

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35a Abs. 3 S- 2 SGB V

hier: Wirkstoff Niraparib (D-496)

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 24. Februar 2020
von 10:00 Uhr bis 10:45 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Sommerfeld

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Grabowski

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

Frau Inci

Frau Dr. Julian

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

Frau Dr. Garbe

Frau Dr. Kurucz

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG (ehemals Tesaro Bio Germany GmbH):**

Herr Borchardt-Wagner

Herr Dr. Konieczny

Herr Westermayer

Herr Dr. Welte

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband 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 sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Heute ist Rosenmontag, und wir machen einige Anhörungen, damit wir nicht auf dumme Gedanken kommen, jetzt § 35 a Überschreitung 50 Millionen-Grenze Niraparib. Basis der heutigen Anhörung zu diesem Wirkstoff ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Januar 2020, zu der Stellung genommen haben zum einen GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG für ehemals TESARO Bio Germany GmbH, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, Roche Pharma AG, AstraZeneca, Sanofi-Aventis und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir müssen wieder die Anwesenheit kontrollieren, da wir ein Wortprotokoll führen; deshalb an der Stelle schon der geschäftsleitende Hinweis: Wenn Sie nachher das Wort ergreifen, bitte Namen, entsendendes Unternehmen oder Fachgesellschaft nennen. Es müssten da sein für den pharmazeutischen Unternehmer Herr Borchardt-Wagner, Herr Dr. Konieczny, Herr Westermayer und Herr Dr. Welte; weiterhin sind da: Herr Prof. Wörmann, Frau Prof. Dr. Lüftner und Herr Dr. Grabowski, ja-wohl. Dann müsste für AstraZeneca da sein Herr Sommerfeld, für Roche Frau Inci und Frau Dr. Julian, Frau Dr. Garbe und Frau Dr. Kurucz für Sanofi und Herr Dr. Rasch für den vfa. Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann können wir mit der Anhörung beginnen. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einleitend zur Dossierbewertung des IQWiG vom 13. Januar zu den aus Ihrer Sicht relevanten Punkten Stellung zu nehmen. Ich bitte, die aktuelle Stellungnahme zum Gegenstand des Vortrages zu machen. – Kleine Boshaftigkeit, muss sein, aber es zeigt, dass wir doch freundlich sind. Wer macht das? – Bitte schön, Herr Dr. Welte.

Herr Dr. Welte (GSK): Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Sehr verehrte Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses, Vertreter der Fachgesellschaften! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, Stellung nehmen zu dürfen. Ich möchte Ihnen zunächst meine Kollegen vorstellen. Vor Ort sind Herr Westermayer aus der Biostatistik und Herr Borchardt-Wagner aus dem Bereich Market Access. Mit Herrn Konieczny, der den medizinischen Fachbereich Onkologie leitet, teile ich das Anfangsstatement. Mein Name ist Robert Welte, ich bin verantwortlich für den Bereich Market Access bei GSK Deutschland.

Zum Produkt: Niraparib wurde am 16. November 2017 als ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens von der EMA zugelassen. Die Zulassung umfasst die Erhaltungstherapie von Patientinnen mit Rezidiv eines platinresistenten gering differenzierten serösen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärer Peritonealkarzinose, die sich nach einer platinbasierten Chemotherapie in Remission – komplett oder partiell – befinden. Basis der Zulassung war die NOVA-Studie. Die Nutzenbewertung 2018 beruhte auf dem NOVA-Datenschnitt vom Mai 2016, zu welchem nur unreife Überlebensdaten vorlagen. Deshalb wurde der Beschluss vom G-BA bis zum 1. Oktober 2020 befristet.

Erste Ergebnisse des Gesamtüberlebens auf der Basis eines neuen Datenschnitts sollen erstmals in etwa drei Monaten auf dem ASCO in Chicago vorgestellt werden. Zurzeit existiert weder dieser Datenschnitt, noch haben die entsprechenden Analysen begonnen. Sobald eine neue Überlebensanalyse gestartet wird, werden wir den G-BA umgehend darüber informieren. Obwohl diese entscheidenden Gesamtüberlebensdaten noch nicht verfügbar sind, befinden wir uns mitten in der erneuten Nut-

zenbewertung von Niraparib. Man könnte also fast sagen, aus reiner Evidenzsicht kommt diese Nutzenbewertung zur Unzeit. Doch sie ist der Tatsache geschuldet, dass Niraparib im letzten Jahr die 50-Millionen-Euro-Umsatzgrenze überschritten hat. Dies ist ein gutes Signal für die Patientinnen, die Ärzte und die Gesundheitsversorgung insgesamt; zeigt es doch, wie schnell die PARP-Inhibitoren, insbesondere Niraparib, als neuer Therapiestandard in der Erhaltungstherapie leitliniengerecht eingesetzt werden.

Im Folgenden möchten wir schwerpunktmäßig auf drei Punkte eingehen. Erstens. Was hat sich seit der letzten G-BA-Bewertung vom 7. Juni 2018 verändert? Zweitens. Warum ist beobachtendes Abwarten keine gleichwertige Alternative zum Einsatz eines PARP-Inhibitors? Drittens. Wie ist Niraparib in der Therapielandschaft des Ovarialkarzinoms einzuordnen?

Zum ersten Punkt: Was hat sich seit der letzten G-BA-Bewertung im Juni 2018 verändert? Im Unterschied zu vor 1,5 Jahren besitzen wir eine deutlich bessere Datengrundlage, die das vorhersehbare sowie das kontrollierbare Sicherheitsprofil von Niraparib belegt. Zum einen wurde die pivotale PRIMA-Studie in *The New England journal of medicine* im Dezember 2019 veröffentlicht, welche die Grundlage für die Zulassungserweiterung zur Erhaltungstherapie nach der Erstlinientherapie ist. Zum anderen haben wir, anders als vor anderthalb Jahren, auch deutlich mehr Evidenz zum Real-World-Einsatz von Niraparib. Wie im Dossier und in der schriftlichen Stellungnahme dargelegt, zeigen alle Real-World-Analysen, dass circa 200 mg pro Tag Niraparib die durchschnittliche Dosis im Regelfall darstellt. Circa 200 mg war auch die durchschnittliche Dosierung in der NOVA-Studie, und somit bezieht sich die demonstrierte Effektivität und Wirksamkeit auch auf 200 mg. Deshalb sollte diese Dosierung als Basis für die Ermittlung der Therapiekosten dienen.

Zum zweiten Punkt: Warum ist beobachtendes Abwarten keine gleichwertige Alternative zum Einsatz eines PARP-Inhibitors? GSK hat im vorliegenden Verfahren Olaparib als zVT gewählt. Damit sind wir dem G-BA gefolgt, der Olaparib oder beobachtendes Abwarten als zVT bestimmt hat. Allerdings sind wir der Meinung, dass diese beiden Optionen nicht gleichwertig sind. Herr Konieczny wird gleich den medizinischen Kontext dazu darstellen. Folglich bitten wir darum, dass diese fehlende Gleichwertigkeit im Beschluss angeführt wird.

Jetzt übernimmt mein Kollege, Andreas Konieczny, mit der Frage: Wie ist Niraparib in der Therapielandschaft des Ovarialkarzioms einzuordnen? – Vielen Dank.

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

Herr Dr. Konieczny (GSK): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von meiner Seite vielen Dank für die Möglichkeit der Stellungnahme. Herr Welte hat es eben schon sehr gut zusammengefasst. Ich möchte jetzt medizinisch ergänzen, einmal für den Stellenwert der PARP-Inhibitoren in der Therapielandschaft des Ovarialkarzinoms und zum anderen die Erfahrungen aus zwei Jahren zu Wirksamkeit und Sicherheit im Markt. Erfreulicherweise sind heute auch die Vertreter der Fachgesellschaften hier, sodass wir sicherlich im Laufe der Anhörung eine unabhängige Meinung dazu hören werden. Aus unserer Sicht sind allerdings PARP-Inhibitoren de facto der Goldstandard bei der Erhaltungstherapie im Ovarialkarzinom nach einer vorangegangenen Platintherapie. Hier muss man sagen, dass aktuelle Marktdaten, aber auch die Rückmeldung von zahlreichen Ärzten uns zu dieser Annahme führen, dass beobachtendes Abwarten heute keinen aktiven Stellenwert mehr hat. Im Bereich der PARP-Inhibition muss man sagen, dass Niraparib tatsächlich im Bereich der Zweitlinientherapie heutzutage Marktführer ist.

Zu den Erfahrungen aus den letzten zwei Jahren lässt sich ergänzen, dass die Grundlage, warum Niraparib zugelassen wurde, eine prospektiv geplante große Phase-III-Studie war, wo wir unabhängig für die Patientinnen mit BRCA-Keimbahn-Mutation, aber auch für die Patientinnen ohne BRCA-Keimbahn-Mutation eine substanzielle Evidenz generiert haben. Hier wurde statistisch signifikant und klinisch relevant gezeigt, dass es eindeutige Vorteile für die Patientinnen gibt. Darum muss man sagen, es ist auch heute noch der einzige PARP-Inhibitor, wo wir diese klare Evidenz für diese beiden Gruppen getrennt aufgezeigt haben. Zudem muss man sagen, dass mittlerweile Daten aus der Erstlinienerweiterung vorliegen. Hier haben wir eine große Phase-III-Studie durchgeführt, wo wir wieder gezeigt haben, dass Niraparib für alle Patienten-Subgruppen ein eindeutig klinisch relevantes positives Ergebnis gebracht hat. Das ist insofern wichtig, weil dies nicht alle Erstlinienstudien so gezeigt haben.

Warum ist das Ganze wichtig? Niraparib hat auch einen wesentlichen Unterschied in der Pharmakologie. Es hat ein höheres Verteilungsvolumen, eine höhere Diffusionsgeschwindigkeit und eine deutlich längere Halbwertszeit. Laienhaft ausgedrückt kann man sagen, es geht tiefer rein und bleibt länger drin. Das ist die Grundlage, warum wir denken, dass die Effektivität bei den BRCA-Wildtyp-Patientinnen ausreichend gegeben ist.

Unterschiede aufgrund der Pharmakologie sieht man auch im Nebenwirkungsprofil. Hier muss man grundsätzlich sagen: PARP-Inhibitoren als Klasse haben gewisse Übereinstimmungen, was die Nebenwirkungen angeht, aber auch Unterschiede. Bei Niraparib steht ganz klar die Thrombozytopenie im Vordergrund, wurde auch schon vielfach diskutiert. Hier muss man sagen, dass mittlerweile die Ärzte sehr gut mit dem Präparat umzugehen wissen. Wir haben heute schon in der Fachinformation die Möglichkeit, bei Patientinnen mit geringerem Körpergewicht kleiner 58 Kilo mit einer Startdosis von 200 mg zu beginnen. Auch die frühzeitige Dosisreduktion ist ein probates Mittel, das in der Praxis mittlerweile wirklich flächendeckend eingesetzt wird. Das deckt sich sehr gut mit den Marktdaten, die wir haben, dass die 200-mg-Dosis tatsächlich die am häufigsten eingesetzte Dosis ist.

Zusammenfassend kann man daher sagen, dass Niraparib einen sehr hohen Stellenwert in der Zweitlinientherapie des Ovariakarzinoms hat, es eindeutig differenziert ist, auch zu einigen anderen PARP-Inhibitoren und wir in Kürze die geforderten Überlebensdaten nachreichen werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Dann können wir mit der Frage-und-Antwort-Runde beginnen. Ich würde an das anknüpfen, was Sie vorgetragen haben und die Kliniker gerne zum Stellenwert der von uns genannten zVT-Option „beobachtendes Abwarten“ befragen. Das ist auch in Ihren Stellungnahmen problematisiert worden. Danach würde ich gern vom pharmazeutischen Unternehmer wissen, wieso Sie im Dossier drei Teilpopulationen differenziert nach dem BRCA-Mutationsstatus betrachtet haben. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung die Gesamtpopulationen angeschaut und das vor dem Hintergrund, dass weder das zugelassene Anwendungsgebiet von Niraparib noch die von uns festgelegte zVT nach dem Mutationsstatus differenziert. Sie haben aber in Ihrer Stellungnahme an dem Vorgehen festgehalten. Ich würde dazu gerne die Rationale erfahren. Und dann bitte noch einmal die Bestätigung – Sie hatten es zweimal gesagt –: In drei Monaten werden wir dann die OS-Daten sehen. Sie haben gesagt, dass Sie die Daten auf dem Kongress vorstellen werden. – Beginnen wir mit der zVT. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bei diesen Patientinnen mit Ovariakarzinom gibt es drei Entscheidungsmöglichkeiten bei der Erhaltungstherapie. Die erste Entscheidung ist: keine weitere Therapie. Die zweite ist: PARP-Inhibitor, die dritte ist Bevacizumab. Wir würden das nicht auf derselben Ebene sehen, weil das nicht dieselben Patientinnen sind. Die Grundentscheidung, wenn eine Patien-

tin sagt, sie will keine weitere Therapie haben, weil sie komorbide ist, grundsätzlich eine Tablettenphobie hat oder so etwas – das sind nicht viele, aber das ist eine klare Entscheidung –, muss als Erstes fallen, und es ist nicht die Entscheidung zwischen Beobachten und einem der Inhibitoren. Erst muss eine Grundentscheidung für die Patientin fallen, ob sie das akzeptiert oder nicht.

Klar, wir haben bessere Karten. Wir haben schon beim letzten Mal darüber diskutiert, dass das PFS 0,2, 0,3 – das schlechteste ist, ist 0,4 – extrem gut ist, noch besser als das, was wir über Jahre mit den CDK46-Inhibitoren beim Mammakarzinom diskutiert haben. Deshalb ist es für uns nicht überraschend, dass sich das dann bei Olaparib in einen Überlebensvorteil transferiert hat. Das ist die erste Entscheidung; dann kann der Kliniker entscheiden, welches der Präparate aufgrund des Nebenwirkungsspektrums oder vom Handling her für diese Patientin am besten geeignet ist.

Dann kommt potenziell noch die dritte Entscheidung, nämlich zusätzlich Bevacizumab. Wir haben hier schon einmal thematisiert, dass es einige Daten gibt, dass PARP-Inhibitor plus Bevacizumab die Ergebnisse noch verbessern kann. Dafür gibt es keine Zulassung, deshalb wäre das erst die dritte Entscheidung. Aus diesem Grund würden wir das auch nicht auf derselben Ebene sehen. Wir würden nicht sehen, dass sich heute jemand grundsätzlich entscheidet, ob er Niraparib oder nichts anderes macht, sondern die Grundentscheidung ist: Nehme ich einen PARP-Inhibitor, und dann sucht man sich einen davon aus. Deshalb denken wir, dass der Vergleich mit Olaparib sein müsste, weil es dort die besten und stabilsten Daten gibt. Wir denken auch, dass sich ein neuer PARP-Inhibitor heute mit Olaparib vergleichen muss. – Dann dürfen die Kliniker kritisieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich schließe mich uneingeschränkt an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ebenso.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Eine Rückfrage dazu: Olaparib ist jetzt als Erhaltungstherapie in die Firstline gerutscht. Wie wirkt sich das auf die Therapieentscheidung in der Secondline aus? Macht PARP nach PARP Sinn?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Eine exquisite Frage. Das wissen wir nicht genau. Die Daten liegen noch nicht vor, und der Ovarial-Trial läuft noch. Das müssen wir offenstehen lassen, das muss man einfach so sagen. Es gibt keine wirkliche Datenlage, die die eine oder die andere Argumentation verbindlich stützen würde.

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

Herr Dr. Konieczny (GSK): Die Zulassung für Olaparib in der ersten Linie ist nur für die BRCA-mutierten Patientinnen, also eine Teilpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann noch einmal zur Darstellung: also, drei Teilpopulationen, differenziert nach dem Mutationsstatus. Das IQWiG hat es in der Gesamtheit betrachtet. Können Sie uns da die Rationale noch einmal darlegen? Wer macht das? – Herr Westermayer.

Herr Westermayer (GSK): Die Rationale für die Trennung der BRCA-Mutationen rührt schon aus den frühen Daten zu Niraparib, wo man von Anfang an gesehen hat, dass es zwischen den BRCA-mutierten und den BRCA-nicht mutierten Patienten unterschiedliche Wirkungen, Wirkungsstärken gibt. Dies hat sich in den Ergebnissen der NOVA-Studie bestätigt. Auch in der Studie 19 von Olaparib sieht man Wirkungsunterschiede. Die Studienplanung der NOVA hat uns endlich dazu gebracht, diese Unterscheidung weiter für das Dossier zu verwenden, da wir hier tatsächlich zwei Kohorten getrennt voneinander untersucht haben. Sowohl die Fallzahlschätzung als auch die Randomisierung und die Auswertung des primären Endpunkts waren getrennt für diese beiden Kohorten geplant. Deshalb wäre für uns eher die Fragestellung: Darf man die zusammenfassen als andersherum: Wenn man die zusammenfasst, sieht man eine Effektmodifikation.

Zu der nicht festgestellten Effektmodifikation, die das IQWiG untersucht hat, lässt sich sagen, dass die Tatsache, dass diese Effektmodifikation nicht festgestellt worden ist, nicht automatisch heißt, dass die Effektstärken gleich sind, zumal der Test auf Effektmodifikation nicht besonders sensitiv ist, wenn es um gleichgerichtete Effekte geht. Wir sehen in den Studien NOVA und Studie 19, dass wir bei den gBRCA-Mutationen deutlich stärkere Effekte haben, aber auch deutliche Effekte für die nicht mutierten. Im EPAR hat die EMA die Ergebnisse auch getrennt, wie wir das in der Studie geplant haben, dargestellt, aber auch gemeinsam, weil eben festgestellt wurde: In beiden Kohorten wurden Effekte gezeigt, und die EMA hat die Kombination dargestellt, die wir für den indirekten Vergleich der mutierten BRCA-Patienten mit gBRCA- und sBRCA-Mutationen als Stratifizierung hergenommen haben. Von daher sind wir davon überzeugt, dass aufgrund des Vorwissens eine Kombination der BRCA-Mutationen nicht sachgerecht wäre.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu habe ich eine Nachfrage. Sie haben in Ihrer Stellungnahme geschrieben, dass Sie das Vorgehen erst einmal grundsätzlich akzeptabel finden. Sie leiten auch selber den Zusatznutzen unabhängig vom Mutationsstatus ab. In der Tat sieht man in den Studien – das haben Sie gerade selber gesagt – keine Effektmodifikation. Sie haben in Ihrer Stellungnahme Daten zu unerwünschten Ereignissen nachgereicht, weil offensichtlich im Dossier mit der Zensierung etwas nicht gestimmt hatte. Die Patientinnen sind erst zum Studienende zensiert worden. Da frage ich mich schon, warum Sie nicht wenigstens die Daten insgesamt, also unabhängig vom Mutationsstatus, dargestellt oder vorgelegt haben, wenn Sie das alles akzeptabel finden.

Herr Westermayer (GSK): Wir haben den indirekten Vergleich nach den BRCA-Mutationen stratifiziert. Ich denke, es ist nicht sachgerecht, zu mischen: einmal die Mutationen zu berücksichtigen und einmal die Mutationen zusammenzuwerfen. Wir haben es gemeinschaftlich dargestellt. Man kann sich das Bild machen, aber wir denken, dass es eine saubere Lösung ist, diese stratifizierten verschiedenen indirekten Vergleiche, die wir durchgeführt haben, beizubehalten.

Zu den Kaplan-Meier-Kurven bzw. zu den falsch zensierten Daten möchte ich kurz sagen: Der Fehler, der uns dabei unterlief, ist, dass wir Patienten nicht rechtzeitig zum Beobachtungsende, sondern erst zum Ende der Studie zensiert haben, was zur Auswirkung hatte, dass die Kaplan-Meier-Kurven nach oben verzerrt sind und das insgesamt, nachdem die weniger Events in den Placebo-Armen stattgefunden haben, eine Verzerrung zuungunsten von Niraparib bewirkt hat. Das haben wir korrigiert und

die entsprechenden Ergebnisse komplett nachgeliefert. Grundsätzlich gibt es keine großen Änderungen durch diese leichte Verzerrung durch die unterschiedliche Zensierung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Bickel, hatten Sie sich gemeldet? Nein? – Herr Vervölgyi, dann Herr Kuhn.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu noch eine Nachfrage: Ihre Aussage sehe ich trotzdem immer noch als ein wenig diskrepanz an, wenn Sie einerseits sagen, das kann man machen, machen es aber doch nicht. Bezogen auf die UE-Daten: Stimmt, die Effekte werden etwas kleiner; trotzdem sind wir hier im indirekten Vergleich gegenüber Olaparib. Da muss man sich schon anschauen, was am Ende dabei herkommt. Natürlich verliert man auch Power, wenn man die Daten auseinanderzieht. Sie haben zwar gesagt, es ist eine unterschiedliche Prognose. Das ist für den indirekten Vergleich erst einmal irrelevant, weil es nur um prädiktive Faktoren geht. Was die prädiktiven Faktoren angeht – das haben wir gesehen –, gibt es keine Effektmodifikation. Ich verstehe es immer noch nicht, warum Sie die Daten nicht auch zusammengefasst, unabhängig vom Mutationsstatus, vorgelegt haben; weil das sicherlich für den Vergleich der UE-Daten relevant ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (GSK): Man muss sagen, dass der BRCA-Mutationsstatus tatsächlich ein ganz wesentlicher prädiktiver Faktor ist. Wenn man sich anschaut, wie sich die Ansprechraten und die PFS-Daten für diese beiden Untergruppen verhalten, muss man sagen, dass das ein wesentlicher Faktor ist. Wir sind in gewisser Weise darauf eingegangen, um diesen indirekten Vergleich zu ermöglichen, aber man muss auch, sage ich mal, mit einer gewissen Weitsicht daran gehen und die Daten zu interpretieren wissen. Von daher mag es sein, dass hier vielleicht einige Versatzstücke nicht ganz den formalen Kriterien entsprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Über die Weitsicht denke ich jetzt noch nach. Ich weiß noch nicht, wie ich das einordnen soll. – Herr Kuhn.

Herr Kuhn: Ich würde gern die klinischen Sachverständigen in die Diskussion holen. Wie sehen Sie den Stellenwert des BRCA-Status in der Zweitlinientherapie, sowohl als prognostischer als auch als prädiktiver Marker für die Therapie mit PARP-Inhibitoren?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange mal an. – Wir waren ursprünglich fast fixiert auf den BRCA-Status, als die ersten PARP-Inhibitoren kamen, weil wir begeistert waren, dass ein pathophysiologisches Prinzip mit einer fast gezielten Therapie als Target angezielt wurde. Es hat sich herausgestellt, dass die Präzision nicht hoch ist. Das haben wir in allen Studien gesehen. Wir sehen zwar Unterschiede, wenn wir uns wieder an PFS orientieren, haben wir bei den BRCA-mutierten PFS um 0,2 – das ist phantastisch, aber 0,4 ist auch gut. Das ist immerhin mehr als eine Verdoppelung des PFS, und das sind Daten, die dem Olaparib zugrunde lagen. Insofern haben wir uns langsam davon verabschiedet.

Ich kann trotzdem Argumente finden. Das erste Argument ist: Wir reden auch über Keimbahn-Mutation. Das heißt, wir könnten uns vorstellen, dass ein Medikament in der Keimbahn eines anderen Gewebes andere Nebenwirkungen hat, weil es sich nicht um ovarial erworbene Mutationen handelt. Insofern würde ich klinisch hoffen, erwarten, dass ich Analysen habe, wo es getrennt ist, um sicher zu

sein, dass ich nicht zum Beispiel in der Hämatopoese auf einmal mehr Nebenwirkungen habe als ich es sonst erwarten würde. Ganz andere Krankheiten, die wir haben, die es betreffen, ist zum Beispiel die Fanconi-Anämie. Das sind Kinder, Säuglinge, die mit solchen Krankheiten geboren werden. Die werden fast alle entweder an einer plastischen Anämie oder an bösartigen Krankheiten sterben. Wir haben gerade eine Sprechstunde an der Charité, wo wir fast 20 dieser Kinder sehen. Das ist ein fürchterliches Patientenkollektiv, und die haben diese BRCA-Mutationen im Grunde angeboren mit dieser Fanconi-Erkrankung. Also: Ja, ich würde mir wünschen, dass es zusammen ist.

Was die Power angeht und so, wie wir uns klinisch verhalten, ist es sinnvoll, es zusammenzupacken, weil wir damit eine größere Power haben. Insofern würde ich mir beides wünschen. Ich kann mir allerdings bezüglich der Weitsicht auch vorstellen, dass, wenn man in absehbarer Zeit Ergebnisse für eine Überlebenszeitverlängerung sieht, die man vielleicht zuerst bei den BRCA-Mutierten erwarten dürfte, insofern eine vorbeugende Haltung nachvollziehbar ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich kann beide Positionen extrem gut verstehen und nachvollziehen. Ich glaube, es sind zwei distinkte Gruppen, biologisch unterschiedlich. Ich bin trotzdem gleichermaßen froh, dass ich sie als Kliniker zusammen betrachten darf. Klinischer Alltag, muss man sich vorstellen, ist, wenn in der Leitlinie alle Patienten getestet werden. Es muss allen angeboten werden, aber es geht auch einmal unter, wenn man sich das bei einer gerade frisch operierten Patientin oder auch in der Zweitlinie, die andere Dinge im Kopf hat, vor Augen führt von. Das heißt, dass zwar viele das Angebot erhalten, aber nicht alle getestet sind. Dann bin ich froh, dass ich eine Substanz habe, die für beides wirkt; das ist einfach pragmatisch.

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

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ich möchte Herrn Prof. Wörmann und Frau Prof. Lüftner zustimmen. Aus klinischer Sicht ist das Wissen, was den BRCA-Mutationsstatus angeht, extrem wichtig. Allerdings, was das klinische Handling und Nebenwirkungsmanagement bei beiden Gruppen angeht ähnelt sich das. Von daher würde ich diese Unterteilung BRCA-negativ/BRCA-positiv nicht als entscheidend ansehen.

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

Herr Kuhn: Diese Frage ist beantwortet, vielen Dank. – Ich hätte noch eine zweite Frage, vielleicht auch an die klinischen Sachverständigen, und zwar bezüglich der Dosierung und Nebenwirkung von Niraparib. Dazu hat der pharmazeutische Unternehmer ausgeführt, dass in der Studie wie auch in der Versorgungspraxis die durchschnittliche Dosis bei 200 mg pro Tag liegt. Das heißt, dass genauso viele Patienten die 300 mg als empfohlene Injektionsdosis bekommen wie 100 mg, also zweimal herunterdosiert, und nur ein kleiner Teil der Patienten überhaupt die empfohlene Dosis bekommt. Das spricht in meinen Augen schon für eine relativ prohibitive Toxizität von Niraparib. Können Sie aus der Klinik bestätigen, dass die Patienten regelhaft herunterdosieren müssen, weil sie es anders nicht vertragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Eigentlich ist das eine sehr gut führbare Substanz. Man muss nur die Patienten am Anfang sehen, und da ist es eigentlich völlig egal, ob Sie mit 300 oder mit 200 mg

anfangen. Sie müssen die Patienten wöchentlich sehen. Es kommt darauf an, welcher Couleur ein Therapeut ist. Die empfohlene Dosierung ist 300 mg. In der Fachinformation im klinischen Alltag werden viele 200 mg anwenden plus das Regelwerk, das mit dem Körpergewicht verbunden ist. Es ist ein wenig eine akademische Diskussion, dass es lang wie breit ist. Man muss die Patienten sehen, und wenn man mit 300 mg angefangen hat, dann wird man auch herunterdosieren. Es ist tatsächlich eine Geschmackssache des Therapeuten und hat für die Patientin, wenn sie kontrolliert wird, was sie werden muss, eigentlich keine Bedeutung.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ich bin der Meinung, es handelt sich hier um Fragen der Substanz, welche Prozesse sie blockiert, um die Erkrankung zu bekämpfen, weniger um die Dosis. Um auf Ihre Frage zu kommen: Wir haben die Radio-Analyse, bei der das Gewicht der Patienten eine Rolle spielt, 58 Kilo versus 70 Kilo. Es ist nicht immer so, dass wir etwas reduzieren müssen, sondern wir fangen mit 200 mg an, und dann ist die Frage, ob wir überhaupt eskalieren müssen. Die Analysen, die wir bisher haben, unterscheiden sich in der Effektivität nicht, und die Mehrheit der Patienten verträgt die 200 mg gut – ohne jegliche weitere Dosisreduzierung.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur zur Zeit der Prädiktion, damit das mit der Toxizität nicht falsch herüberkommt. Wir reden hier rein über Laborwerte. Wir reden über die Thrombozytenwerte. Wir reden nicht über Blutungszeichen, wir kommen nicht in den Bereich von unter 20.000 oder 30.000, wo das kritisch wäre. Das heißt, das ist bisher reine Labortoxizität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Eine Frage an die Vertreter der Fachgesellschaften: Es gibt in der Situation faktisch zwei Wirkstoffe, Niraparib und Olaparib. Auf Basis welcher Kriterien wird hier eine Entscheidung gefällt? Welche Patientin wird eher mit Olaparib behandelt, welche mit Niraparib? Hat ein Wirkstoff möglicherweise in der klinischen Praxis Vorteile gegenüber dem anderen? Wie stellt sich die Situation klinisch dar?

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich von meiner Seite will jetzt ganz ehrlich sagen: Das ist ein wenig wie Cola und Pepsi. Es gibt keine verbindliche Überlegenheit einer Substanz, die wir wirklich bemessen könnten. Ich glaube, es ist der Erfahrungsschatz des Therapeuten, der hier zu einer Entscheidung bewegt. Das ist auch alles, was ich dazu sagen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grabowski, Pepsi und Cola, Cola und Pepsi, Afri Cola fehlt noch.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Tatsächlich ist die Entscheidungsfindung dieser Substanzen ähnlich. Es gibt kleine Unterschiede zwischen den Substanzen, allerdings steht die Analyse, ob das eine Auswirkung hat, noch aus. Es geht um PARP-Inhibitoren PARP 1, 2, 3, Wechselwirkung mit anderen Medikamenten. Das kann man bei der Substanzwahl tatsächlich auch überlegen, aber das sind keine ganz festen Kriterien, an welche man sich halten kann.

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

Herr Dr. Jantschak: Dann reiche ich die Frage an den pU weiter. Sie leiten einen Zusatznutzen für Niraparib ab. Wo sehen Sie auf der Basis Ihrer Daten den Vorteil gegenüber Olaparib?

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

Herr Dr. Konieczny (GSK): Wir haben einmal einen ganz anderen Evidenzkörper, den wir vorlegen können, mit einer prospektiv geplanten Phase-III-Studie für beide Subgruppen, die Keimbahn-mutierten Patientinnen und die nicht Keimbahn-mutierten Patientinnen. Hier sehen wir, wenn man das im indirekten Vergleich betrachtet, aufgrund der absoluten PFS-Zahlen für das mediane PFS einen Vorteil für Niraparib für die BRCA-mutierten Patientinnen. Wir sehen auch einen eindeutigen Vorteil für die BRCA-Wildtyp-Patientinnen. In der Anwendung zeigt sich, dass die einmal tägliche Gabe mit den PARP-üblichen Nebenwirkungen, die eher einem Klasseneffekt zuzuordnen sind, zum Beispiel die Fatigue, einen Vorteil bietet. Hier kann die Patientin zum Beispiel durch eine abendliche – und nur abendliche – Einnahme sozusagen die Fatigue verschlafen, woraus sich praktische Erwägungen ergeben, die vorteilhaft sind. Das insgesamt führt uns zu dieser Annahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak noch einmal.

Herr Dr. Jantschak: Sie meinten, die Fatigue wird verschlafen, das fluktuiert?

Herr Dr. Konieczny (GSK): Wenn Sie eine Fatigue haben, kann das verschiedene Ursachen haben. Es kann aber durch die vorangegangene Chemotherapie oder die Grunderkrankung als solche auftreten. Das ist dann sicherlich einer Fatigue zuzuordnen, die grundsätzlich besteht und nicht von dem Präparat abhängig ist, das gerade gegeben wird. Wenn Sie postulieren, dass eine Fatigue durch das Präparat auftritt, dann wäre das tatsächlich etwas, was ondulieren kann. Das ist nicht ganz trennscharf in dem Indikationsgebiet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Da habe ich noch mal eine Rückfrage zum PFS. Hat sich im indirekten Vergleich ein Unterschied, ein Vorteil im PFS gezeigt?

Herr Westermayer (GSK): Im indirekten Vergleich bezüglich Hazard Ratio hat sich kein eindeutiger Vorteil gezeigt. Der Vorteil, den Herr Konieczny angesprochen hat, geht auf die mediane Zeit bis zum PFS. Da sehen wir nominell Unterschiede.

Herr Dr. Jantschak: Nicht statistisch signifikant.

Herr Westermayer (GSK): Nicht statistisch signifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GSK): Ich wollte nur noch zu Protokoll geben: Wir sind aufgrund der Pharmakologie von der Substanz überzeugt. Wir sind uns aber auch dessen bewusst, dass wir belastbare Daten für diesen Vorteil noch nicht zeigen können. Deshalb haben wir in der Stellungnahme geschrieben, dass wir sozusagen gerne einen ersten Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen hätten. Sie wissen selber: Einen ersten Anhaltspunkt gibt es nicht. Als zweiter Satz, dass wir wissen, dass wir dafür noch Evidenz liefern müssen und dass wir dabei sind, diese Evidenz zu generieren. Diese Bescheidenheit haben wir schon, aber wir sind eben vom Produkt überzeugt.

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich würde gerne aus klinischer Sicht kurz auf die Frage von Herrn Jantschak eingehen, denn das hat etwas mit der Pharmakologie zu tun. Wenn die Substanz abendlich gegeben wird – das tue ich übrigens auch –, dann flutet die an, hat ihr Punktum maximum in der Schlafenszeit, und dann geht es in die Alpha- und in die Betaebene. Bis die Patientin wieder aufwacht, ist der Peak sozusagen vorbei. Das ist die Idee dahinter.

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

Herr Dr. Jantschak: Das wirkt sich dann – ich spekuliere jetzt vielleicht – auf Übelkeit, gastrointestinale Nebenwirkungen eher positiv aus?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das kann ich jetzt irgendwie nicht damit assoziieren. Es geht tatsächlich um die Fatigue und die Müdigkeit, die in die Nacht gebracht wird und die Tagesfrische nicht beeinträchtigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Tagesfrische! Was ist das?

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich bin auch nach dem Lesen munter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen zur Tagesfrische? – Keine.

Herr Borchardt-Wagner (GSK): Wir sind Ihnen noch die Antwort bezüglich der OS-Daten schuldig. Sie hatten eingangs die Frage gestellt. Es ist in der Tat so, dass wir im Augenblick keine OS-Daten haben, dass wir aber im Blick haben, dass wir zum 1. Oktober ein Dossier vorzulegen haben. Die Auswertung hat noch nicht begonnen. Die Vorstellung ist die, dass die Analyse in den kommenden Wochen beginnt und wie mein Kollege schon sagte, die ersten Auswertungen auf dem ASCO-Kongress vorgestellt werden. Sobald wir dort Informationen haben, wäre es aus unserer Sicht natürlich sinnvoll, Sie darüber zu informieren, dass da eine Auswertung stattgefunden hat, damit das Verfahren, das ansteht, durchgeführt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Das heißt also, irgendwann, in zwei, drei Monaten nach dem ASCO müsste etwas Belastbares vorliegen?

Herr Borchardt-Wagner (GSK): Davon gehen wir aus, das wäre auch das Datum auf Grundlage des existierenden befristeten – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das heißt, die alte Befristung wäre für Sie adäquat, um dann die OS-Daten aufzubereiten.

Herr Borchardt-Wagner (GSK): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GSK): Jein; wir wissen es einfach nicht. Im Augenblick schauen wir, ob es genügend Ereignisse gibt. Das haben wir nicht in der Hand – ganz einfach. Deshalb habe ich gesagt: Sobald wir die Analyse anschieben, werden wir Sie sofort informieren. Wir gehen davon aus, das wird in den nächsten Wochen sein. Dann müssen wir darüber sprechen, ob das vom Timing her passt. Aber ich weiß es wirklich nicht. Das weiß im Augenblick niemand.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Keine. – Wer fasst zusammen? Herr Welte, bitte schön.

Herr Dr. Welte (GSK): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Prof. Hecken! Vielen Dank für diese Anhörung. Wir wollen noch einmal betonen, dass die PARP-Inhibitoren einen großen Fortschritt für die Patientinnen mit Ovarialkarzinom darstellen. Deshalb sehen sowohl die Fachgesellschaften als auch wir beobachtendes Abwarten als keine gleichwertige Alternative zu einem PARP-Inhibitor. Folglich bitten wir darum, dass diese fehlende Gleichwertigkeit im Beschluss erwähnt wird. Darüber hinaus bitten wir darum, dass der Einsatz von 200 mg statt 300 mg Niraparib pro Tag als Regelfall im Beschluss dargestellt wird. Wir freuen uns schon darauf, die neuen Überlebensdaten zu Niraparib in etwa einem Jahr mit Ihnen zu diskutieren; wann genau, sehen wir in den nächsten Wochen.

Dann wollte ich noch eine Sache zu dem IQWiG-Bericht bzw. zu unserer Analyse sagen. Ich denke, wir haben das Glück, dass beide Analysen vorliegen. Wir haben die Analyse nach Mutationsstatus gemacht; das IQWiG hat das kumuliert gemacht. Von daher haben wir in der Stellungnahme gedacht, wir müssen jetzt nicht noch einmal Daten gemeinsam produzieren, weil das das IQWiG schon gemacht hat, dafür ein großes Dankeschön. Aber es macht keinen Sinn, dass wir alle Sachen duplizieren. Von daher, denke ich, der Evidenzkörper liegt vor und noch einmal vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Herr Vervölgyi will sich jetzt noch für den Dank bedanken.

Herr Dr. Vervölgyi: Nicht ganz, weil wir diese nachgereichten Daten zu unerwünschten Ereignissen noch nicht zusammengefasst vorliegen haben. Das ist der Punkt, auf den ich eben zu sprechen kommen wollte. Dass Sie das doppelt machen müssen, hieße, dass das quasi das IQWiG machen müsste. Also, diese Daten liegen nicht vor. Zusammengefasste Daten, unabhängig von Keimbahn-Mutationsstatus nach den neuen UE-Daten liegen nicht vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Welte. Das letzte Wort zieht sich.

Herr Dr. Welte (GSK): Tut mir leid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein. Wir haben noch Zeit.

Herr Dr. Welte (GSK): Grundsätzlich gibt es den gesamten indirekten Vergleich, sowohl von Ihnen als auch von uns. Sie haben natürlich recht bezüglich der UEs. Diese Kaplan-Meier-Geschichte mit der fehlenden Zensierung haben wir jetzt erst nachgereicht; da haben Sie absolut recht. Aber für mich ging es um die beiden großen Evidenzkörper. So, wie ich das IQWiG verstanden hatte, ging es primär darum, dass Sie gesagt haben: Das Verzerrungspotenzial ist zu hoch, und deshalb konnte im Bereich der Nebenwirkungen eigentlich keine vernünftige Analyse ausgeführt werden. Aber vielleicht habe ich Sie da missverstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herzlichen Dank, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu berücksichtigen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie hier waren. Schönen Resttag noch.

Schluss der Anhörung: 10:45 Uhr