

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Niraparib (D-607)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. April 2021
von 11:24 Uhr bis 12:21 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Welte

Herr Dr. Konieczny

Herr Westermayer

Frau Dr. Wacker

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Mühlenhoff

Frau Specht

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Lüftner

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

Herr Dr. Grabowski

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:24 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen an die Neuzugänge im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind im Stellungnahmeverfahren Niraparib, neues Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom in den FIGO-Stadien III und IV, Erhaltungstherapie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar 2021, zu der Stellungnahmen abgegeben worden sind zum einen von GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG als pharmazeutischem Unternehmer, von der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und von der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie sowie von AstraZeneca und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen. Für Glaxo sind da Herr Dr. Welte, Herr Dr. Konieczny, Herr Westermayer und Frau Dr. Wacker, Herr Professor Wörmann und Frau Professor Lüftner von der DGHO sind auch da und Herr Dr. Grabowski von der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft, dann Herr Dr. Mühlenhoff und Frau Specht von AstraZeneca und Herr Rasch vom vfa. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte einzugehen. Danach machen wir die Frage-und-Antwort-Runde. Entschuldigung, dass wir etwas verspätet sind. Aber vorher haben wir uns in der Klärung von Detailfragen bei einem vorangegangenen Wirkstoff etwas aufgehalten. – Herr Welte, führen Sie uns ein.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die einleitenden Worte und die Möglichkeit, im Zuge dieser Anhörung Stellung nehmen zu dürfen. Wäre es möglich, dass sich meine Kollegin und Kollegen kurz selbst vorstellen, damit Sie sich digital ein Bild von ihnen machen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das dürfen sie. Wir machen uns auch gern digital ein Bild. – Bitte.

Frau Dr. Wacker (GlaxoSmithKline): Margarete Wacker ist mein Name. Schönen guten Tag! Ich arbeite bei GSK Deutschland in der Abteilung Market Access und war an der Erstellung des heute besprochenen Dossiers beteiligt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Guten Tag! Mein Name ist Bernd Westermayer, ich bin Biostatistiker bei GSK Deutschland und war ebenso an der Erstellung des Dossiers beteiligt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Guten Tag in die Runde! Andreas Konieczny mein Name. Ich leite den Fachbereich Medizin bei GSK Deutschland für die Onkologie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Mein Name ist Robert Welte, GSK. Ich bin verantwortlich für den Bereich Market Access bei GSK Deutschland. – Nun zum Produkt: Niraparib wurde am 16. November

2017 für die Zweitlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms zugelassen. Am 27. Oktober 2020 wurde das Anwendungsgebiet um die Erstlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms erweitert.

Im Folgenden möchte ich mich auf einige Aspekte des Verfahrens konzentrieren. Zunächst möchten wir uns beim G-BA und beim IQWiG entschuldigen. Alle vom IQWiG zusätzlich geforderten Daten und alle Tabellen mit den korrekten Überschriften sind aufgrund eines technischen Fehlers in Kapitel V des Dossiers aufgeführt. Sie hätten korrekterweise im Anhang von Kapitel IV stehen müssen. Wir haben diesen Fehler im schriftlichen Stellungnahmeverfahren korrigiert. Gerne würde ich für Sie nun die Daten unserer pivotalen PRIMA-Studie zusammenfassen.

Erstens hat die Studie auf eindrucksvolle Weise die Wirksamkeit von Niraparib in der Erstlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms bestätigt. Auf Basis dieser Daten haben sowohl die EMA als auch die FDA Niraparib eine mutationsunabhängige Zulassung erteilt. Diese mutationsunabhängige Zulassung hat Niraparib als einziger PARP-Inhibitor bekommen.

Zweitens konnte das gut vorhersehbare sowie kontrollierbare Sicherheitsprofil bestätigt werden.

Drittens stellen wir einen neuen Ansatz vor, um die Patientenrelevanz von progressionsfreiem Überleben, sprich PFS, in der Erhaltungstherapie im Ovarialkarzinom anhand von Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten zu demonstrieren. Der G-BA hat mehrfach gefordert, dass in Studien die Beobachtung dieser wichtigen Daten über das Therapieende hinaus fortgesetzt werden soll. Als Beispiel zitiere ich die Tragenden Gründe zum Beschluss zu Ribociclib von 2020. „Um etwaige Auswirkungen einer radiologisch bestimmten Progression auf die Lebensqualität sowie Morbidität beurteilen zu können, sind jedoch belastbare Analysen von Daten vor und nach dem Zeitpunkt des radiologisch bestimmten Progresses erforderlich.“ Auch das IQWiG hat mehrfach dargelegt, dass ein Progress, der allein auf bildgebenden Verfahren beruht, nicht patientenrelevant sei und eine Validierung durch Morbiditäts- und Lebensqualitätsdaten erfordert.

Vor knapp drei Wochen hat Herr Kaiser bei der Veranstaltung „Zehn Jahre lernen und weiterdenken in der frühen Nutzenbewertung“ noch einmal die Forderung nach der Erhebung von Endpunkten über das Therapieende hinaus bekräftigt. Genau diese Forderung des G-BA und des IQWiG haben wir in unserer PRIMA-Studie erfüllt. Die patientenrelevanten Daten wurden bis Woche 24 nach Therapieende mit einer exzellenten Rücklaufquote von deutlich über 70 Prozent erhoben. Die lange Beobachtungszeit ermöglicht die Analyse der patientenrelevanten Endpunkte nach dem Progress. Mit Hilfe dieser Längsschnittdaten zu patientenrelevanten Endpunkten wurde deren Veränderung durch den Krankheitsprogress untersucht. Nach allen untersuchten Analysen, Endpunkten, Zeitpunkten und Population zeigt sich das gleiche deutliche Bild.

Die patientenrelevanten Endpunkte zur Lebensqualität und Morbidität verschlechtern sich nach der Progression signifikant und zumeist in klinisch relevantem Ausmaß. Diese Verschlechterungen halten bis zum Ende der betrachteten Nachbeobachtungszeit von 24 Wochen an. Somit wurde für dieses Patientenkollektiv der PRIMA-Studie eindeutig gezeigt, dass der Progress patientenrelevant ist. Die Patientin erlebt während der Erstlinienerhaltungstherapie typischerweise die beste Lebensqualität in ihrem Krankheitsverlauf. Ziel einer Erhaltungstherapie muss es deshalb sein, diese gute Lebensqualität zu erhalten und gleichzeitig den Zeitraum mit guter Lebensqualität zu verlängern. Dass dieser Anspruch dem Patientinnenwunsch entspricht, konnte eindrücklich die NOGGO/ENGOT-ov22 (Expression IV), eine europaweite Befragung von 1.954 Ovarialkarzinompatientinnen, zeigen. Die häufigsten Antworten der befragten Frauen nach persönlichen Gründen einer Erhaltungstherapie waren: Wunsch nach einer erhöhten Chance auf Heilung, Erhalt oder Verbesserung der Lebensqualität und Verzögerung der Progression.

Den Erhalt der Lebensqualität und die Verzögerung der Progression konnte Niraparib in der Erstlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms zeigen. Das längere progressionsfreie Überleben ist statistisch signifikant. Je nach genetischer Konstitution gewannen die Patientinnen ein halbes bis ein Jahr mit dieser guten Lebensqualität, und dies ist aus unserer Sicht patientinnenrelevant. Dieses Ergebnis wird zudem durch die statistisch signifikanten Analysen für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie unterstützt. Die folgende Therapie ist fast immer eine sehr belastende Chemotherapie. – Wäre es in Ordnung, wenn Herr Konieczny die medizinischen Sachverhalte weiter beleuchtet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, das soll er tun.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte mich Herrn Welte anschließen und zum Punkt Lebensqualität noch etwas Kontext liefern, aber ich sehe und freue mich sehr, dass Frau Krull heute als Patientenvertreterin anwesend ist sowie Vertreter der Fachgesellschaften, die sicherlich später in der Diskussion Wesentliches beitragen können. Grundsätzlich ist es wichtig, den ganzen Therapieablauf im Blick zu haben. Die Behandlung des Ovarialkarzinoms wird sehr stark durch eine möglichst radikale Operation ganz am Anfang der Therapie geprägt. Es ist erwiesen, dass eine möglichst vollständige Tumorentfernung die höchste Chance auf ein Langzeitüberleben und in einigen Fällen auch eine Heilung bietet. Nach der OP schließt sich aber eine platinbasierte Chemotherapie an. Carboplatin und Paclitaxel als Kombination ist sicherlich eine der schwersten Chemotherapien, die wir zur Verfügung haben, mit entsprechenden Nebenwirkungen. Dazu kann Bevacizumab mit verabreicht werden. Dies wird leitliniengerecht in Deutschland auch in der Erstlinientherapie getan. Allerdings: Auch hierbei ist das Nebenwirkungsspektrum nicht ganz unerheblich. Circa 20 Prozent der Patientinnen können die Therapie nicht tolerieren. Das bedeutet, dass in der Regel eine aktive Entscheidung zur Therapie mit Bevacizumab gegeben ist, es allerdings die Verträglichkeit oder auch die Wundheilung der vorangegangenen OP nicht erlaubt.

Nach dieser vorangegangenen Behandlung schließt sich die Erhaltungstherapie an, worüber wir heute sprechen. Die Patientinnen haben zu diesem Zeitpunkt schon eine Menge mitgemacht, aber erholen sich üblicherweise noch sehr gut. Das ist später in den Rezidivsituationen mit weiteren Chemotherapielinien nicht mehr ganz so gegeben. Das heißt aber auch, dass dieser Zeitraum, um den es heute geht, für viele Patientinnen die beste verbleibende Zeit ihres Lebens sein kann, und diesen Zustand gilt es, solange wie möglich aufrechtzuerhalten. Wir haben in der PRIMA-Studie zeigen können, dass wir dies ganz deutlich unterstützen. Aber was beeinflusst die Lebensqualität beim Ovarialkarzinom am stärksten? Hier müssen wir vor allen Dingen belastende Symptome im Unter- und Oberbauch der Patientinnen durch die Tumorprogression im Vordergrund sehen. Schmerzen, Schwellungen, Verstopfungen durch die teilweise großen Tumormassen sind hier sehr beeinträchtigend. Das ist gerade beim Ovarialkarzinom so ausgeprägt, dass es medizinisch nicht überrascht, dass dies auch in den formalen Fragebögen zur Lebensqualität erfasst und gezeigt werden kann. Das heißt also, der Progress und damit die progressionsfreie Zeit bis zu den einschränkenden Symptomen und der nächsten platinhaltigen Chemotherapie ist in diesem Kontext tatsächlich patientenrelevant.

Welche Therapiemöglichkeiten haben wir zurzeit außerdem? Das Bevacizumab wurde bereits angesprochen, dazu haben wir auch Olaparib als PARP-Inhibitor Monotherapie für die Patientinnen mit BRCA-Mutation zugelassen. Das schließt etwa 25 Prozent der Patientinnen ein. Olaparib kann auch mit Bevacizumab kombiniert werden, ist aber nur für HRD-positive Patientinnen, etwa 50 Prozent der Gesamtpopulation, zugelassen. Allerdings ist das Nebenwirkungsprofil der Olaparib/Bevacizumab-Kombination ungünstig, sodass es auch hier wieder zahlreiche Patientinnen gibt, die es nicht tolerie-

ren können. Damit würde ohne Niraparib für etwa 50 Prozent aller Patientinnen kein PARP-Inhibitor zur Verfügung stehen. Dazu muss man noch berücksichtigen, dass die HRD-Testung derzeit nicht mit einem einheitlichen Test in der flächendeckenden Versorgung etabliert ist und damit noch nicht in der Routine angekommen ist. Das heißt, diese Lücke von 50 bis 75 Prozent der Patientinnen schließt nun Niraparib mit einer Zulassung, unabhängig vom Biomarkerstatus und auch unabhängig von der Verfügbarkeit einer HRD-Testung.

Als letzten Punkt möchte ich auf die unerwünschten Ereignisse eingehen; denn mit Niraparib sind wir nicht zum ersten Mal hier vorstellig. Wir haben von Ihnen beim letzten Mal Hausaufgaben bekommen: die Startdosis. Wir wurden aufgefordert, prospektiv zu zeigen, dass eine flexible Startdosis von 300 oder 200 mg, je nach Körpergewicht der Patientin, richtig und auch besser ist als eine fixed dose. Dies haben wir nun mit den vorliegenden PRIMA-Studiendaten zeigen können. Ein Teil der Patientinnen wurde flexibel nach Körpergewicht eingestellt und ein anderer Teil fix mit 300 mg gestartet. Wir haben damit eine sehr deutliche Verbesserung der Verträglichkeit erreichen können, und gerade die Rate der unerwünschten Ereignisse – als führendes Ereignis hier die Grad-III-Thrombozytopenie – haben wir bei unbeeinträchtigter Effektivität mehr als halbieren können. Das heißt, diese geringere Startdosis von 200 mg ist für circa 75 Prozent aller Patientinnen empfohlen.

Zusammenfassend stellen sich hier aus unserer Sicht zwei Punkte für einen eindeutigen Zusatznutzen von Niraparib für die Patientinnen dar: das deutlich längere progressionsfreie Überleben bei gutem Gesundheitszustand und die dadurch gewonnene Zeit zur primär sehr belastenden Folgetherapie. Zudem ist Niraparib versorgungsrelevant für einen Großteil der Patientinnen in der Erstlinienerhaltungstherapie. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Konieczny. – Herr Welte ist fertig, oder wollen Sie noch ausführen? – Okay. Dann herzlichen Dank für diese Einführung. Erste Frage an die Kliniker – Herr Konieczny hat es gerade angesprochen –: Sie weisen in Ihren schriftlichen Stellungnahmen auf den unterschiedlichen Nutzen von Niraparib bei verschiedenen Patientenpopulationen hin, zum einen bezogen auf alle Patientinnen, dann die HRD-positiven oder die BRCA-1/2-mutierten Patientinnen. Wie sieht diesbezüglich aus Ihrer Sicht die aktuelle klinische Praxis aus, und welche Unterschiede ergeben sich gegebenenfalls im Vergleich zu den Behandlungsoptionen mit Olaparib oder Bevacizumab? Herr Konieczny hat eben auf die unterschiedlichen Zulassungen und auf die Lücke hingewiesen, die da möglicherweise bestehen kann. Was ist aus Ihrer Sicht der Standard, der sich im Augenblick in der klinischen Praxis abzeichnet? Wer kann dazu etwas sagen? Frau Lüftner, Herr Wörmann oder Herr Grabowski.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ladys first.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner, Sie sind gewählt.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Ich bin zum einen ein sehr pragmatischer Mensch, zum Zweiten darf ich Ihnen sagen, dass ich einen conflict of interest habe, da ich Mutter einer Tochter bin, die an einem Ovarialkarzinom gestorben ist; deshalb dieses Vollbild der Erkrankung wirklich auch lebendig als Studentin miterlebt habe. Ich sehe es sehr pragmatisch. Die Indikationsstellung zur Kombination mit Bevacizumab ist sicherlich weiter zu evaluieren. Klar gibt man das Bevacizumab erst, wenn die Wundheilung abgeschlossen ist; das will ich an dieser Stelle sagen. Ich finde es in einem Kontext sehr wichtig. Dadurch, dass wir unter Niraparib keine Testung machen müssen, haben wir auch nicht die Befindlichkeit, auf irgendetwas zu warten und damit auch gegebenenfalls eine zeitliche Verzögerung oder Unterversorgung zu verhindern. Nichtsdestotrotz müssen selbstverständlich alle diese Pa-

tientinnen BRCA-getestet werden, nicht aus therapeutischer Indikation, sondern zur Definition der familiären Belastung und des Schutzes weiterer Familienmitglieder, das darf man nicht vergessen. Das heißt nicht, wenn man an dieser Stelle mit dem Ziel der Therapieindikation nicht testen müsste, dass man nicht trotzdem testen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Ich habe gesehen, Herr Grabowski, Sie haben genickt; das werde ich mal als Wortmeldung.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ja, auf jeden Fall. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte mich den Worten von Frau Professor Lüftner anschließen. Die orale Monotherapie in der Primärsituation stellt eine sehr patientenfreundliche Möglichkeit einer Erhaltungstherapie beim Ovarialkarzinom dar. Die Akzeptanz ist laut der Studien von NOGGO sehr hoch, was Erhaltungstherapien angeht. Die orale Applikationsart ohne Infusionen in regelmäßigen Abständen ermöglicht den Patientinnen eine deutlich höhere Flexibilität bei sehr überschaubarem Nebenwirkungsprofil. Die Testungen bzw. die unterschiedlichen Testmöglichkeiten sollen auf jeden Fall beibehalten werden, vor allen Dingen die BRCA-Testung. Für die HRD gibt es eine Information zu der Prognose, zu dem Ansprechen, aber diese Therapie bietet nichtsdestotrotz die Möglichkeit einer oralen Erhaltungstherapie für alle Patientinnen ohne Zeitverzögerung durch Testung und ist meiner Meinung nach eine sehr gute Möglichkeit einer patientenorientierten Erhaltungstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grabowski. – Herr Wörmann, okay?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das vielleicht noch ergänzen. Wir lassen Sie in den letzten Jahren an unserer Lernkurve teilhaben. Wir haben ursprünglich gedacht, die PARP-Inhibitoren wären eine gezielte Therapie für die vor allem durch BRCA- oder andere homologe DNS-Rekombinationsdefekte belasteten Patientinnen und haben dann gelernt: Das ist ein bisschen so. Ich glaube, Herr Grabowski hat eben exakt die richtigen Vokabeln gebraucht. Wir haben am Anfang gedacht, dass die Testung prädiktiv für den Einsatz des Medikamentes ist, wie wir das beim Lungenkarzinom oder beim CMS haben. Jetzt lernen wir: Es ist vor allem prognostisch relevant. Offensichtlich profitieren auch Patientinnen, die diese Rekombinationsmarker nicht haben, nicht im selben Maß, aber trotzdem für uns signifikant, was im Moment das PFS angeht. Overall-Survival-Daten sind noch nicht reif. Wir sehen prognostisch, dass die Patientin, die BRCA-1/2-Mutationen hat, offensichtlich viel länger davon profitieren kann. Im Moment sehen wir an den Zulassungen auch, dass sie zwischen zwei verschiedenen Substanzen auswählen kann.

Der wichtige Punkt, glaube ich, ist: Wir haben jetzt den Schritt gemacht, zu sehen: Es geht von ursprünglich prädiktiv auch zu prognostisch. Die große Diskussion, die wir jetzt mit Ihnen und den HTA-lern haben, ist: Reicht es für Sie für die Relevanz eines Zusatznutzens aus, wenn – in Anführungsstrichen – „nur PFS“ verlängert ist? Andererseits sind die Zahlen ziemlich beeindruckend, was PFS angeht, und wir haben gesehen, wenn wir in der Zweitlinientherapie lange genug warten, dann ist für Olaparib auch ein Überlebensvorteil herausgekommen. Die Zeit haben wir jetzt noch nicht. Da es lange Zeiten sind, bleiben wir in dieser Unsicherheitsphase und werden sicher noch die Überlebenszeitdaten abwarten müssen. Eingesetzt wird es, und die Akzeptanz ist gut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Jantschak und dann Herr Marx.

Herr Dr. Jantschak: Es ist ein wenig schade, dass wir aufgrund der Unvollständigkeit von Modul 4 jetzt im leeren Datenraum diskutieren. Aber mich würde die Sache mit dem Zulassungsstatus interes-

sieren, dass jetzt praktisch alle Patientinnen nach der Erstlinien- Platin-Chemotherapie mit Niraparib behandelt werden können. Wie effektiv ist das tatsächlich bei den Patientinnen ohne BRCA-Mutation und die nicht diese homologe Rekombinationsdefizienz aufzeigen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. Wer möchte? – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Wenn ich Ihre Frage richtig verstehe, geht es um diese drei Gruppen: den reinen Wildtyp, den mit der homologen Rekombinationsdefizienz und die BRCA-positiven, die sozusagen eigentlich in der Gruppe drin sind, aber diesen BRCA-Nachweis haben. Die Hazard Ratio wird sozusagen in dieser Reihenfolge immer besser. Es ist ganz wichtig, dass wir für die Patientinnen, die den Wildtyp haben – –

(Ein Telefon klingelt.)

Ich melde mich nachher wieder, tut mir leid.

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

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Ich kann vielleicht kurz einspringen und das von unserer Seite ergänzen. Wir haben für die HR-profizienten Patientinnen eine Hazard Ratio von 0,68. Das ist immer noch ein sehr gutes Ergebnis. Gerade, wenn man das, was man hier nicht direkt vergleichen kann, sich aber mit den Bevacizumab-Studien mal danebenlegt – sage ich jetzt mal bewusst so salopp –, dann kann sich das Ergebnis hier sehr gut sehen lassen und stellt einen eindeutigen Vorteil dar, wenn man sich die medianen PSF-Zeiten anschaut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Lüftner. Telefon hat aufgehört. – Bitte schön. – Jetzt sind Sie stumm, Frau Lüftner. – Wenn es läuft, dann läuft es richtig.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Entschuldigung. – Herr Konieczny hat gerade ergänzt. Es ist schon sehr gut, dass wir für diese Patientinnen jetzt so ein Angebot haben, wenngleich die biologische Rationale bei den Wildtyp-Patientinnen – so nenne ich sie mal – immer noch nicht ganz perfekt verstanden ist. Man muss ehrlicherweise sagen, dass Bevacizumab in späteren Linien der Systemtherapie des Ovarialkarzinoms sehr wohl einen Stellenwert hat, sodass man hier überlegen kann, dass man eine der Substanzen weiter hinten einsetzt. Dafür gibt es die entsprechenden Zulassungen. Das ist nicht von der Hand zu weisen; das würde ich gern an dieser Stelle noch mal sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Jantschak, Frage beantwortet?

Herr Dr. Jantschak: Ich nehme sozusagen mit: Es wirkt auch bei den Wildtyp-Patientinnen, wenngleich es bei den HRD und BRCA ungleich besser wirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay? – Herr Marx, dann Frau Nink.

Herr Dr. Marx: Vielen Dank. – Die Frage von Herrn Jantschak hat mich auch beschäftigt, dass ich mich frage, ob eine stärkere Wirksamkeit bei der HRD-Defizienz ein Klasseneffekt ist, was auf den Wirkmechanismus der Medikamente zurückgehen kann und sehr plausibel ist. Das haben wir jetzt ausreichend erörtert. Meine Frage richtet sich an Herrn Grabowski. Sie haben sehr stark den Wert der oralen Monotherapie betont. Die Frage ist: Wie sehen Sie den Stellenwert von Bevacizumab in diesem Anwendungsgebiet in dieser Situation, da wir hier die Situation haben, dass wir allein schon höheren Blutdruck als unerwünschtes Ereignis gesehen haben und die Hypertonie eine sehr bekann-

te Nebenwirkung bei Bevacizumab ist? Also, sehen Sie Probleme im gemeinsamen Einsatz? Und generell: Wie sehen Sie den Stellenwert von Bevacizumab, weil Sie so auf die Monotherapie abgestellt haben?

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

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank für diese Frage. Das ist tatsächlich ein wichtiger Ansatz. – Bevacizumab ist momentan eine etablierte Erhaltungstherapie für alle Patientinnen mit Ovarialkarzinom. Diese HRD-Gruppe könnte mit der Monotherapie mit Niraparib abgedeckt werden, ohne Bevacizumab einzusetzen und ohne dieses erhöhte Risiko, eine Hypertonie zu entwickeln. Bei den Patientinnen, die HR-profizient sind, BRCA-negativ, könnte entweder Bevacizumab oder Niraparib mit entsprechendem Nebenwirkungsprofil eingesetzt werden, was an die Patientinnen mit Nebenerkrankungen und an den Allgemeinzustand angepasst werden kann und somit eventuell die Lebensqualität verbessert bzw. die Belastung, die die Therapie als Infusionsform oder orale Form mit sich bringen kann. Ich kann nur von Beobachtungen sprechen, dass tatsächlich ein gewisser Rhythmus mit Infusionen doch etwas einschränkender ist als die orale Einnahme, die von den Patientinnen gesteuert wird, egal, wo sie sich aktuell befinden. Und zudem: In der aktuellen Lage ist die Therapie, die man vor Ort zu Hause einnehmen kann, doch eine ganz elegante Lösung. Trotzdem finde ich, Bevacizumab bleibt eine etablierte Therapie, und dabei muss man in jedem Fall die Patientinnenprofile berücksichtigen, welche Nebenerkrankungen sie mitbringen und welche Nebenwirkungen zu erwarten sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Grabowski. – Frau Lüftner noch zum Hypertonus.

Frau Prof. Dr. Lüftner, (DGHO): Ich würde das mit dem Hypertonus sehr pragmatisch sehen. Wir setzen die Substanz bei sehr vielen Tumorentitäten ein, und da gilt einfach: Bevacizumab kann Hypertonus machen, gerade wenn vorher schon eine arterielle Hypertonie besteht. Das ist meistens kein Problem und durch Intensivierung der Medikation gut zu beherrschen. Sollte es allerdings so sein, dass man sich damit nur viele Medikationen oder gegebenenfalls Komplikationen bei Hypertonie einkauft, dann wird, glaube ich, fast jeder Therapeut beim Ovarialkarzinom, wo Bevacizumab keinen Überlebensvorteil gezeigt hat, die Medikation herausnehmen. Ganz pragmatisch: Entweder, das geht mit vielleicht ein bisschen mehr Medikation gut, oder es muss gemäß der aktuellen Kriterien nicht gehen, weil es in den Studien keinen Survival hat. Deshalb ist Bevacizumab bezüglich des Hypertonus üblicherweise kein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Herr Marx, Frage beantwortet oder Nachfrage? – Ja, beantwortet. Wunderbar. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich würde gerne das Thema wechseln, wenn das in Ordnung ist, und auf die Situation der Vollständigkeit bzw. Unvollständigkeit der Daten zurückkommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar.

Frau Nink: Erst mal vorab: Herr Welte, Sie haben eingangs erwähnt, dass die Daten alle im Modul 5 vorhanden waren. Dazu wollte ich sagen: Das gilt übrigens völlig unabhängig von der Pandemiesituation, dass gemäß Verfahrensordnung alle relevanten Daten in Modul 4 enthalten sein müssen und dass es nicht unsere Aufgabe ist, ein unvollständiges Modul 4 für den Hersteller vollständig zu machen bzw. in großem Umfang Daten zu heben. Das ist tatsächlich Ihre Verantwortung als Hersteller.

Was Ihre Ausführungen betrifft, dass jetzt mit der Stellungnahme alle Daten vorgelegt worden sind, wollte ich noch einmal nachfragen, weil diese Unvollständigkeit aus unserer Sicht noch nicht ausgeräumt ist, insbesondere, weil die Responderanalysen zum EORTC nach wie vor nur zu einzelnen Skalen, nämlich zu 2 von 21 Skalen, die der EORTC erhebt, vorgelegt worden sind. Sie haben das damit begründet, dass das die aus Ihrer Sicht relevantesten Skalen sind. Ich würde gerne besser verstehen, warum Sie selektiv nur diese Skalen vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Herr Welte, bitte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Frau Nink, vielen herzlichen Dank für Ihre Frage. – Zunächst einmal: Natürlich ist es nicht die Aufgabe des IQWiG, das Dossier zu komplementieren. Wir haben uns dafür entschuldigt, sowohl in der schriftlichen Stellungnahme als auch noch mal hier. Das tut uns wirklich leid. Es war nicht unser Ansinnen, das können Sie sich vorstellen, das hat zu sehr viel Stress bei uns geführt. Wir haben alles versucht, – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bei uns auch, Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Das kann ich mir gut vorstellen. Das tut uns wirklich leid. – Wir haben jetzt versucht, das zu reparieren. Wir sind davon ausgegangen, dass es damit auch repariert ist. Wir haben alles eingereicht, was aus unserer Sicht fehlte. Wir sind davon ausgegangen, dass das mit den wichtigsten Subskalen dann ausreicht. Ich verstehe Sie jetzt so, dass das vielleicht nicht der Fall wäre; richtig?

Frau Nink: Ja, genau. – Wenn Sie ein Instrument vollständig erheben und dann nur einzelne Skalen in diesen Responderanalysen auswerten, dann ist das sehr selektiv und vermittelt den Eindruck, dass man eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung nicht ausschließen kann. Deshalb liegt es im Ermessen des Ausschusses, welche Daten dann relevant sind und welche nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Ich würde das Wort gern an den Biostatistiker bei uns weitergeben, weil er sich im Detail besser auskennt als ich. Tut mir leid. Bernd, kannst Du dazu noch etwas sagen, bitte?

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Es ist richtig, dass wir nicht alle Subskalen, die ergänzend dargestellt werden sollen, um die Gesamtskala beurteilen zu können, mit Responderanalysen ausgewertet haben. Wir haben allerdings für alle Subskalen die Mittelwertsvergleiche gemacht, die sind jetzt in den Daten vollständig enthalten. Da sehen wir nur minimale Unterschiede, unter anderem bei „constipation“. Das hatten wir schon als Nebenwirkung mit geringem Grad bei den Hauptkriterien für den Ovarial 28, abdominale und gastrointestinale Symptome, das auch im Studiendesign als sehr relevanter Punkt beurteilt worden ist. Die haben wir mit Responderanalysen ausführlich ausgewertet, auch mit den neuen IQWiG-Respondergrenzen von 15 Prozent, und denken, dass sowohl mit den Mittelwertsvergleichen als auch mit der Responderanalyse für die aus unserer Sicht besonders wichtigen Skalen damit ein komplettes Bild zur Beurteilung gegeben ist.

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

Frau Nink: Da würde ich gern noch einmal nachfragen. Zum einen wollte ich richtigstellen: Das sind keine Subskalen, sondern das sind die Skalen des EORTC. Da gibt es keinen Gesamtscore, sondern

der wird in einzelnen Skalen ausgewertet, und das sind 14 verschiedene Skalen beim QLQ-C30 und sieben beim OV 28. Ich hätte aber speziell eine Nachfrage zu den Auswertungen der stetigen Daten, also zu den MMRM-Analysen. Wir hatten in der Dossierbewertung beschrieben, dass die Analysen der stetigen Daten methodisch nicht adäquat erfolgt sind. Sie haben das jetzt in der Stellungnahme nicht adressiert. Da wollten wir nachfragen, wie Ihre Einschätzung dazu ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? – Herr Westermayer wieder? – Herr Westermayer.

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Ich denke, diese Skalen – – Es gibt generell die zwei Auswertemethoden, zum einen die Responderanalysen, zum anderen die Mittelwertsvergleiche. Sie haben in Ihrer Bewertung geschrieben, dass die Zeitpunkte virtuell gelegt sind. Das ist genau das Problem bei der Lebensqualität in dem Setting, weil wir nach Progress in einen anderen Rhythmus der Erhebung switchen, den wir in der PRIMA abgedeckt haben. Wir haben auch Lebensqualitätsergebnisse nach Progress. Bei den ersten Zyklen ist es sicher noch eine gute Methode, um den Behandlungsunterschied zu zeigen. Sowohl die Mittelwertsvergleiche als auch die Responderanalysen haben Vor- und Nachteile. Sie haben völlig richtig die Responderanalysen mit der Zeit bis zum ersten Event für sich präferiert. Ich denke, für ein Gesamtbild der weiteren Skalen, die von uns nicht so relevant eingestuft worden sind, ist ein Mittelwertsvergleich durchaus auch aussagekräftig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Nink.

Frau Nink: Ich würde da gerne noch mal einmal nachfragen. Wir stellen nicht infrage, dass solche Mittelwertsvergleiche eine adäquate Analyse sein können. Nur so, wie sie hier gemacht worden sind, diese Konstruktion von künstlichen Zeitpunkten ab dem Behandlungsende und dann auch für die Folgewerte bedeutet – und das Behandlungsende ist für jeden Patienten zu einem anderen Zeitpunkt –, dass diese Daten nicht mehr kontinuierlich ausgewertet sind. Das ist genau unsere Frage. Unser Eindruck war, dass die Daten, soweit wir sie abgleichen konnten, unverändert sind, dass wir nach wie vor MMRM-Analysen bekommen haben, die genau mit dieser Methodik gemacht wurden und aus unserer Sicht nicht adäquat sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Westermayer.

Herr Westermayer (GlaxoSmithKline): Ja, das ist richtig, aber das liegt in der Natur der Studien, der Studierenerhebung. Wir haben die Lebensqualität zu den einzelnen Zyklen bzw. mit Abstand erhoben. Natürlich fallen dann Patienten, die einen Progress haben, heraus. Es gibt dann dieses Ende, den Beobachtungszeitpunkt, der in der zeitlichen Skala ein virtueller Zeitpunkt ist, weil er für die verschiedenen Patienten unterschiedlich ist. Nichtsdestotrotz vergleichen wir dort Patientinnen, die ihren Progress hatten und in die Nachbehandlung bzw. in die Nachbeobachtung gehen. In den Analysen, die wir bezüglich der Veränderung der Lebensqualität von vor bis nach Progress gezeigt haben, wurde diese virtuelle Zeit quasi auf den Progresszeitpunkt korrigiert. Wir haben also hier auch Analysen, die zeigen, was bei den Patientinnen vor bzw. nach Progress mit der Lebensqualität passiert, und da sehen wir analog zu den vorherigen Analysen, dass wir zwischen den Medikamenten auch bei dieser Neuadjustierung der Zeitskala keine wesentlichen Unterschiede sehen.

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

Frau Nink: Vielen Dank. – Ich will durchaus positiv hervorheben – das haben Sie beschrieben –, dass in dieser Studie die patientenberichteten Endpunkte insgesamt über das Behandlungsende hin-

aus 24 Wochen weiter erhoben worden sind. Das ist immerhin schon mal deutlich besser als in vielen Studien, wo wir sehen, dass das nur bis zum Behandlungsende gemacht wird. Wir haben hier das Problem, dass wir einerseits Responderanalysen haben, die nicht vollständig sind, und auf der anderen Seite MMRM-Analysen, bei denen diese künstlichen Zeitpunkte konstruiert wurden, sodass nicht mehr der Verlauf der Werte sozusagen Eingang in die Analyse gefunden hat. Das ist die Situation, wie sie sich für mich darstellt, nachdem wir das diskutiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Nink. – Möchte der pU dazu etwas sagen oder die Feststellung einfach zur Kenntnis nehmen? – Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Uns ist es wichtig, dass Sie alle Daten und den gesamten Evidenzkörper haben, um sich möglichst ein gutes Bild zu machen. Das war immer unser Ziel. Wenn aus Ihrer Sicht noch etwas fehlt – – Wie ich das verstehe, hätten Sie gerne noch weitere Responderanalysen für die anderen Skalen, richtig?

Frau Nink: Wir hätten gern grundsätzlich verwertbare Analysen für alle patientenberichteten Endpunkte. Die Responderanalysen wären dann eine Option in der Situation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Ich weiß nicht, normalerweise ist die Vorgabe, die allerletzte Deadline ist bis Ende der Woche. Wir haben jetzt Mittwoch. Ich weiß nicht, Herr Professor Hecken, ist es wieder bis Freitag, dass wir das nachreichen müssten, oder bekommt man dann noch ein, zwei Tage in der nächsten Woche?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir geben Ihnen keinen einzigen Tag mehr, weil wir durch Ihr Hervorzerren aus dem Modul 5 jetzt Daten haben, die uns im Prinzip vor die Frage stellen: Machen wir den ganzen Pampes noch mal neu, weil wir faktisch eine sinnentleerte Nutzenbewertung haben, und jetzt haben wir die Daten, auf deren Basis wir das machen. Deshalb würde ich Ihnen den dringenden Rat geben, as soon as possible einzureichen, was Sie noch haben, sonst kommt es in den Schredder. Das kann man auch genauso protokollieren, weil sich irgendwann wirklich die Frage stellt: Was ist vollständig, was ist nicht vollständig? Haben wir investigative Verpflichtungen, ja oder nein? Oder sagen wir einfach: Platsch, bumms, baff, wir schauen uns an, was im Modul 4 war, und den Rest schmeißen wir in die Tonne. Wir müssen Sie auch im Vergleich zu anderen, deren Dossiers möglicherweise unvollständig sind, einigermaßen adäquat behandeln, um das einmal ganz klar zu sagen. – Also, möglichst schnell.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Herr Professor Hecken, vielen Dank für die klaren Worte. Es war wirklich immer unser Ansinnen, ein perfektes Dossier abzugeben. Wir waren auch in der formalen Vorprüfung, aber es ist unsere Schuld, dass nicht alles im Modul 4 war, was im Modul 4 hätte sein sollen. Wir versuchen jetzt mit aller Gewalt, diese Responderanalysen noch nachzuliefern. Die haben wir noch nicht, aber wir werden sie sofort anfordern und durchziehen, damit wir sie Ihnen so schnell wie möglich zuschicken können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Also, am Samstagmorgen um 10:57 Uhr, nehme ich die auch noch. Dann schicke ich Ihnen sogar noch eine Eingangsbestätigung.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Das ist ein Wort.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, wir kennen das noch vom Karfreitag, dass wir rund um die Uhr beschäftigt sind, aber nicht mit Ihrem Dossier. – Okay.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Vielen herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Genug der Höflichkeiten. Weiter im Text. – Dann habe ich Herrn Skipa vom IQWiG noch.

Herr Dr. Skipa: Wir sind jetzt vom Thema schon etwas weiter. Ich hätte noch etwas zu der MMRM-Analyse sagen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Dr. Skipa: Diese künstlichen Zeitpunkte machen uns ein sehr großes Problem. Ich richte mich jetzt vor allem an Herrn Westermayer. Man hätte vielleicht versuchen können – – Es ist erst einmal sehr löblich, dass diese Scores nach Progression weiter erhoben worden sind, das sehen wir sehr selten. Aber man hätte anstatt künstlicher Zeitpunkte reelle Zeitpunkte nehmen können. Man hätte irgendwie eine zeitliche Rasterung anlegen und die Visiten in diesen Kategorien laufen lassen können. Das hätte uns, glaube ich, sehr viel mehr geholfen, diese MMRM-Analysen sauber interpretieren zu können. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe, Herr Westermayer nickt; aber okay. – Es ist, wie es ist. – Weitere Fragen bitte. – Keine. – Dann würde ich Herrn Welte das Wort geben. – Herr Konieczny, bitte.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Ich bin kein Biostatistiker und kann nur aus der medizinischen Sicht vielleicht dazu kurz kommentieren, was die Intention dieser Darstellung war, um die es geht, weil das doch sehr tief im Technischen ist, sage ich einmal. Es ging darum, grundsätzlich einmal anzuschauen, wie die Lebensqualität während der Erhaltungstherapie ist, dann zum Zeitpunkt des Progresses und über den Progress hinaus. Ich denke, es ist das Besondere dieser Studie – das haben wir jetzt ein paarmal gehört –, dass wir die Lebensqualität über den Progress hinaus betrachtet haben. Wir haben zeigen können – und das ist, glaube ich, vorher nicht gezeigt worden –, dass der Progress an sich eine klare Änderung der Lebensqualität bedingt hat und auch der Zeitraum über den Progress hinaus auf diesem niedrigeren Niveau im Vergleich zur Erhaltungstherapiephase geblieben ist. Deshalb hatte ich eingangs erklärt, dass sich normalerweise eine Chemotherapie anschließt, die auch wieder Belastung mit sich bringt. Das Ziel war sozusagen, die Erhaltungsphase in den Vergleich zum Progress zu stellen. Darum wurden diese Zeitpunkte in der Darstellung so gewählt. Hier sehen wir auch diesen ganz klaren Unterschied bzw. den patientenrelevanten Nutzen der progressionsfreien Zeit, weil sich mit dem Progress die Lebensqualität verschlechtert und damit einen Einfluss auf die Patientinnen hat. Das war die Intention dahinter; das wollte ich noch einmal kurz bekräftigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Konieczny. – Dann schaue ich noch einmal. Meldungen sehe ich nicht. – Dann würde ich Herrn Welte das Wort geben. – Frau Nink hat noch eine Frage. – Bitte schön, Frau Nink.

Frau Nink: Ganz kurz noch zu dem, was Herr Konieczny gerade gesagt hat: Worum es uns geht, ist: Wir haben zwei Gruppen von Patientinnen und wollen im Vergleich der Niraparib-Gruppe gegenüber der anderen Gruppe im zeitlichen Verlauf sehen, welchen Patientinnen es besser geht. Dafür brauchen wir eine komplette kontinuierliche Betrachtung im zeitlichen Ablauf. Das ist die Frage, um die es

geht. Das kann man mit so einer zerhackten Betrachtung, wie Sie das beschrieben haben, nicht sehen, und das ist im Übrigen auch nicht geeignet, eine Surrogatvalidierung für das PFS zu zeigen. Das wollte ich nur noch kurz dazu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Replik, Herr Konieczny? Das würde ich jetzt so nicht auf mir sitzen lassen.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Danke schön für den Hinweis. – Das Ziel war nicht, eine Surrogatvalidierung herbeizuführen, sondern die Patientenrelevanz des PFS an sich in diesem speziellen Kontext. Ich rede nicht über grundsätzlich alle onkologischen Situationen, sondern hier für diese Situation und den Kontext dieser Studiendaten. So ist das zustande gekommen, wie wir es technisch ausgewertet werden. Aber ich verstehe Ihren Punkt; der ist nachvollziehbar. Das sind zwei unterschiedliche Sichtweisen, einmal für den Zeitpunkt im direkten Vergleich, aber auch die verschiedenen Zeiträume Dauer der Erhaltungsphase versus dann den Progress. Es ging uns darum, diesen Progress aufzuzeigen, dass das Einfluss auf die Lebensqualität hat. Aber ich verstehe Ihren Punkt auch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann zum dritten Mal: Herr Welte, vermute ich, zu einem abschließenden Fazit. – Bitte schön, Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Die Anhörung ist jetzt anders verlaufen, als wir uns das vorgestellt haben. Das können Sie sich sicherlich vorstellen. Wir hatten gehofft, dass wir über den Progress sprechen: Ist der Progress hier patientenrelevant oder nicht? Aus unserer Sicht ist er es, weil wir wirklich das, was der G-BA und das IQWiG mehrfach gefordert haben – – Wir haben die Studiendaten über den Progress hinaus erhoben. Wir konnten zeigen, dass durch den Progress die Lebensqualität und die Morbidität in vier verschiedenen Werkzeugen, die validiert sind, konnte man mit vier verschiedenen Werkzeugen sehen: Ja, sie verschlechtert sich statistisch signifikant, typischerweise auch in einem klinisch relevanten Ausmaß. Genau das haben wir gezeigt, genau das, was alle immer sehen wollten, konnten wir in der Studie zeigen.

Man kann sicherlich darüber streiten, welches die beste biostatistische Auswertungsmöglichkeit ist, ob man das kontinuierlich macht oder diskret. Wir haben hier trotzdem verschiedenste, also bisher nicht einen Punkt, den wir uns nach Woche 24 anschauen, sondern das waren mehrere Punkte, die wir uns angeschaut haben. Ich denke, das ist wirklich ein akademischer Streit. Festzuhalten ist: Wir haben gezeigt, dass sich die Daten mit dem Progress massiv verschlechtert haben, und zwar einmal bei der Lebensqualität – das kann man sicherlich vom psychologischen Momentum her beschreiben – , aber auch von der Morbidität mit den Abdominalschmerzen. Das hat sich auch massiv verschlechtert. Ich habe nicht nur – in Anführungszeichen – „das Psychologische“, sondern ich habe wirklich die Symptome, die man hier sieht. Von daher denken wir: Wir haben ein gutes Beispiel dafür gezeigt. Ja, in dieser Indikation, in der Erstlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms ist der Progress patientenrelevant.

Jetzt ist die zweite Frage: Wenn ich weiß, dass der Progress patientenrelevant ist, ist dann die Zeit bis zum Progress patientenrelevant? Wissen Sie, wenn man hingeht – das wurde auch schon oft besprochen – und nur die Zeit als solche nimmt, dann würden wir auch sagen: Nein, die ist es nicht. Aber das Besondere in dieser Erstlinienerhaltungstherapie ist, dass sich die Lebensqualität nicht verschlechtert, und das ist das Beste, was wir hinbekommen können. Sie vergleichen sich mit Nichtstun, und Sie haben einen aktiven Komparator drin, also eine aktive Substanz, und da die Lebensqualität

auf der Ebene zu halten, ist toll. Dass sie mit dieser guten Lebensqualität ein halbes bis ein Jahr länger leben können, bis der Progress kommt, ist, glaube ich, für die Frauen ganz wichtig, und das hätte ich heute gern mehr diskutiert. Es ist auch so: In der Erstlinie hoffen die Frauen noch, dass sie vielleicht keinen Progress mehr bekommen. Das ist die Zeit der großen Hoffnung. Da geht es ihnen noch sehr gut, weil sie zum Glück erst eine Chemo hinter sich haben. Deshalb ist diese Zeit bis zu dem Progress aus unserer Sicht patientenrelevant, weil die Patientin noch mal eine gute Zeit hat und sich das, wenn sie Glück hat, über Jahre hinstreckt. Dementsprechend ist aus unserer Sicht für diese spezifische Indikation – Erstlinienerhaltungstherapie im Ovarialkarzinom – die Zeit bis zum Progress patientenrelevant. – Ich danke ganz herzlich für Ihre Aufmerksamkeit. Ich entschuldige mich noch mal dafür, dass das Dossier nicht perfekt war, dass nicht alles in dem Anhang, ich glaube 4h war es, und nicht im 5er drin war, und dass einige Skalen fehlten. Wir werden das bis Samstag um 10 Uhr nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): 10:57 Uhr.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): 10:57 Uhr, danke schön. – Wir geloben Besserung. Wir hoffen aber, dass dieser formale Fehler nicht dazu führt, dass ein Schatten auf dem Verfahren liegt. Das wäre schade für die Daten, denke ich, aber auch diesbezüglich, dass man hier etwas Neues versucht hat. Als Signal wäre für uns wichtig, dass wir in der Zentrale sagen können: Schaut, die Studien über das Ende der Behandlung hinaus zu verlängern, macht wirklich Sinn. Das sollten wir immer machen, weil wir dafür auch etwas bekommen. – Damit möchte ich enden. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Welte. – Ich kann Ihre Angst nehmen. Es wird kein Schatten auf dem Verfahren liegen, da beim G-BA selten die Sonne scheint. Es ist hier eigentlich immer relativ dunkel. Vor diesem Hintergrund gibt es keinen Schatten. – Jetzt hat sich – ausnahmsweise lasse ich das zu, nachdem die Fragerunde beendet worden ist – noch Frau Krull von der Patientenvertretung gemeldet, weil die PatV bislang überhaupt nichts gesagt hat. – Frau Krull, bitte.

Frau Krull: Entschuldigung, das war ein Fehler. Ich hatte mich falsch gemeldet, aber ich wollte gerne sagen, dass wir uns als Patientenvertretung eine transparente und zeitnahe Veröffentlichung von Langzeitüberlebensdaten und der Effektivität auf alle Fälle, genauso wie zu den Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen, wünschen. Das möchte ich betonen: Zeitnähe und Effektivität zu Real-Life-Daten hätten wir sehr gerne in unserem Visier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Krull, für den Hinweis. – Dann können wir die Anhörung an der Stelle beenden. Herzlichen Dank für die Teilnahme, dafür, dass Sie uns für Antworten zur Verfügung gestanden haben. Wir werden uns mit den nachgereichten Daten und mit den Unterlagen zu Modul 5 zu beschäftigen haben und mit dem, was hoffentlich noch bis zum Wochenende kommt, und das dann in unsere Bewertung einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Danke, dass Sie da waren. Für diejenigen, die sich jetzt verabschieden, noch einen schönen Resttag, für den Rest des Unterausschusses: In zwei Minuten geht es weiter mit Atezolizumab.

Schluss der Anhörung: 12:21 Uhr