

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Olaparib (D-581)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. April 2021
von 10:01 Uhr bis 10:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner
Frau Dr. Münz-Wollny
Herr Couybes
Herr Dr. Bergner

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

Frau Glaser
Frau Dr. Klein

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Seagen:**

Herr Prof. Dr. Ruof
Herr Koch

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Dr. Kirscher
Frau Dr. Wacker

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO):**

Herr Prof. Dr. Arnold

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten e. V. (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Seufferlein

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich begrüße Sie herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundeszuschusses. Wir sind im Stimmverfahren AMNOG, erste Anhörung am heutigen Tage, § 35 a, Olaparib, neues Anwendungsgebiet. Basis der Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. März 2021, zu der Stellung genommen haben zum einen AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer, dann als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten und die Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie und als weitere Stellungnehmer als Unternehmen, GSK, Servier, Seagen und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen wieder ein Wortprotokoll; deshalb muss ich zunächst die Anwesenheit feststellen, damit wir das entsprechend dokumentieren können. Für AstraZeneca müssten uns heute Vormittag und auch bei der nächsten Anhörung begleiten Frau Dr. Büchner, Frau Dr. Münz-Wollny, Herr Couybes und Herr Dr. Bergner, für die Fachgesellschaften Herr Professor Arnold für die Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und für die AIO – Herr Arnold ist abgängig oder ist er im Chat? Nein –, Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Professor Dr. Seufferlein für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Frau Glaser und Frau Dr. Klein für Servier, Herr Professor Dr. Ruof und Herr Koch für Seagan, Herr Dr. Kirschner und Frau Dr. Wacker für GlaxoSmithKline und Herr Dr. Rasch für den vfa. – Herr Rasch, wir haben wieder zwei harte Tage. Sie müssen auch alles mitmachen.

Herr Dr. Rasch (vfa): Es ist bei Weitem nie so hart, wie bei Ihnen, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann haben wir alle. Ist noch jemand zugeschaltet, der noch nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann müssen wir nur aufpassen, wenn Herr Arnold hereinkommt, damit wir das entsprechend dokumentieren können. Danke schön. – Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, und danach würden wir in die muntere Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Ich nehme an, Sie dürfen das wieder machen, Frau Dr. Büchner; Sie haben das große Los gezogen. – Bitte schön, Frau Büchner, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken – Sehr geehrtes Gremium! Wir haben in dieser Woche drei Olaparib-Anhörungen vor uns. Jetzt geht es um die Erstlinienerhaltungstherapie des Keimbahn-BRCA1/2-mutierten metastasierten Adenokarzinoms des Pankreas. Das ist tatsächlich die erste überhaupt jemals stattfindende Anhörung zum Pankreaskarzinom.

Vielleicht vorab kurz zu meinem Team: Ich bin hier mit Frau Dr. Münz-Wollny und Herrn Dr. Bergner aus der Medizin und Herrn Couybes und ich selber aus dem Bereich Marktzugang, Gesundheitspolitik und Erstattung.

Ich möchte im Wesentlichen zwei Punkte ansprechen, zum einen kurz die Krankheitssituation des metastasierten Pankreaskarzinoms beschreiben, und im Anschluss möchte ich auf die Ergebnisse der POLO-Studie zu sprechen kommen. Das Pankreaskarzinom ist ein besonders tödlicher Tumor. Er hat die schlechteste Prognose aller soliden Tumoren. Das Fünfjahresüberleben liegt bei 4,2 Prozent. Wenn man die Hauptgruppe der Patientinnen und Patienten anschaut, die meistens aufgrund fehlender spezifischer Symptomatik erst in einem späten und dann zumeist inoperablen Stadium diagnostiziert werden, dann liegt die Fünfjahresüberlebensrate noch mal deutlich niedriger bei unter 1 Prozent.

(Es spielt Musik)

Die Musik kommt nicht von mir.

(Zuruf: Klingt aber irgendwie beruhigend.)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich lasse gleich den Gin Tonic servieren, Frau Dr. Büchner, dann gleiten wir so in die Woche hinein. – Es wird gleich abgestellt. Passt aber zum Pankreas.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich mehr zu chronischen Erkrankungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): – Ich frage mich, Herr Professor Wörmann, wie man die Musik stenografieren kann; das ist jetzt die große Herausforderung. – Frau Dr. Büchner, Sie haben noch mal das Wort. Jetzt sind wir alle tiefenentspannt. – Bitte.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Ich dachte, es reicht Ihnen schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, nein, ich bin leidensfähig. Wer neun Jahre beim G-BA ist, der ist so flott nicht aus der Fassung zu bringen. Wir machen das in aller Ruhe. – Okay, bitte.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Gut. – Noch einmal zurück zu dem tatsächlich sehr ernsten Thema: Wenn man sich dieses nicht mehr operable Patientenkollektiv anschaut, dann liegt die Fünfjahresüberlebensrate sogar bei unter 1 Prozent. In den letzten Jahren hat es im Gegensatz zu sehr vielen anderen soliden Tumorentitäten im Bereich Prostatakarzinom fast keine Verbesserung bei der Prognose oder auch Erweiterung bei der Therapieoption gegeben. Die Behandlungsmöglichkeiten sind nach wie vor sehr limitiert. Das lag nicht daran, dass nicht geforscht wurde, es gab in den vergangenen Jahrzehnten durchaus Studien für das Pankreaskarzinom. Diese waren aber immer erfolglos und haben nicht zu weiteren Zulassungen geführt, sodass für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand seit vielen Jahren der Therapiestandard in der Erstlinie der gleiche ist, nämlich eine platinhaltige Chemotherapie, in diesem Fall das sogenannte FOLFIRINOX-Regime oder auch die Therapie mit Gemcitabin plus Nab-Paclitaxel.

Trotz dieser tatsächlich sehr aggressiven und intensiven Therapieregime beträgt die Überlebenszeit im Median nur elf Monate. Was sicherlich erschwerend hinzukommt, ist, dass die Chemotherapie häufig aufgrund von signifikanter Toxizität vorzeitig beendet werden muss. In diesem Therapiefeld ist Olaparib die erste neue Innovation seit vielen Jahren. Sie steht zwar nur einer spezifischen Biomarker-selektierten Patientenpopulation zur Verfügung, gleichwohl ist es eine sehr wertvolle Ergänzung. Olaparib wird in diesem Kontext als Erhaltungstherapie verabreicht, und zwar für Patientinnen und Patienten nach mindestens 16 Wochen platinhaltiger Behandlung in der Erstlinienchemotherapie, die nicht progredient waren. Durch die Erhaltungstherapie soll in diesem Kontext die Tumor- und Symptomkontrolle länger aufrechterhalten werden und gleichzeitig die Patientinnen und Patienten nicht über die Maßen mit Nebenwirkungen belasten werden, was sich bestenfalls in dem Aufrechterhalten einer entsprechend Lebensqualität zeigen sollte. Gleichbleibend heißt hier: gegenüber beobachtendem Abwarten. Das muss man im Hinterkopf behalten.

Kurz noch zu dem BRCA-Kollektiv, über das wir hier sprechen: Lediglich 6,4 Prozent der Pankreaspatienten in Deutschland weisen eine BRCA-Mutation auf. Wenn wir die zusätzliche Einschränkung dieser 16-wöchigen platinhaltigen Chemotherapie berücksichtigen, dann betrifft das Kollektiv, über das wir sprechen, lediglich 0,2 Prozent aller Pankreaskarzinompatienten in Deutschland. Die BRCA-mutierten Patientinnen und Patienten sind deutlich jünger als die gesamte Kohorte mit im Median 63 Jahren im Vergleich zu 74 Jahren.

Wir haben für das Dossier die primäre Datenanalyse, also den Datenschnitt DCO1 der POLO-Studie eingereicht. Nach Einreichung des Dossiers wurde der zweite und finale Datenschnitt zum OS der POLO-Studie publiziert. Die Daten haben wir dann mit der Stellungnahme vollumfänglich nachgereicht, also der DCO2. Insgesamt bestätigen sich die Ergebnisse des DCO1. Wir sehen auch unter der längeren Nachbeobachtungszeit signifikante Vorteile in den Wirksamkeitsendpunkten, und wir sehen geringfügige Änderungen der Ergebnisse zu den bekannten Nebenwirkungen.

Insgesamt kann man sagen, dass im DCO2 die Hazard Ratios im Vergleich zum DCO1 von allen Wirksamkeitsendpunkten leicht verbessert sind. Das führt dazu, dass wir bei der Zeit bis zur zweiten Folge-therapie, der TSST, einen statistisch signifikanten Behandlungseffekt zugunsten von Olaparib sehen mit einem Hazard Ratio von 0,61.

Das Gesamtüberleben zeigt weiterhin einen numerischen Vorteil mit einer Verbesserung der Hazard Ratio von 0,91 auf 0,83. Was hier vielleicht interessant ist, noch mal im Hinterkopf zu haben: Wenn wir uns das langfristige Überleben anschauen, einmal zum Zeitpunkt zwei Jahre und einmal zum Zeitpunkt drei Jahre, dann sehen wir, dass nach zwei Jahren bemerkenswerterweise noch 37 Prozent der Patienten am Leben sind und nach drei Jahren immer noch 34 Prozent im Vergleich zu 17,8 Prozent im Vergleichsarm, was für Patientinnen und Patienten mit einem metastasierten Pankreaskarzinom ein sehr wertvoller Zeitpunkt und auf jeden Fall von großer Relevanz ist.

Bei der patientenberichteten Morbidität, der Lebensqualität, Gesundheitszustand gab es keine relevanten Unterschiede. Im Vergleich zur zVT, also beobachtendes Abwarten, zeigt sich ein gleichbleibend guter Gesundheitszustand und eine gleichbleibend gute Lebensqualität sowohl für die 10- als auch für die 15-Prozent-Auswertung. Das ist auch deshalb positiv zu bewerten, als dass der Vergleich beobachtendes Abwarten kein aktiver Komparator ist.

Das IQWiG hatte im DCO1 noch eine Effektmodifikation in der Funktionsskala physische Funktion aus dem QLQ-C30 bei Patientinnen und Patienten über 65 gesehen. Das zeigt sich im DCO2-Datenschnitt nicht mehr; sollte somit auch nicht mehr fazitrelevant sein. Hinsichtlich der Sicherheit sehen wir im DCO2 trotz der 1,4-mal längeren medianen Behandlungszeit nur wenige neue UE und keine über das bekannte Sicherheitsprofil hinausgehende. So sehen wir im DCO2 UE der SOC-Erkrankung der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums, die von nicht schwerer Ausprägung sind. Des Weiteren zeigen sich Nachteile bei den UE der SOC-Erkrankung, des Blutes und des Lymphsystems und die SUE-Anämie. Das sind alles ernstzunehmende Nebenwirkungen, die für die Patientinnen und Patienten belastend sein können. Der Umgang mit diesen ist zumindest gut bekannt und dadurch im Versorgungsalltag gut handhabbar. Es ist auch festzustellen, dass wir keine Therapieabbrüche aufgrund von Anämien sehen.

Insgesamt war die Therapieabbruchrate aufgrund unerwünschter Ereignisse im Olaparibarm gering. Wir sehen 8,9 Prozent im DCO2, was aus unserer Sicht für ein akzeptables Nebenwirkungsprofil spricht. So kommt die EMA in ihrer Bewertung ebenfalls zu einer positiven Nutzen-Risiko-Abwägung. Die EMA hat im EPAR ausdrücklich festgestellt, dass Olaparib auch in der Pankreaskarzinomindikation über ein handhabbares Sicherheitsprofil verfügt, sodass wir zusammenfassend unter Betrachtung aller Wirksamkeitsendpunkte und unter Berücksichtigung der Aufrechterhaltung der guten Lebensqualität und des bekannten handhabbaren Sicherheitsprofils feststellen können, dass Olaparib gegenüber beobachtendem Abwarten eine deutliche Verlängerung des PFS-Vorteils zeigt, eine nahezu Verdoppelung der chemotherapiefreien Zeit, und es ermöglicht zudem das Langzeitüberleben für eine spezielle Patientengruppe, woraus sich aus unserer Sicht ein Zusatznutzen für diese kleine und sehr klar abgrenzbare Patientenpopulation ableiten lässt. – Damit, Herr Professor Hecken, übergebe ich das Wort zurück an Sie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Sie haben den entscheidenden Punkt angesprochen. Ich lasse einmal die DCO2-Daten, die die Stellungnehmer nicht kennen, außen vor. Wir haben auf der Basis der zunächst vorgelegten Unterlagen die Dossierbewertung des IQWiG. Da sehen wir in der Bewertung, die wir alle kennen, dass das IQWiG bei den patientenberichteten Endpunkten zur Morbidität und Lebensqualität sowie bei den Nebenwirkungen faktisch ausschließlich Nachteile für die Behandlung mit Olaparib zeigt. Sie sprechen von einem handhabbaren Sicherheitsprofil. Deshalb meine Frage an die Kliniker, also an Herrn Wörmann und Herrn Seufferlein: Wie ist Ihre Einschätzung hinsichtlich der Nebenwirkungen? Wie belastend sind diese Nebenwirkungen für die Patientinnen und Patienten, und wie schätzen Sie die Handhabbarkeit ein? – Erster Teil.

Der zweite Teil ist die Diskussion, die wir immer führen: Wir haben in der POLO-Studie bislang jedenfalls keinen Überlebensvorteil für die Patienten auf der Basis der der Dossierbewertung zugrunde liegenden Daten gesehen. Deshalb ist es an dieser Stelle wieder ganz entscheidend, wie Sie vor diesem Hintergrund die in der Studie beobachtete Verlängerung der Zeit bis zum Progress einschätzen. Die Diskussion haben wir an dieser Stelle schon vielfach geführt. Bei den doch stärker ins Gewicht fallenden Nebenwirkungen kommt der Frage, wie die Verlangsamung des Progresses zu werten ist, eine ganz entscheidende und wichtige Bedeutung zu. Damit sollten wir vielleicht beginnen. Wer möchte dazu? – Herr Professor Wörmann hat sich schon gemeldet und dann Herr Professor Seufferlein. Herr Professor Wörmann, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange kurz mit einem kleinen Disclaimer an, sowohl für die jetzige als auch für die morgige Anhörung. In den Kliniken gibt es zurzeit ein Kontinuum von Notfallsitzungen bezüglich der Verteilung von Personal, weil die Intensivstationen mit den Covid-19-Patienten so massiv belegt sind, sodass es zu Verschiebungen kommt. Das heißt, wenn einige Kliniker, die in der Klinikleitung aktiv sind, nicht oder nicht rechtzeitig hier sind, müssen Sie das bitte nachsehen. Das ist nicht nur sehr dramatisch, das ist vor Ort ziemlich schrecklich, was wir da im Moment managen müssen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ich kann das nutzen, um zu sagen, Herr Professor Arnold ist jetzt auch da. – Also, Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der zweite, der übergeordnete Punkt, ist: Wir haben jetzt dreimal Olaparib. Ja, was die Nebenwirkungen angeht, können wir das, glaube ich, sehr sinnvoll miteinander kombinieren, weil es da wenig organspezifische Nebenwirkungen gibt. Übergeordnet sehen wir allerdings hier doch wieder ein Beispiel dafür, dass man solche neuen Arzneimittel nicht in Basket Trials untersuchen kann, sondern dass man das vor dem Hintergrund der jeweiligen spezifischen Organbehandlung sehen muss. Deshalb sind nachher Pankreas und morgen Ovarial- und Prostatakarzinom ganz unterschiedlich zu sehen.

Was die Experten betrifft, sind wir heute Morgen extrem gut besetzt. Professor Seufferlein ist neben seiner Tätigkeit in Ulm derzeit gleichzeitig Präsident der Deutschen Krebsgesellschaft, und Herrn Professor Arnold haben wir auch deshalb gebeten, weil er dieses Thema in der European Society Medical Oncology mit betreut. Deshalb gehe ich jetzt nicht weiter in die Details. Ich glaube, Herr Professor Seufferlein ist der nächst Geeignete.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dann Herr Seufferlein, danach würde ich auch Herrn Arnold die Möglichkeit geben; er hat die Frage schon mitgehört, zu antworten. – Herr Professor Seufferlein, bitte.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Herr Hecken, vielen Dank, und auch vielen Dank an Herrn Wörmann. – Ich koordiniere auch die S3-Leitlinie Pankreaskarzinom, deshalb bin ich mit dem Thema befasst und vertraut; wir haben gerade das Update gemacht.

Zur Handhabbarkeit: Das Nebenwirkungsprofil von Olaparib ist, was die Verträglichkeit angeht, relativ gut. Wir haben als Nebenwirkungen eigentlich nur Übelkeit und Erbrechen, und das ist für Patienten sehr gut händelbar. Was die Lebensqualitätsanalyse angeht, muss man sagen, haben wir leider nur Daten bis zum Progress, und der Progress tritt in der Kontrollgruppe früher ein und da ist eine Dreifach-Chemotherapie für Patienten durchaus belastend. Das hat zur Konsequenz, dass gerade bei dem Dreifach-Chemotherapieprotokoll sehr häufig Modifikationen, Dosisescalationen durchgeführt werden müssen und das Oxaliplatin als Komponente dieses Protokolls eine hohe Rate an Polyneuropathie hat, was für die Patienten durchaus belastend ist. Das ist eine kumulative Dosis. Das heißt, je mehr ich von Oxaliplatin habe, umso höher ist das Risiko und die Wahrscheinlichkeit für eine schwere Polyneuropathie, die auch persistierend ist, sodass die Lebensqualitätsanalyse ein wenig verzerrt und leider, wie üblich, nur bis zum Progress durchgeführt worden ist.

Der Überlebensvorteil ist: Wir haben beim Pankreaskarzinom wenig Fortschritte und wenig Subgruppen. Das ist die erste Subgruppe, die wir sehen, die mit den BCRA1/2 Keimbahnmutationen sehr klein ist, die tatsächlich in zweierlei Hinsicht profitiert. In der einen Hinsicht profitiert sie von einer platinhaltigen Chemotherapie und in der anderen Hinsicht, in der Erhaltungstherapie, von der PARP-Inhibition. Für Patienten mit Pankreaskarzinom, die natürlich auch überall unterwegs sind, ist Progress extrem belastend; extrem psychisch belastend, aber auch extrem belastend, weil ein Progress häufig Konsequenzen für die Lebensqualität hat. Das ist der Leberkapselspannungsschmerz bei progredienten Metastasen. Das sind alle möglichen anderen Auswirkungen, die sich für den Patienten durch den Progress ergeben. Das heißt, eine deutliche – deutliche! – Verzögerung des Progresses ist durchaus ein Vorteil für die Patienten.

Was in dem Fall möglicherweise das mediane Überleben und die Hazard Ratio nicht ganz gut wiedergibt, ist, dass es Patienten gibt, die besonders von dieser Therapie profitieren und sich deshalb im Langzeitüberleben deutlich von den anderen Patienten unterscheiden. Es wurde darauf hingewiesen, dass die Überlebensrate zum Zeitpunkt drei Jahre doch deutlich unterschiedlich ist; das ist nicht für die gesamte Gruppe so. Wir können die im Augenblick noch nicht sehr gut weiter differenzieren. Es wurde versucht, unterschiedliche BRCA-Mutationen hinsichtlich ihrer Suszeptibilität für die Olaparib-Therapie zu evaluieren; das ist bisher nicht mit großen Unterschieden versehen. Aber es gibt diese Patienten, und die haben natürlich einen besonderen Benefit, den wir im Augenblick upfront nicht evaluieren können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Seufferlein. – Herr Arnold, haben Sie etwas Ergänzendes?

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Im Prinzip nicht; ich glaube, Herr Seufferlein hat das in der Diskussion des patientenbezogenen Nutzens, des Einflusses auf die Lebensqualität soweit untersucht und extrapoliert und auch den Einfluss der Linearität der Verbesserung des Studienendpunkts hinsichtlich des progressionsfreien Überlebens und dessen Übersetzung auf das Gesamtüberleben sehr gut zusammengefasst.

Für mich ist die Studie bzw. der vorliegende Datensatz ein Beispiel für eine sehr hohe innere Validität der Ergebnisse, weil in dem sensitivsten Parameter, das heißt, der Zeit bis zur Tumorprogression, unstrittig ein sehr großer, auch numerisch sehr großer Vorteil zu erzielen ist, der Wahrscheinlichkeit, ohne Progression zu sein, der sich sukzessive in dem dann berichteten Maß in die

Gesamtüberlebensprognoseverbesserung übersetzt. Auf die patientenbezogenen Endpunkte ist Herr Seufferlein, glaube ich, sehr gut eingegangen, und insofern habe ich auch sonst nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe noch eine formale Ergänzung. Sie hatten schon gesagt, mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers sind noch neue Daten eingereicht worden. Die haben wir, aber nicht durch den pU, sondern die Daten sind im Januar auf einem großen ASCO-Meeting vorgestellt worden. Wir haben die durch den Erstautor gehabt, und insofern sind die für die Community im Januar verfügbar gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Frau Müller und Herrn Vervölgyi vom IQWiG. – Zunächst Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Guten Tag! Ich habe zwei Punkte. Einen hatten Sie, Herr Professor Seufferlein, eben dankenswerterweise schon kurz adressiert, und zwar war es die Frage: Von den Fachgesellschaften wurde hervorgehoben, dieser Benefit bei dem Dreijahresüberleben, 33,9 versus 17,8 Prozent; das ist noch der alte Datenschnitt, aber der neue ist nicht viel anders. Da war genau meine Frage: Insgesamt sehen wir bei der Time-to-Event-Auswertung beim Gesamtüberleben keinen signifikanten Vorteil oder Unterschied. Das heißt für mich, dass es vermutlich bestimmte Patienten gibt, die hier deutlich profitieren, was man nach drei Jahren, dann muss es aber, wenn es bei der Zeit bis zum Ereignis insgesamt keinen signifikanten Unterschied gibt, es gibt ja einen Trend, aber Konfidenzintervall ist weit weg von 1, unter Umständen auch Patienten geben, die vielleicht gerade weniger profitieren oder unter Therapie sogar früher versterben. Da habe ich Sie jetzt so verstanden – das wollte ich nur noch mal bestätigen lassen –, dass Sie darüber nachdenken, ob sich Patienten identifizieren lassen, die besonders profitieren, aber bisher noch nicht gefunden wurden. – Das war meine erste Frage. Danach hätte ich eine an den pU zum Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Arnold, wollen Sie dazu noch mal präzisieren?

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Die Frage ging an Herrn Seufferlein, der sicherlich ausführte. Ich möchte vielleicht, Frau Müller, ergänzen, weil ich in meiner Stellungnahme kurz darauf eingegangen bin, zur Validität der Ergebnisse und der statistischen Signifikanz. Die statistische Signifikanz ist dann für uns sehr wichtig, wenn wir die Plausibilität von Ergebnissen untersuchen müssen. Das ist ein sekundärer Endpunkt der Studie, wo die Fallzahl nicht daraufhin ausreichend vorgesehen war. Für diese Plausibilität spricht aber im Prinzip aufgrund – wie soll ich sagen? – der Validität der Studienergebnisse vom sensibelsten Endpunkt mit einer Hazard Ratio von 0,53, der dann über die weiteren sekundären Endpunkte Zeit bis zur zweiten Therapie und bis zum Gesamtüberleben logisch abnimmt, glaube ich, überhaupt kein Einwand. Ich hätte für die statistische Signifikanz keine Einwände. Das, was man infrage stellen kann, ist der Wert, der dort absolut im Überleben übrig bleibt, also wie die Hazard Ratio ist. Da sind die Subgruppeneffekte besonders zu berücksichtigen, und die sollte, glaube ich, Thomas Seufferlein kommentieren, weil er damit begonnen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Arnold. – Dann Herr Professor Seufferlein.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Frau Müller, grundsätzlich muss man eines berücksichtigen: Das ist die erste Studie, die in dieser Subgruppe, BCRA1/2-Keimbahn-mutierte Patienten durchgeführt worden ist, und die zeigt etwas, was wir beim Bauchspeicheldrüsenkrebs in Gesamtkollektiven, die bisher

untersucht worden sind, nie gesehen haben. Das heißt die Tatsache, dass wir in der metastasierten Situation drei Jahresüberlebensraten unterscheiden und dass es da Daten gibt, die auch im Normalkollektiv bei 18 Prozent liegen, das ist absolut außergewöhnlich. Das sehen wir beim Pankreaskarzinom sonst nie im Gesamtkollektiv, weil diese ganz wenigen Patienten bei 95 Prozent nicht betroffenen Merkmalsträgern untergehen. Deshalb ist die Frage weniger – – Das ist schon mal das Positive, das heißt diese Patienten profitieren offensichtlich sehr stark von einer platinhaltigen Therapie. Man darf auch nicht vergessen: Es ist ein vorausgewähltes Kollektiv, weil die Anforderung war, sie mussten das Merkmal haben, und sie mussten dann noch mal 16 Wochen unter einer platinhaltigen Therapie stabil sein. Das ist also wirklich eine Positivauswahl. Deshalb geht es wahrscheinlich eher darum, die Besten der Besten auszuwählen, und das fällt im Augenblick sehr schwer, weil die einfachen Untersuchungen, zum Beispiel eine Korrelation zwischen Merkmalsträgern auf der einen Seite und bestimmten Mutationen und Outcome auf der anderen Seite schwierig sind. Herr Arnold hat darauf hingewiesen, das wird aufgrund der sehr kleinen Fallzahl statistisch extrem schwierig. Das sind fast schon Kasuistiken, die man da betrachtet und damit natürlich nicht sehr zielführend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Seufferlein. – Frau Müller, erste Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Ja, das sehe ich auch so, die Studie ist ganz eindeutig nicht auf OS gepowert gewesen. Es war nur eine Frage, weil mir aufgefallen ist, dass sich nach drei Jahren sichtbar fast eine Verdoppelung zeigt, und da war meine Frage: Welche Patienten versterben vielleicht früher, wenn man insgesamt möglicherweise hier keinen Unterschied sieht, auch wenn es unterpowert ist.

Die zweite Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer und betrifft den finalen OS-Datenschnitt vom Juli letzten Jahres. Wenn ich das richtig verstanden habe, Database Lock war am 2. September. Warum wurde der nicht bereits mit dem Dossier vorgelegt, das Ende November eingereicht wurde? Das ist meine Frage. Also, CSR, weiß ich, war im Januar erst fertig, aber es ist im Prinzip theoretisch möglich, einen Studienbericht zu schreiben und parallel die Daten aufzubereiten. Wenn Sie erläutern könnten – ich weiß, es ist nicht einfach –, aber wenn Sie erläutern könnten, was der Grund dafür ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Bergner, bitte.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Sie haben es gerade angesprochen. Database Lock war im September, das heißt im September lag der Datensatz gecleant, gesäubert, nach allen klinischen Gegebenheiten vor, und nach dem kann man erst anfangen, die Daten zu analysieren. Sie sehen auch, der CSR war erst Anfang dieses Jahres verfügbar, und in dem Zeitfenster ist es für die Dossieraufarbeitung nicht möglich, alle Daten entsprechend für diese Einreichung aufzuarbeiten, die wir dann zum Ende letzten Jahres gemacht haben. Aber wir haben es jetzt proaktiv mit der Stellungnahme eingereicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bergner. – Frau Müller, beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ja, die Daten sind mir bekannt. Ich habe also Database Lock Datum Anfang September. Das Dossier wurde Ende November eingereicht, das sind schon drei Monate. Ich nehme an, dass die Programme eigentlich schon geschrieben waren, nur auf einen anderen Datenstand zu greifen. Das ist einfach noch mal meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner, Frau Müller ist noch nicht zufrieden.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Ich kann es noch mal versuchen. – Das Zeitfenster ist für ein Dossier, wie es für die Nutzenbewertung verlangt ist, zu eng bemessen. Normalerweise arbeiten wir an so einem Dossier für die Datenaufarbeitung – das ist vielen hier bekannt – bis zu einem Jahr, um sie qualitätsgesichert für das Nutzendossier einzureichen. Dieser kurze Zeitraum zwischen Database Lock und Einreichung, den wir hatten, war viel zu gering, um die Daten aufzuarbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Das nehmen wir zur Kenntnis, Frau Müller. – Dann hat Herr Vervölgyi das Wort.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Frau Müller hat schon viel von dem gefragt, was ich fragen wollte. Ich würde erst einmal unterstützen, was Herr Seufferlein gesagt hat, nämlich dass es in dieser Situation schade ist, dass die patientenberichtete Endpunkte und die Lebensqualität nicht über den Progress hinaus beobachtet worden sind, insbesondere weil das OS ein sekundärer Endpunkt ist und es darum geht, wie es den Patienten im Verlauf ihrer weiteren Erkrankung geht und man dadurch gegebenenfalls gesehen hätte, was der Unterschied im progressionsfreien Überleben tatsächlich für die Patienten bedeutet.

Dann hätte ich noch eine Frage an die Kliniker. Wenn man sich das PFS II anschaut, dann ist es schon nicht mehr signifikant. Wie ist der Unterschied, der nicht so immens groß ist wie in anderen Olaparib-Verfahren überhaupt einzuschätzen?

Das Zweite, worauf ich eingehen wollte, war das Langzeitüberleben, diese Verdoppelung, die sowohl der Hersteller als auch die Kliniker mehrfach angeführt haben. Es wurde schon gesagt, ich glaube, Herr Arnold hat gesagt, dass das schon weit hinten in der Beobachtung ist. Da sind nur noch wenige Patienten unter Risiko, deshalb gibt es da eine immense Unsicherheit. Ich weiß nicht, ob der pU das ausgewertet hat, aber es wäre gut, zu wissen: Wie ist die Unsicherheit der Schätzung? Da ein Konfidenzintervall zu sehen, wäre wahrscheinlich ganz spannend, weil es wahrscheinlich relativ breit wäre und man dann besser einschätzen kann, was ein solcher Unterschied in so einer kleinen Stichprobe wie in dieser Studie insgesamt bedeutet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. Wer möchte von den Klinikern? – Herr Arnold, bitte.

Herr Prof. Dr. Arnold (DGHO): Ich nehme auf, Herr Vervölgyi, vielen Dank. – Es ist mir ein besonders Vergnügen, mit dem IQWiG-Vertreter die statistische Signifikanz zu diskutieren. Die statistische Signifikanz kann nur da sein, wo es auch eine entsprechende Fallzahlplanung gibt. Das ist sie in diesem Endpunkt. Ich hatte auf die inerte Logik hingewiesen, dass PFS II schon geringer ist, weil es ein weniger sensitiver Endpunkt für die Situation ist, das Gesamtüberleben dann noch weiter von der statistischen Signifikanz weg sein muss, weil die Events nicht da sind. Aber die lineare Abnahme der Hazard Ratio spricht dafür, dass diese Daten wirklich so sind, wie sie eigentlich da sind. Wären in der Hazard Ratio große Schwankungen, wäre das Gesamtüberleben mit der höheren Hazard Ratio oder mit einem niedrigeren Wert versehen als das progressionsfreie Überleben. Dann hätten wir ein Problem mit der Kohärenz der Daten. Das ist jetzt hier nicht da.

Das Thema, wie viele Patienten absolut hinten in dem Dreijahres- oder Vierjahres- oder vielleicht in Zukunft Fünfjahresüberlebensvergleichs in der numerischen Analyse sind, das ist in der Tat letztendlich schwierig. Ich glaube, dass die Patientenzahl nach drei Jahren noch ausreichend genug ist, um diesen Effekt wirklich ablesen zu können; deshalb auch die Landmark-Analyse, auf die der pharmazeutische

Unternehmer besonderen Wert legt. Aber das wird sich nach hinten eher ausdünnen, was wir an Patientenzahlen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Arnold. – Herr Vervölgyi, Nachfrage, oder?

Herr Dr. Vervölgyi: Nein, danke, das reicht mir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Frage, Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi: Tatsächlich habe ich noch eine andere Frage, weil Sie das gerade ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe es Ihnen angesehen, Sie sahen noch so sorgenvoll aus.

Herr Dr. Vervölgyi: Sorgenvoll nicht, aber in der Studie sind mit über 3.300 relativ viele Patienten gescreent worden, wo am Ende dann 180 eingeschlossen worden sind. Der Hersteller hat am Anfang gesagt, dass es relativ wenige Patienten von dem Pankreaskarzinom sind, die in dieses Indikationsgebiet fallen. Da wäre meine Frage an die Kliniker: Welche Patienten würden auf BRCA getestet werden, wenn das tatsächlich nur ein so kleiner Anteil ist? Können Sie dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Das kann ich vielleicht beantworten. – Wir haben das in der Leitlinie so gelöst, dass wir gesagt haben, es sollten eigentlich alle Patienten getestet werden, nicht so sehr, um einer Olaparibtherapie zugeführt zu werden, sondern weil diese Patienten doch deutlich von einer platinhaltigen Therapie profitieren. Es ist erwähnt worden, es gibt die beiden Alternativen, und es gibt ganz eindeutige Daten dafür, dass diese Patienten in der Erstlinientherapie eine platinhaltige Therapie bekommen sollten; deshalb die Empfehlung zur Testung.

Die Verteilung ist unterschiedlich. In Israel zum Beispiel haben wir Regionen mit bis zu 20 Prozent, in den USA an der Ostküste auch, in New York zum Beispiel 12 Prozent, weil die Ashkenazipopulation einen sehr hohen Anteil an BRCA-Mutationen der Keimbahn hat; bei uns, wie gesagt, regional zwischen 4 und 7 Prozent. In Deutschland verteilt sich das ein wenig. Aber aufgrund dieser tollen Daten – Sie sehen, dass auch im Kontrollarm nach drei Jahren noch 17 Prozent der Menschen am Leben sind. Das ist schon erstaunlich, das ist beim Pankreaskarzinom bisher nicht der Fall gewesen. Das spricht für eine hohe Sensitivität gegenüber Platin, deshalb die Empfehlung zur Testung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Seufferlein. – Herr Vervölgyi, okay?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, Ergänzung dazu, nehme ich an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist ein ganz wichtiges Thema für uns: Es geht hier um Keimbahnmutationen. Das heißt, wir haben Familien, die in sich schon belastet sind, die wir typischerweise eher vom Mammakarzinom kennen; das wird morgen noch kommen. Das ist eine Gruppe, die ganz offensichtlich bei dem Prostatakarzinom jünger ist. Es gibt inzwischen eine gute Registerstudie über 3.000 Personen aus England, an der auch das deutsche BRCA-Netzwerk teilgenommen hat, dass bei den BRCA-Keimbahn-mutierten Prostatakarzinompatienten PSA-Screening sinnvoll ist, weil es die kritisch kranken Patienten frühzeitig identifiziert. Das heißt, wir müssten, glaube ich, größer denken. Ich glaube, dass wir zunehmend Personen haben, die wir aufgrund der Familienanamnese identifizieren und die dann leider ein Pankreaskarzinom entwickeln. Das heißt, wir haben diese Daten dann schon.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Hastedt, wenn Sie einverstanden sind, nehme ich Frau Müller dazwischen; sie hat noch eine Nachfrage zu dem BRCA. Das passt jetzt, und danach wäre Herr Hastedt an der Reihe. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Herr Wörmann hat es schon kurz adressiert, aber sicherheitshalber die Nachfrage: Welche Rolle spielt die Familienanamnese bei der Frage, ob ich einen Patienten mit Pankreaskarzinom habe? Sie sind auch auf das Prostatakarzinom eingegangen, das wir morgen haben. Ist die Empfehlung wegen des guten Ansprechens auf die Platintherapie und der Therapieoption Olaparib zu einer Testung bezogen auf alle Pankreaskarzinome, oder wird das bei einer positiven Familienanamnese gemacht? Das ist meine Frage. Und wie ist es in der Praxis? Wie viele werden getestet?

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

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Darauf kann ich antworten, wie wir es in der Leitlinie geregelt haben. Es ist leider so, dass es eine erhebliche Anzahl von Patienten mit Pankreaskarzinom und BRCA1/2-Keimbahnmutationen gibt, die eine leere Familienanamnese haben; das sind über 40 Prozent. Das heißt, wir würden empfehlen, dass jeder mit einer positiven Familienanamnese auf jeden Fall getestet wird, können aber aufgrund der hohen Zahl von leeren Familienanamnesen und trotzdem vorliegender BCRA1/2-Mutation nicht nur auf diese Gruppe fokussieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön, Herr Professor Seufferlein. – Ist okay, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann ist jetzt Herr Hastedt vom GKV-SV dran.

Herr Dr. Hastedt: Danke schön. Guten Morgen! – Ich habe eine Frage sowohl an die Kliniker als auch an den pharmazeutischen Unternehmer: Wurde aus Ihrer Sicht die Erstlinienchemotherapie in der Studie lange genug eingesetzt? Die DGHO- und die ESMO-Leitlinie empfehlen grundsätzlich eine Therapie bis zum Progress. Frau Büchner hat vorhin ausgeführt, dass das vorliegende Anwendungsgebiet hier hauptsächlich bei Patienten, die wegen Toxizität die Erstlinie abbrechen mussten, eine Rolle spielt. Jetzt ist die Frage: Ist das in der Studie so umgesetzt? Es ist klar, dass die Patienten in der Studie die Erstlinie aus Toxizitätsgründen zum Zeitpunkt der Randomisierung abbrechen mussten. Das IQWiG hatte in der Nutzenbewertung daran Zweifel geäußert, weil mit dem Dossier, wenn ich das richtig gesehen habe, keine Informationen dazu vorgelegt wurden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hastedt. – Wer möchte beginnen? – Herr Professor Seufferlein.

Herr Prof. Dr. Seufferlein (DGVS): Ich kann das gerne tun. – Ich denke, die Therapie ist auf jeden Fall lange genug eingesetzt worden; es waren mindestens 16 Wochen. Das sind Patienten, die weit darüber hinaus behandelt worden sind. Man darf nicht vergessen, dass meistens auch Oxaliplatin eingesetzt worden ist. Es gab wenige Patienten, ein geringer Prozentsatz, einstellig, die andere platinhaltige Therapien, zum Beispiel Cisplatin bekommen haben, die meisten Oxaliplatin. Beim Oxaliplatin haben wir diese kumulative Neurotoxizität, die nach 900 mg kumulativer Dosis zum Tragen kommt. Man darf auch nicht vergessen, dass diese Empfehlung, die wir da machen, ein wenig fragwürdig ist, weil in Frankreich zum Beispiel – und die Franzosen haben dieses Protokoll entwickelt – nach vier bis sechs Monaten

Therapie tatsächlich keine weitere Therapie gemacht, auch nicht deeskaliert wird, sondern die Therapie beendet und dann gewartet wird, bis wieder Progress eintritt. Das heißt, es ist eigentlich das konsequente Nachvollziehen dessen, was die ursprüngliche Publikation von Thierry Conroy im *New England Journal* gemacht hat, nämlich Aufhören. Wir trauen uns das, ehrlich gesagt, nicht. Wir empfehlen weiter die Therapie bis zum Progress, weil diese Erkrankung doch sehr tückisch ist. Aber in Frankreich wird das regelhaft gemacht; das ist der Standard. Das ist eigentlich auch die entsprechende Evidenz aus der Landmark-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Seufferlein. – Herr Wörmann Ergänzung? Sonst würde ich an den pU weitergeben. – Nein, keine Ergänzung. – Wer möchte für den pU? – Frau Münz-Wollny, bitte schön.

Frau Dr. Münz-Wollny (AstraZeneca): Herr Professor Seufferlein hat das schon aus der Sicht der POLO-Studie zusammengefasst. Die Chemotherapie wurde im Median fünf Monate gegeben. Wir haben aber ein Drittel der Patienten, die die Chemotherapie länger als sechs Monate erhalten haben. Das heißt, im Protokoll war ausdrücklich vorgesehen, dass es nach Ermessen des Prüfarztes ist, wann die Chemotherapie abgesetzt und auf die Erhaltungstherapie mit Olaparib gewechselt werden sollte. Vielleicht unterstützend, warum diese 16 Wochen als Minimum: Man hat in den Studien zum Folfirinox gesehen, dass das PSF im Median bei diesen Studien bei fünf bis sechs Monaten lag und damit für eine Erhaltungstherapie die Erkrankung im stabilen Status sein muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Münz-Wollny. Eine Nachfrage dazu? – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich habe eine Nachfrage an den Hersteller. Sind die Gründe in der Studie für die Beendigung oder den Abbruch der Platin- oder Erstlinientherapie erhoben worden? Dazu gab es bisher im Dossier noch keine Informationen. Es scheint aus dem Studienprotokoll nicht zu ersehen, dass das tatsächlich gemacht wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Machen Sie das wieder, Frau Münz-Wollny?

Frau Dr. Münz-Wollny (AstraZeneca): Ich würde gerne an meinen Kollegen, Herrn Bergner, übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Herr Bergner, bitte.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Die Gründe liegen uns nicht vor. Es wurde im Studienprotokoll nicht deklariert, warum die Therapie beendet und auf die Erhaltungstherapie umgestellt wurde. Aus den Gründen, die wir eben genannt haben, dass ein großer Teil, ein relevanter Teil, das über sechs Monate bekommen hat und wir das haben, die patientenindividuelle Entscheidung, von dem Prüfarzt die Umstellung durchzuführen, gehen wir sicher davon aus, dass das auch entsprechend gut umgesetzt wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Bergner. – Herr Vervölgyi, zufrieden?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, genau. Das bedeutet also, man weiß es nicht für die Patienten explizit in der Studie, und ein Großteil ist auch unter fünf Monate oder unter 16 Wochen behandelt worden. Von daher ist es erst einmal eine Annahme, die man trifft. Das ist richtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Dr. Bergner, Sie haben sich durch Handzeichen gemeldet.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Ich möchte noch einmal, um sicherzugehen, sagen: Das Einschlusskriterium war mindestens 16 Wochen, über 16 Wochen waren alle Patienten mit Folfirinox therapiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist okay, Herr Vervölgyi. Sie haben genickt.

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, klar, da habe ich mich versprochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Insofern war das eine sprachliche Ungenauigkeit, die jetzt im Protokoll berichtet ist. Okay. – Weitere Fragen? Anmerkungen? Soll ich die Loungemusik noch einmal einspielen lassen? – Frau Müller, möchten Sie? – Frau Müller, Sie müssen das Mikrofon anmachen.

Frau Dr. Müller: Ich habe keine Frage, ich hatte nur gesagt: Bitte keine Warteschleifenmusik, die wirkt auf mich leider überhaupt nicht beruhigend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Daran müssen wir arbeiten, Frau Müller. Okay. Alles klar. – Dann würde ich sagen: Frau Dr. Büchner, Sie dürfen, sofern das aus Ihrer Sicht gewünscht ist, kurz das zusammenfassen, was wir hier diskutiert haben. – Bitte schön.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank. – Ich glaube, ich brauche nicht so viel zusammenzufassen. Wir haben viel über die Wirksamkeit des Präparates gesprochen, und ich hoffe, dass das in der Gesamtschau entsprechend berücksichtigt wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner. Ich bedanke mich bei allen, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu werten haben. Damit können wir diese Anhörung beenden. Astra ist gleich wieder dabei, eine Reihe anderer Experten auch. Wir machen in gut 10 Minuten mit der nächsten Anhörung weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung.

Schluss der Anhörung: 10:47 Uhr