlaubt, auch nach einem festgestellten Progress die Patientin weiterhin mit der Studienmedikation zu behandeln. Es war also nicht per Protokoll vorgegeben, sofort die Therapie abzusetzen oder sogar auf eine Folgetherapie zu wechseln.

Wir sehen – dies zu Ihrer zweiten Frage –, wie die Abstände zwischen dem PFS und dem TFST, also der ersten nachfolgenden Therapie, sind. Wir sehen im Olaparib-Arm, dass der Median für das PFS noch nicht erreicht war. Wir haben 51,8 Monate Zeit bis zur ersten Folgetherapie. Im Placebo-Arm können wir das ungefähr abschätzen, da wir dafür den Median für das PFS mit 13,8 Monaten haben. Bis zur ersten Folgetherapie sind es 15,1 Monate. Es liegen ungefähr 1,3 Monate dazwischen, im Median natürlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Aber wenn ich Frau Lüftner eben richtig verstanden habe, hat sie gesagt: Hier spielt eben die Symptomatik beim PFS keine so entscheidende Rolle.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Sowohl als auch. Natürlich haben wir hier, wenn wir Bildgebung machen, teilweise Patientinnen, bei denen wir den Progress ohne Symptome sehen; wir haben aber auch Patientinnen, bei denen die Symptome vor der Bildgebung kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aber Sie intervenieren auch schon bei bildgebendem Progress.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das muss ich; –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, ist klar.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** – ich kann ja nicht sehenden Auges die Patientinnen in die Symptome hineinlaufen lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, nein, ich wollte es an der Stelle nur noch einmal klarstellen, damit wir es eben nochmals haben. Okay. – Frau Groß, bitte.

**Frau Groß:** Ich habe dazu noch eine Nachfrage. Sie würden also einschreiten, wenn Sie in der Bildgebung etwas sehen. Welche Rolle spielt denn die Bildgebung routinemäßig in der Nachsorge?

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Also, ganz klar: In der Nachsorge, in der ureigentlichen Nachsorge, ist die Bildgebung nicht zwingend vorgesehen; das muss man durchaus so sagen. Aber wenn ich eine Patientin mit einem Platinanalogon in einer Behandlungssituation habe und sie dann in eine Erhaltungstherapie bringe, dann, so würde ich sagen, ist ein therapeutischer Ansatz da, und ich würde auf jeden Fall eine Bildgebung machen, auch um Toxizität und Kosten einzusparen.

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

**Herr Dr. Jantschak:** Da habe ich noch eine Rückfrage an Frau Lüftner. Ich erinnere mich an eine in der Leitlinie erwähnte Studie, dass es doch Vorteile für den Patienten bringen würde, wenn man tatsächlich bis zum symptomatischen Progress wartete und die Therapie hinauszögerte.

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Daran kann ich mich jetzt nicht erinnern. Das wäre mir jetzt nicht so gewahr.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mühlenhoff ergänzend. – Herr Jantschak liest immer genau. Wenn er sagt, er hat es gelesen und erinnerlich, dann hat er es auch irgendwo gefunden. – Bitte schön.

**Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca):** Bei dieser Studie ging es nicht um die Bildgebung, sondern um den Tumormarker, das CA 125. Da gab es eine Studie, die untersucht hat, inwiefern man, basierend auf einem Markeranstieg oder bei Symptomen, behandeln sollte. Da hat man tatsächlich keinen Unterschied gesehen. Aber das hatte nichts mit der Bildgebung zu tun.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Kann es das gewesen sein, Herr Jantschak?

(Herr Dr. Jantschak: Ja!)

Siehste. – Okay. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich habe auch noch eine Frage an Frau Lüftner. Wie wäre denn die Frequenz der Bildgebung in dieser Situation in der Erhaltungstherapie?

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Das würden wir alle zwei bis drei Monate machen, also so, dass wir sicher sein können, dass wir, wenn eine Progression stattfindet, die Patientinnen nicht in Komplikationen hineinlaufen lassen, seien es Symptome wie Aszites, eine Harnabflussstauung oder andere Dinge, damit wir dem zuvorkommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Jantschak.

**Herr Dr. Jantschak:** Nochmals eine kurze Rückfrage an Frau Lüftner. Wie viel Zeit vergeht eigentlich ungefähr zwischen dem Anstieg dieses Markers CA 125 und dann einem möglichen Befund in der Bildgebung?

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Gemäß der Studie, die gerade zitiert worden ist und die tatsächlich in der klassischen Adjuvanz den Marker gemessen hat, sind das einige Wochen lag-time. Man hat auch festgestellt, dass dann kohort vitam für die Patientinnen, wenn man die Therapie einleitet, nichts herauskommt, sie allerdings durch das Wissen um den Anstieg des Markers psychisch beeinträchtigt werden. Deswegen war das damals auf dem ASCO in der Plenary Session ein vielbeachteter Vortrag, dass man sagt, man misst das nicht in der klassischen Adjuvanz. Warum? Weil kohort vitam nichts herauskommt, wir die Patienten aber mit den CA-125-Messungen traktieren, vor allen Dingen, wenn dann eine Erhöhung da ist, die gegebenenfalls unspezifisch ist, oder sie das bildgebende Rezidiv haben, wir es aber nicht nachweisen können. Mit ganz einfachen Worten heißt es: Wir behandeln die Patientinnen und nicht den Tumormarker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich bitte noch um eine Klarstellung zu dem, was Sie, Herr Mühlenhoff, eben gesagt haben, nämlich zu den 76 Prozent R0-Resezierten der Studie. Wir haben das noch einmal geprüft, und tatsächlich gibt es die Angabe, dass 76 Prozent keine makroskopischen Reste mehr hatten, also unter R2 waren. Spezifisch zu R0 gibt es im Studienbericht nach unserer Erkenntnis keine Angaben. Können Sie dazu bitte noch etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Mühlenhoff.

**Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca):** Ich gucke gerade, auf welcher Seite das steht. – Also, es gibt dort eine Tabelle, wo es um die Debulking surgery geht, auch noch einmal aufgeteilt zwischen abflauend und Intervall-Surgery. Hier sieht man „no residual macroscopic disease“ bei 76,2 Prozent der Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Genau das ist der Punkt. Es steht nichts davon, dass es eine R0-Resektion ist. Das war ja meine Frage, und Sie hatten eben bejaht, dass es eine wäre.

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

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich bin jetzt kein chirurgisch tätiger Arzt, und deswegen darf ich jetzt das eine oder andere wohl sagen.

Das Erste: Die makroskopische Tumorfreiheit ist nach meinem Verständnis ein Ideal, das üblicherweise nicht erreicht wird, wenn man nicht das ganze Peritoneum herausnehmen kann oder sampeln kann. Die Irrtumswahrscheinlichkeit ist da groß. Nichtsdestotrotz sagt man halt, es sei makroskopisch tumorfrei, wenn der Doktor nichts sieht. Das ist das eine.

Das Zweite: Wir bewegen uns in einem Graubereich, in einer ganz schwierigen therapeutischen und diagnostischen Situation, und versuchen jetzt verzweifelt, entweder Schwarz oder Weiß daraus zu machen, und das funktioniert einfach nicht. Der Ansatz ist ein kurativer Ansatz, der leider zu 70 bis 80 Prozent misslingt. Deswegen ist offensichtlich auch die makroskopische Tumorfreiheit ein Ideal, das wir nicht erreichen.

Nichtsdestotrotz – so haben wir gerade von Herrn Mühlenhoff gehört – gibt es diese Population mit dem Figo III, komplett resezierten, vollständig ansprechenden Patientinnen, die ein Langzeitüberleben haben. Ich persönlich bin überzeugt, dass genau diese Population von dem klassischen adjuvanten Ansatz profitiert. Das Blöde ist: Dann müssen wir uns in einer Grausituation zwischen einem Endpunkt entscheiden, der entweder PFS oder Relapse-free Survival ist, und beides gleichzeitig geht halt irgendwie nicht. Da kommen wir nicht heraus. Es muss aber die Patientin im Vordergrund stehen. Ich glaube, dass wir hier in dieser Population, gerade der besten der schlechten, wirklich etwas erreichen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Grabowski. Sie hatten, als die Chirurgie angesprochen wurde, so nach dem Mikrofon gegriffen, insbesondere bei der Sehschärfe der Chirurgen. Sagen Sie vielleicht dazu etwas?

**Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO):** Da gibt es manche Chirurgen, die mit speziellen Brillen operieren und mikroskopieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe bemerkt, dass Sie nervös wurden.

**Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO):** Aber zu dem Thema: Aufgrund der Spezifität der Erkrankung und der Ausbreitung des Peritoneums ist im Prinzip beim Eierstockkrebs die R0-Resektion in dem Sinne mit Kompletttumorresektion gleichsetzen, wenn man das sozusagen chirurgisch mit den anderen Erkrankungen vergleicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Definitionsgemäß. Also, die Definition ist so; ob es tatsächlich so ist, kommt auf die Brille an.

**Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO):** Unter anderem, ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich wollte nur klarstellen, dass es hier nicht darum geht, Schwarz und Weiß zu trennen, sondern darum, dass man, wenn man etwas abwägt, dies auf Basis der richtigen Informationen tut und dass man auch tatsächlich die vorhandenen Informationen nutzt, genau die, die aufgeschrieben sind; deswegen äußerte ich meine Rückfrage. Es ging nicht darum, irgendwen – – Natürlich steht die Patientin im Vordergrund; das ist gar keine Frage.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann schaue ich mal in die Runde. Weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. – Frau Büchner, Zwischenfazit zu diesem Anwendungsgebiet. Sie haben ja gleich noch zweimal die Möglichkeit, einmal einzuleiten, einmal Fazit zu ziehen. – Bitte schön.

**Frau Dr. Büchner (AstraZeneca):** Ja, das ist ein schöner Tag.

(Vereinzelt Heiterkeit)

Wir haben viel über dieses kurative Thema gesprochen. Das, was wir tatsächlich auch in der Stellungnahme mit diesem neuen Zuschnitt noch einmal versucht haben, bestand darin, aus dieser Population, die ja kurativ intendiert gestartet werden, wirklich noch einmal in der Therapie eben auch diejenigen Patientinnen herauszufiltern, die die bestmögliche Prognose in diesem Setting haben und bei denen umso mehr die höchste Wahrscheinlichkeit besteht, dass sich dieser kurative Ansatz auch manifestiert. Daher zeigen aus unserer Sicht die vorliegenden Zahlen zu Figo III und R0-Patientinnen, die wir aus den AGO-Daten sehen – das ist tatsächlich die bestverfügbare Evidenz für diese Überlebenskurven –, dass nach sieben Jahren noch 50 Prozent der Patientinnen leben und 32 Prozent der Patientinnen rezidivfrei sind. Das determiniert aus unserer Sicht ganz klar, dass es sich hier um eine kurativ intendierte Therapiesituation handelt. – Das war es dann auch von meiner Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Büchner, für diese Zusammenfassung. Somit sind wir am Ende dieser Anhörung. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertungen und Betrachtungen einbeziehen. – Herzlichen Dank an diejenigen, die jetzt gehen, dass sie da waren.

Schluss der Anhörung: 10:58 Uhr