

Mündliche Anhörung



gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Olaparib (D-616)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. April 2021
von 11:14 Uhr bis 12:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner
Frau Specht
Herr Dr. Mühlenhoff
Herr Dr. Sommerfeld

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

Frau Dr. Konermann-Bernhardt
Frau Dr. Scholl

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

Herr Kirscher
Frau Dr. Wacker

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

Herr Prof. Dr. Tesch
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Grabowski

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:14 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Erneut herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA, Olaparib die zweite, jetzt Anwendungsgebiet Erhaltungstherapie beim HRD-positiven fortgeschrittenen Ovarialkarzinom in Kombination mit Bevacizumab. Basis der heutigen Anhörung zu diesem neuen Anwendungsgebiet ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 10. März dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen AstraZeneca als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO, die DGGG und die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Myriad, Roche sowie der vfa, wobei ich ausdrücklich darauf hinweise, dass Myriad keine Berechtigung zur Stellungnahme erhalten hat. Myriad hat nur darauf hingewiesen, dass sie auch einen Test in Verkehr gebracht haben; das kennen wir alle. Sie kennen es vielleicht nicht, aber ich kenne dieses Verfahren mittlerweile zur Genüge und kann es auch nachts singen. Myriad hat darauf hingewiesen, dass es seinen Test auch als adäquates und probates Mittel zur Bestimmung der entsprechenden Stati ansieht. Der Verband forschender Arzneimittelhersteller hat ebenfalls Stellung genommen.

Wir stellen jetzt wieder die Anwesenheit fest: Für AstraZeneca ist Frau Specht noch da; die sehe ich, Frau Büchner ist auch da, Herr Dr. Mühlenhoff und Herr Dr. Sommerfeld, Herr Wörmann und Herr Professor Tesch von der DGHO, Herr Dr. Grabowski von der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, Herr Dr. Rasch vom vfa, Frau Dr. Konermann-Bernhardt und Frau Dr. Scholl von Roche, Herr Dr. Kirscher – fehlt noch – und Frau Dr. Wacker von GlaxoSmithKline. Dann müssten wir Sie alle haben. – Ich würde jetzt wieder Astra die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? – Frau Büchner oder Frau Specht? – Frau Büchner ist heute wieder dran. Sie haben heute spät angefangen, Frau Büchner, Sie hätten das auch um 10 Uhr schon machen können, wobei Frau Specht das sehr gut gemacht hat. – Frau Büchner.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Das zu hören, freut mich natürlich sehr. – Sehr geehrtes Gremium! Olaparib, die zweite für heute, die dritte in dieser Woche. Kurz zum Team: Frau Specht, wie gesagt, aus meinem Bereich, Marktzugang, Gesundheitspolitik und Erstattung, und Herr Dr. Mühlenhoff und Herr Dr. Sommerfeld sind weiter aus der Medizin da.

Ich möchte im Folgenden drei Punkte ansprechen. Ich werde kurz etwas zur Indikation und zur Substanz Olaparib in dieser Indikation sagen. Dann möchte ich auf den kurativen Ansatz in der Erstlinientherapie zu sprechen kommen und im Anschluss die Studienergebnisse der PAOLA-Studie, die dieser Bewertung zugrunde liegt, in diesem Kontext darlegen. Ganz kurz zur Erkrankung: Das Ovarialkarzinom ist eine seltene Erkrankung. Wir sehen in Deutschland jährlich ungefähr 7.000 Neuerkrankungen. Es gibt einige Risikogene, die das Erkrankungsrisiko offenbar deutlich erhöhen. Dazu gehört auch die BRCA1-, BRCA2-Mutation, bei der wir ein bis zu 20-fach erhöhtes Risiko sehen, an einem Ovarialkarzinom zu erkranken.

Die Indikation von Olaparib, über die wir jetzt sprechen, ist die Indikation in Kombination mit Bevacizumab für die Erhaltungstherapie beim fortgeschrittenen high-grade epithelialen Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primären Peritonealkarzinom bei Patientinnen, die nach einer abgeschlossenen platinbasierten Erstlinienchemotherapie in Kombination mit Bevacizumab ein Ansprechen – das kann partiell oder vollständig sein – haben und deren Tumor zudem einen positiven Status der homologen Rekombinationsdefizienz, also HRD, hat. Dieser HRD-Status wiederum ist entweder durch eine BRCA1-, BRCA2-Mutation und/oder durch genomische Instabilität definiert. Ich werde im Folgenden insgesamt vereinfachend vom Ovarialkarzinom sprechen.

Wie Sie wissen, war Olaparib schon für die Monotherapie in der Erstlinienerhaltungstherapie bei BRCA-mutiertem Ovarialkarzinom zugelassen; seit 2019 war das der Fall. Mittlerweile hat sich Olaparib dort als Therapieoption etabliert, und wir sehen das auch in den S3-Leitlinien entsprechend reflektiert, in denen Olaparib empfohlen wird. Was also in dieser Indikation, über die wir jetzt sprechen, neu ist, ist die Kombination mit Bevacizumab und die Möglichkeit der Vortherapie mit Bevacizumab und die Erweiterung, nicht nur BRCA1-, BRCA2-positiv, sondern um die genomische Instabilität. Das ist aus unserer Sicht eine insgesamt sehr wichtige Ergänzung, weil wir in Versorgungsdaten sehen, dass rund 60 Prozent der Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom in der ersten Linie Bevacizumab erhalten. Diese können jetzt nachfolgend auch mit Olaparib therapiert werden. Wir sehen auch, dass die in der vorletzten Woche veröffentlichte Konsultationsfassung der S3-Leitlinie zum Ovarialkarzinom die Erhaltungstherapie mit Bevacizumab oder einem PARP-Inhibitor oder mit einem PARP-Inhibitor in Kombination mit Bevacizumab vorsieht.

Wie gesagt, seit 2019 ist Olaparib in Deutschland im Einsatz, sodass in diesem Zusammenhang das Sicherheitsprofil dieser Substanz gut bekannt ist. Wir sehen in Bezug auf die Verträglichkeit, dass wir in dieser Indikation keine neuen Sicherheitssignale durch die Kombination mit Bevacizumab sehen im Vergleich zu den Sicherheitsprofilen, die wir schon von den Einzelsubstanzen kennen. Wir sehen keine signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten von schweren UE, schwerwiegenden und nicht schweren UE. Es ist sehr wichtig, anzumerken, dass wir keine Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität feststellen können. Es ist insgesamt und nicht zuletzt aufgrund der langjährigen Erfahrung der Behandler mit der Substanz ein regelhaft gut beherrschbares und behandelbares Nebenwirkungsprofil.

Bei der hier zur Diskussion stehenden Indikation ist aus unserer Sicht regelhaft zu Beginn der Therapie von einer kurativen Therapiesituation auszugehen, und aus unserer Sicht sollte sich das auch entsprechend wiederfinden und Anerkennung finden. Wenn wir uns einmal die Behandlungssituation anschauen, dann sind das im Grunde genommen drei Therapieschritte. Das ist zu Anfang eine sehr aufwendige Operation, die sogenannte Debulking-Operation, dann kommen eine platinbasierte Chemotherapie und die Erhaltungstherapie. Dieses gesamte Therapievorgehen ist für die Patientinnen durchaus sehr belastend. Man nimmt das aber ganz bewusst in Kauf, damit das essenzielle Therapieziel erreicht werden kann, welches nämlich ist: Tumorfreiheit der Patientin und damit die Aussicht auf eine langfristige Rezidivfreiheit bzw. Kuration. Dabei wird als entscheidender Prognosefaktor der Ausgang der Primäroperation gesehen, dass eine vollständige Entfernung aller makroskopisch sichtbaren Tumormanifestationen mit einem deutlich längeren Überleben assoziiert ist, sodass man in der Patientinnenleitlinie Eierstockkrebs entsprechend folgert – Zitat: „Der Eierstockkrebs soll möglichst vollständig entfernt werden. In diesem Fall besteht die Möglichkeit, dass Sie trotz fortgeschrittener Erkrankung geheilt werden können.“

Im Anschluss an diese Operation ist regelhaft eine platinbasierte Chemotherapie vorgesehen. Das macht man, um gegebenenfalls noch im Körper befindliche Tumorzellen zu eliminieren. Erfreulicherweise kann man bei der Mehrheit der Patientinnen, die nicht tumorfrei operiert werden konnten, durch ein vollständiges Ansprechen hier ebenfalls eine Tumorfreiheit erreichen. Durch die Zulassung von Olaparib in der Erhaltungstherapie, unabhängig noch von Mono- oder Kombinationstherapie in der Erstlinie, wurde dieser klinische Therapieeffekt in der Behandlung des Ovarialkarzinoms noch einmal deutlich verbessert. Bei der letzten Bewertung zur kurativen Intention vom Ovarialkarzinom kam der G-BA zu dem Schluss, dass es noch nicht abschließend beurteilbar sei, ob hier tatsächlich ein kuratives Setting vorläge oder nicht. Er hat das maßgeblich damit begründet, dass die Daten aus der SOLO1-Studie aufgrund der noch zu kurzen Nachbeobachtungszeit nicht hinreichend aussagekräftig seien; das waren damals 41 Monate.

Hierzu liegt mittlerweile ein neuer Datenschnitt der SOLO1-Studie vor, nämlich mit 60 Monaten Nachbeobachtungszeit. Da sehen wir, dass nach fünf Jahren noch immer 52 Prozent der Patientinnen, die eine Olaparib-Erhaltungstherapie bekommen hatten, rezidivfrei sind – im Gegensatz dazu 22 Prozent unter Placebo. Das bedeutet also, mehr als die Hälfte der Patientinnen mit Olaparib-Therapie sind nach fünf Jahren tumorfrei und mehr als die Hälfte der Patientinnen, die daraufhin weiter die Chance haben, geheilt zu werden bzw. geheilt zu sein. Besonders wichtig ist hier aus unserer Sicht das zu beobachtende Plateau. Wir sehen nach vier Jahren Beobachtungszeit, dass sich nachfolgend, also bis Monat 60, nur noch wenige neue Rezidive zeigen. Aus unserer Sicht ist die Indikation, von der wir hier sprechen, per se – und das gilt dann auch für die Kombinationstherapie mit Bevacizumab – als ein kuratives Therapiesetting zu verstehen. Entsprechend ist die Relevanz der Rezidive in der Bewertung zu berücksichtigen.

Wenn wir uns einmal die Auswertung zu den Rezidiven in der PAOLA-Studie anschauen, die hier zur Diskussion steht, dann bestätigt sich das Bild noch einmal sehr schön. Also, wir sehen im Olaparib-Bevacizumab-Arm, dass nach drei Jahren medianer Beobachtung noch 62 Prozent der Patientinnen rezidivfrei sind; im Vergleich dazu 25 Prozent im Kontrollarm. Daraus leitet sich natürlich ein Zusatznutzen für diese Patientinnen ab. Was wir des Weiteren in der PAOLA-Studie sehen, ist, dass wir schon zum aktuellen Datenschnitt bei den Subgruppen sehen, dass sich dieser RFS-Vorteil in einen OS-Vorteil übersetzt hat. Wenn wir hier der IQWiG-Methodik folgen – das IQWiG hat hier zwei Subgruppen aufgrund der homogenen Datenlage zusammengefasst –, dann sehen wir einen erheblichen Vorteil im OS für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation und für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor bzw. mit vollständigem Ansprechen nach Chemotherapie.

Noch einmal ganz konkret: Es handelt sich im ersten Fall um die Patientinnen, die nach einer primären Debulking-OP keinen sichtbaren Tumorrest mehr aufwiesen, und bei der zweiten Gruppe um Patientinnen, die entweder nicht operiert wurden oder nach der OP noch einen sichtbaren Tumorrest hatten, dann aber anschließend vollständig auf die platinbasierte Chemotherapie angesprochen haben. Für diese beiden Gruppen zeigt die Metaanalyse ein Hazard Ratio für das Gesamtüberleben von 0,36. Wenn wir uns im deutschen Versorgungskontext einmal anschauen, wen das eigentlich betrifft, dann sehen wir aus den Daten der QS-OVAR, dass diese beiden beschriebenen Gruppen 85 Prozent der Zulassungspopulation ausmachen, also 85 Prozent, die von diesem signifikanten Überlebensvorteil profitieren.

Wir können also zusammenfassend feststellen: Wir haben den eben angesprochenen erheblichen Vorteil im Gesamtüberleben für diese Subgruppe mit einer Risikoreduktion von 64 Prozent. Für die Gesamtpopulation sehen wir eine erhebliche Verlängerung der rezidivfreien Zeit, des rezidivfreien Überlebens um 26 Monate mit einer Risikoreduktion um 67 Prozent. Wir sehen eine erhebliche Verlängerung des progressionsfreien Überlebens auch um mehr als zwei Jahre, nämlich 25 Monate mit einer Risikoreduktion um 61 Prozent. Wir sehen eine Verlängerung der Zeit bis zur Folgetherapie, was in der Regel eine zytotoxische Chemotherapie ist, auch um fast zwei Jahre, also 23 Monate, mit einer Risikoreduktion von 61 Prozent, was in einer erheblichen Verbesserung von PFS2 und TSST fortgesetzt wird. Insgesamt zeigt die PAOLA-Studie aus unserer Sicht sehr eindrücklich, dass die Erhaltungskombinationstherapie aus Olaparib plus Bevacizumab gegenüber der zVT nicht nur statistisch signifikant ist, sondern auch klinisch hochrelevante Vorteile bringt, die nicht durch die unerwünschten Ereignisse, wie zu Beginn aufgeführt, infrage gestellt werden können. Die besondere Therapiesituation des kurativen Settings unterstreicht den Mehrwert der Kombinationstherapie des Weiteren, sodass wir hier insgesamt einen beträchtlichen Zusatznutzen für die gesamte Indikation sehen. – Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort gerne an Sie zurück übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Büchner. – Ich fange mit dem letzten Punkt an. Sie reklamieren einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation, deshalb erste Frage an die Kliniker: Das IQWiG sieht infolge von Subgruppeneffekten beim Endpunkt Gesamtüberleben eine getrennte Bewertung des Zusatznutzens in Abhängigkeit von den Ergebnissen der Erstlinientherapie der Patientinnen vor. Wir sehen unterschiedliche Ergebnisse für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primäroperation bzw. nach Chemo oder für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Intervalloperation bzw. mit partiellem Ansprechen. Da ist die wichtige Frage für uns: Welche Bedeutung haben die vom IQWiG adressierten Unterschiede, was die Ergebnisse der Primärtherapie angeht, bislang für Sie in der klinischen Praxis? Sehen Sie hier auch die Wesentlichkeit dieser Unterscheidungskriterien? Das wäre vielleicht ganz wichtig als Einstieg, dass wir uns da einen Überblick verschaffen. Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. – Herr Tesch vielleicht oder Herr Wörmann. Dann würde ich Herrn Grabowski drannehmen. – Herr Professor Tesch, bitte.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Vielleicht darf ich kurz anfangen. – Die Daten haben gezeigt, dass hier ein neues Prinzip verwirklicht werden konnte, die HRD-Defizienz, die über die BRCA1-, BRCA2-Mutation hinausgeht. Dieses Prinzip ist mittlerweile nicht nur beim Ovarialkarzinom nachgewiesen, sondern auch bei einer Reihe von anderen Tumoren ein wichtiges Prinzip mit Tumorbiologie. Die Ergebnisse sprechen eigentlich beim Ovarialkarzinom vor allen Dingen für sich mit sehr wichtigen Verbesserungen des progressionsfreien Überlebens und in den Subgruppen, die vielleicht besonders prognostisch günstig sind bzw. eine hohe Population beinhalten, auch im Gesamtüberleben, aber dazu brauchen wir vielleicht noch etwas mehr Zeit, um das gesamte Ausmaß des Gesamtüberlebens beurteilen zu können. Aber eine sehr große Gruppe profitiert sowohl von der Progressionsfreiheit als auch beim Gesamtüberleben. Deshalb ist die Therapie so wichtig und sollte möglichst allen Patientinnen angeboten werden, die in diese Risikoscores hineinfallen, also die Hochrisikopatientinnen in der Erhaltungstherapie. Es gibt mittlerweile Daten für fortgeschrittene Therapielinien, die ebenfalls für die Effektivität dieser Therapie sprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Tesch. Obwohl da „Alobar Werner“ steht oder „Werner Alobar“, war das Hans Tesch. Den haben wir jetzt schon mal identifiziert, damit sind wir der Wahrheit schon ein Stück nähergekommen. – Herr Wörmann, Ergänzungen, oder Herr Grabowski?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da möchte ich gern Herrn Grabowski einschalten. Ich glaube, die Diskussion, die wir haben, ist: Inwieweit kann man komplette Remission sauber definieren? Herr Grabowski, ich glaube, jetzt müssen Sie den Ball übernehmen. Wie zuverlässig ist R0 und wie sauber ist es zu trennen, um damit zum Beispiel auch eine Differentialindikation zu stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Sehr gerne; vielen Dank. – Diese Trennung widerspiegelt sich klinisch nicht wirklich. Das, worauf unsere Einschätzung basiert, ist die komplette Tumorsektion. Das ist ein wichtiger Faktor. Anhand dessen kann man eine gewisse Prognose der Patientinnen vorhersehen. Der zweite Punkt ist, dass wir unterscheiden, wie das Ansprechen auf die Chemotherapie im Allgemeinen war, ob das eine komplette oder partielle Remission war oder stable disease oder Progress. Das sind im Prinzip die zwei wesentlichen Faktoren, anhand derer wir sozusagen den weiteren Verlauf einschätzen können. Zum anderen ist die Realität in Deutschland, dass die Primäroperation vorab präferiert wird, weil es eine große politische Bedeutung hat. In Bezug auf diese Intervalloperation sind die Daten noch eingeschränkt, vor allem hochqualitative Daten. Ich würde diese Trennung in der klinischen Beurteilung primär nicht so sehen, eher wie der Effekt der Operation und das Anspre-

chen auf die Chemotherapie war. In der Studie ist untersucht worden, dass die Patientinnen, die operiert worden sind und ein Ansprechen auf die Chemotherapie hatten, von der Substanzkombination profitiert haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grabowski. – Frau Müller direkt dazu.

Frau Dr. Müller: Guten Tag! Vielen Dank. – Dazu habe ich eine Nachfrage. Für mich ist das eben nicht in allen Punkten so klar geworden. Was ich mitgenommen habe, war, dass das Ansprechen auf die OP, also das Ausmaß des Debulking, ein wichtiger prognostischer Faktor ist, was mir von früher her noch bekannt war, und auch das Ansprechen auf eine Chemotherapie. Hier in der Studie wurde erhoben – und darauf hat Herr Professor Wörmann hingewiesen –, ob die Patientinnen noch nachweisbaren Tumor haben. Er hat, glaube ich, wie in der Stellungnahme kurz darauf hingewiesen, dass es da ein Problem gibt, wohl bei der Differentialdiagnose, bei der Frage: Ist noch Tumor nachweisbar - zwischen Narbengewebe und Residualtumor? Wenn Sie vielleicht dazu noch kurz etwas sagen können.

Die zweite Nachfrage, die ich habe: Sie haben auf das Ausmaß des gelungenen Debulking oder die vollständige Tumorentfernung abgehoben, was dann eine komplette Resektion wäre. Ist es ein Unterschied, ob ich das – weil das ist das, was hier stratifiziert untersucht wurde – schon primär, wie es in Deutschland üblich ist, erreiche, oder ob ich erst – danach kommt, wenn ich das richtig verstehe, also erst mal die primäre OP mit einem möglichst weitgehenden Debulking oder kompletter Tumorentfernung, dann Chemotherapie und dann eventuell, wenn man am Anfang nicht operiert hat oder nicht ausreichend reseziert konnte, ein Intervall- Debulking. Hier zeigen sich die Unterschiede in den Subgruppen, die das IQWiG zusammengefasst hat. Gibt es dazu irgendetwas klinisch? Meine Frage: Ist es relevant, ob ich das Debulking früh oder erst im Intervall erreiche, prognostisch und prädiktiv?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Es gibt auf jeden Fall eindeutige Daten zu dem primären Debulking. Dazu haben wir eindeutige Daten. Es gibt auch Daten, dass die Resektion im Intervall-Debulking einen Einfluss hat, allerdings fehlen die Daten aus den deutschen Zentren. Deshalb wird das jetzt nicht in den Vordergrund gestellt. Auf jeden Fall ist der Hauptpunkt tatsächlich die primäre Zytoreduktion beim primären fortgeschrittenen Ovarialkarzinom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Grabowski. – Ergänzungen Herr Professor Wörmann oder Herr Professor Tesch?

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Zu der Frage, ob ein Resttumor, der Narbengewebe bespricht, oder ein aktiver Tumor reflektiert, das ist einfach ein Mangel oder eine Lücke im Bildgebungsverfahren, das kann man nicht im Einzelfall sehen, wenn man einen Lymphknoten hat, der vielleicht noch residuell, aber kleiner geworden ist. Da haben wir nicht die Möglichkeit, das ganz scharf zu trennen. Deshalb wird man auch da meistens den Verlauf beobachten und sagen: Bleibt die Remission bestehen, dann war es eine Remission, oder wird sich in den nächsten drei Monaten wieder was anderes Neues zeigen, dann war die Remission nicht komplett.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch. – Frau Müller, Sie haben genickt, war das okay?

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank. Ich habe das jetzt so mitgenommen, dass die hier gewählte Aufteilung, nach der stratifiziert wird, nicht vollständig dem entspricht, wie man das in der Praxis handhabt, zumal man gerade für die Intervall-Debulking-OP wenig Daten hat. Ich habe auch mitgenommen, dass es keine wirkliche Trennschärfe zwischen den unterschiedlichen Gruppen gibt. Eine saubere Trennschärfe, weil man – auch wenn das hier zugeordnet wurde – in der Praxis nicht wirklich unterscheiden kann. Hier steht kein Nachweis da auf Tumorreste, aber ist da wirklich kein Tumor da oder nicht? Das wären sozusagen keine wirklich sauber zu trennenden Subgruppen, insofern für die Praxis nur begrenzt tauglich. Ich habe das jetzt ein bisschen zusammengefasst, bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann hat die Hand gehoben. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ob der Weg ist, was Herr Grabowski, glaube ich, sehr deutlich gesagt hat, ob der Tumor noch da ist, ist prognostisch von Relevanz, bisher aber nicht prädiktiv für das, was wir danach tun.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Groß noch dazu.

Frau Groß: Ja, danke. – Ich habe konkret eine Nachfrage zu der Gruppe NED/CR nach Chemo; die geht an den pU. Soweit ich das der Stellungnahme entnommen habe, befinden sich in dieser Gruppe überwiegend Patientinnen mit einer primären Debulking-Operation. Aber die Gruppe ist doch von ihrem Zuschnitt so, dass sich dort auch Patientinnen wiederfinden würden, die eine Intervall-OP hatten und nach dem zweiten Teil der Chemo dann auch tumorfrei wären. Nur für mein Verständnis dieser Subgruppe, ob ich das richtig verstanden habe.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Wer macht das für den pU? – Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Es ist so, dass sich diese Gruppe zusammensetzt, wie Sie sagen, aus 85 Prozent Patientinnen, die eine Primär-Debulking-Operation hatten, 13 Prozent in dieser Subgruppe hatten eine Intervalloperation, und die restlichen 2 Prozent hatten keine Operation. Alle hatten am Ende der Chemotherapiephase ein komplettes Ansprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Mühlenhoff. – Frau Groß, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir hätten eine Frage zu der Effektmodifikation, Ergebnis nach Erstlinientherapie. Das spiegelt sich als Effektmodifikation in dem QLQ-OV28 wider. Dann gibt es für den EORTC QLQ-C30 auch eine Effektmodifikation für das Alter, also wieder unter und über 65. Vielleicht noch mal an die Experten: Gibt es dafür noch eine Rationale? Das wäre unsere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. – Wer möchte? – Herr Professor Tesch.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich glaube, dass das biologische Alter wesentlich relevanter ist als das numerische Alter. Das kann man nicht verallgemeinern und an einen Cut von 65 Jahren setzen. Das ist nicht mehr ganz zeitgemäß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch. – Frau Teupen, okay?

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte die Fachgesellschaften zu dem fragen, was von Frau Büchner am Anfang sehr ausführlich geschildert wurde, nämlich die Frage: Sind wir hier in der Erhaltungstherapie nach einer Firstlinetherapie beim fortgeschrittenen Ovarialkarzinom in einer kurativen Therapiesituation?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist die Frage aller Fragen. – Herr Tesch, fangen Sie einmal an.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich denke, wir haben beeindruckende Daten mit 56 Monaten progressionsfreies Überleben gesehen. Solche Daten gab es in der Vergangenheit nicht. Wir können natürlich nicht sagen, was in den nächsten fünf Jahren passiert; denn die Kurve ist flach, das Plateau ist erreicht und es scheint weiterzuführen. Das heißt, da hat man schon ein gutes Gefühl, dass man diesen Patientinnen, zumindest mal eine chronische Erkrankung anbieten und sagen kann: Wenn da kein Rezidiv aufgetreten ist, wird es vermutlich in den nächsten Jahren auch prognostisch relativ günstig sein. Deshalb für mich: Gut, Kuration weiß man erst nach 10, 20 Jahren, aber man hat anhand dieser Datenlage mittlerweile sehr gute Evidenz dafür, dass sehr viele Patientinnen davon profitieren und eine große Gruppe vermutlich davon geheilt werden wird. Wir werden es sehen, aber das ist die Erfahrung aus der Onkologie bei solchen Phase-III-Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tesch. – Herr Grabowski, genauso, oder Herr Wörmann? – Was das Leben am Ende in 15 Jahren bringt, wissen wir nicht. Vielleicht kam bis dahin auch die Straßenbahn, dann stellt sich die Frage nach palliativ und Kuration sowieso nicht. Aber im Moment geht es – so habe ich Herrn Tesch verstanden – bezogen auf dieses Krankheitsbild schon in eine Richtung, wo man ein gutes Gefühl hat. – Herr Grabowski.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ich kann mich nur anschließen. Ich glaube, wir sind auf dem Weg dahin. Wenn wir tatsächlich eine Kuration erreichen sollen, dann ist das wirklich die Gruppe, die im Rahmen dieser Studie mit der Kombinationstherapie behandelt worden ist. Wir haben BRCA-Positive und HRD-Positive, da haben wir vielleicht die prädiktiven Faktoren, die uns vielleicht mehr sagen können werden, welche Patientinnen das sein werden, aber wenn, dann sind das diese Patientinnen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht sind wir noch ein klein wenig zögerlich. Wenn man sich die Überlebenskurven anschaut, dann sind die in der Gruppe derjenigen besser, die das Olaparib im Bevacizumabarm bekommen haben, aber die Überlebenskurven sind im Kontrollarm nicht wirklich schlecht. Das heißt, insgesamt steht qualitativ hochwertige Chirurgie heute am Anfang und nach konsequent durchgeführter Chemotherapie offensichtlich ein hoher prognostischer Faktor mit einer guten Prognose. Ob wir dann wie bei chronischen Leukämien eine chronische Krankheit mit vielleicht nor-

maler Lebenserwartung noch viel chronischer machen, oder wenn wieder etwas kommt, wenn wir die Therapie absetzen, ich glaube, da sind wir etwas leise. Wenn ich gerade die Kurven von PAOLA-1 und PFS anschau, dann sind das nach 48 Monaten sieben Frauen, auf die wir uns im Moment berufen können. Ich glaube, etwas leise zu sein, schadet dem Kliniker im Moment nicht, auch wenn wir alle schrecklich gerne optimistisch sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann, wobei wir Ihr Lob an die Chirurgen im Protokoll fett drucken werden; darüber freuen sich die Chirurgen immer.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das haben sie sich verdient.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, okay. – Frau Müller noch mal.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. Ich habe es verstanden, das ist eine sehr differenzierte Situation und wenn es in Richtung einer Kuration geht, dann im Zusammenhang mit dieser Therapie hier, wenn ich das richtig verstehe. Ich habe es mitgenommen; wir sind auf dem Weg dahin.

Ich habe noch eine kurze Nachfrage zum Endpunkt PFS, der hier als radiografisches PFS, zumindest PFS1 erfasst wurde. Darauf haben Sie von den Fachgesellschaften auch abgehoben, dass das in dieser Situation relevant ist, unabhängig davon, ob das nun definitiv eine kurative Situation ist oder nicht. Ist das ein adäquates Vorgehen beim Ovarialkarzinom? Ist das die übliche Methode, einen Progress zu erfassen, und wird beim Ovarialkarzinom in der Praxis aktiv bildgebend nach dem Progress geschaut, oder wird das in der Regel nicht gemacht und gewartet, bis er klinisch wird. Wie gesagt, das betrifft PFS1, PFS2, da ist das Klinische mit drin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Tesch.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): In der Nachsorge gibt es ein Verfahren, das schon sehr aktiv ist; denn diese Patientinnen sind im Risiko, und es wird auch aktiv nachgeschaut. Sonografisch ist das relativ einfach und wird immer durchgeführt, CT bei Bedarf, wenn beispielsweise Ascites oder eine klinische Verschlechterung vorhanden ist. Aber ich glaube, diese Patientinnen brauchen eine engmaschige Kontrolle, und deshalb wird man ein Rezidiv in der Regel relativ früh erkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzungen? Keine? – Ja, bitte, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): In der klinischen Versorgung – das dürfen wir vielleicht sagen – werden auch Tumormarker eingesetzt, aber es gibt eine große randomisierte Studie, die gezeigt hat, dass die regelmäßig Bestimmung des Tumormarkers die Prognose nicht verbessert hat. Trotzdem wird es eingesetzt, weil es einen Marker gibt, der durchaus ergänzend ist. Ich glaube, klinisch würden wahrscheinlich die meisten sagen: Die Patientin hat immer recht. Relativ viele merken das, wenn es wieder losgeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das habe ich schon ein paarmal gehört, dass die Behandler sagen: Wenn der Patient so ein blödes Gefühl hat, dann ist manchmal etwas dran. Ich habe das immer weggewischt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Fatigue, Leistungsknick, Herr Grabowski weiß es noch besser. Aber sehr viele spüren das, dass es nach zwei Jahren auf einmal etwas schlechter ist, und dann haben sie leider oft recht. – Herr Grabowski, Sie dürfen widersprechen.

Herr Prof. Dr. Grabowski (NOGGO): Ich will nicht widersprechen. Auf die Patientinnen soll man hören, das ist der Teil der Nachsorge, wo wir mit der Patientin sprechen, wie es ihr geht und wenn sie etwas merkt, soll man das schon eher richtig wahrnehmen und in der Diagnostik berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Im Prinzip ja. Ich habe jetzt mitgenommen: In der Praxis wird es oft getriggert durch die klinische Symptomatik und sozusagen nicht primär rein radiografisch erfasst, aber es wird auch in der Praxis gemacht.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Bildgebung ist schon Standard.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, klar. – So hatte ich Herrn Tesch auch verstanden, dass er sagt, die werden engmaschig begleitet und du machst immer eine Sonografie und dann CT, sofern da andere Dinge dazukommen. Also, das war relativ klar. Die werden trotz des eben formulierten kurativen Ansatzes nicht unter Absingen von Liedern als geheilt entlassen, sondern als Hochrisikopatientinnen danach engmaschig betreut. Okay. – Frau Müller, okay?

Frau Dr. Müller: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Ich habe eine Frage zu den Tests. Werden alle Patientinnen im Anwendungsgebiet dem Test auf HRD-Status zugeführt? Die zweite Frage bezieht sich auf den Stellenwert der Kombinations-therapie mit Bevacizumab. Richtet sich das allein nach den Gegenanzeigen, oder nach welchen Kriterien werden die Patientinnen hier ausgewählt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Wer möchte dazu? – Herr Professor Tesch.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Ich darf vielleicht eins, zwei Sätze dazu sagen. Die HRD-Testung ist etwas Besonderes, weil wir nicht einen Biomarker an sich, ein Protein, eine DNA und so etwas haben, sondern es gibt hier einen Score, den man verwenden muss, und es gibt validierte Tests. Ich glaube, hier ist ein Kollege der Firma Myriad dabei. Der Test ist in den USA schon zugelassen. Mit der Therapie ist der Myriad-Test dort zugelassen. In Deutschland ist das nicht so scharf, sondern es gibt auch andere Tests von verschiedenen Firmen, die eingesetzt werden können. Die Universitäten sind im Moment dabei, neue zertifizierte Tests in Ringversuchen zu etablieren. Also, das ist derzeit noch im Fluss. Aber, wie gesagt, man kann auf zertifizierte Tests zurückgreifen und die für die HRD-Testung einsetzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Frage, ob das Standard ist, ist damit nicht beantwortet. Sie sagten, man kann, Herr Tesch. Es ist ein Instrument, um das regelhaft zu machen.

Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO): Richtig. Bisher wird der Test vielleicht nicht 100 Prozent der Patientinnen angeboten, aber die Kurve geht steil nach oben, und es ist eigentlich in den Leitlinien empfohlen. Es ist in den S3-Leitlinien empfohlen, dass diese Tests bei allen Patientinnen eingesetzt werden sollen.

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

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Zu dem ersten Teil wollte ich nur sagen, wir gehen so ähnlich vor wie bei der BRCA-Testung; erst einmal muss sich der Test etablieren. Auf jeden Fall wollen wir, wenn wir mit den Patientinnen über die Prognose sprechen, alle Faktoren berücksichtigen. Von daher: Die HRD-Testung wird bestimmt irgendwann zum Standard werden, vielleicht auch in der Rezidivsituation. Von daher sind wir auf dem Weg. Das ist der wichtige Punkt.

Ein zweiter Punkt ist, dass wir den Allgemeinzustand der Patientinnen berücksichtigen, die Nebendiagnosen, beim Treffen der Entscheidung. Nichtsdestotrotz ist bei vorhandenen Faktoren der Wunsch, den Patientinnen das Maximale anzubieten, um die Prognose zu verbessern und eventuell auch Kuration. Den Weg verfolgt man momentan, wenn man die Strategie der Therapie des Ovarialkarzinoms betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Grabowski. – Frau Groß, Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja. Vielleicht noch eine Nachfrage zu dem, was Herr Grabowski gesagt hat. Das heißt, wenn es geht, würden Sie die Kombinationstherapie durchführen, sofern keine Gegenanzeigen vorliegen, um die möglichst vollständige oder maximale Therapie zu machen. Habe ich das so richtig verstanden?

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Richtig, anhand der Daten, die wir aus der Studie haben, die Patientinnen, die dort behandelt worden sind und wenn keine Kontraindikationen vorliegen – wir haben die HRD-Positivität bzw. die BRCA-Positivität –, würde man tatsächlich den Patientinnen diese Kombination ermöglichen wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Sie sehen so sorgenvoll aus.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es tut mir leid, aber es ist im Moment etwas komplex, auch wegen der verschiedenen Zulassungen. Also, die Daten kurz zusammengefasst: Wenn wir keine Testung haben, ganz grundsätzlich, wird Bevacizumab schon in der Primärtherapie eingesetzt, auch wenn nicht getestet wurde, weil Bevacizumab in der Ersttherapie als Begleitung zur Induktionstherapie zugelassen ist. Dann ist Bevacizumab für die Erhaltungstherapie zugelassen und führt zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens, aber nicht der Gesamtüberlebenszeit. Wenn es nach den Analysen möglich ist, dass ein Defekt der homologen Rekombination nachgewiesen wurde, dann können Sie es jetzt mit Olaparib kombinieren, weil dafür die Zulassung da ist.

Wenn der Test nicht durchgeführt worden ist oder auch nicht nachgewiesen wurde, dann haben Sie in der Situation Niraparib. Niraparib ist zugelassen, unabhängig vom Nachweis der Rekombinationsdefizienz oder unabhängig überhaupt von der Durchführung des Testes. Das heißt, wir haben schon eine etwas komplexe Situation. Wir haben Niraparib allerdings nicht in Kombination mit Bevacizumab zugelassen. Das heißt, es sind zwei Dinge, die vorher wichtig sind. Erstens. Ist die Frau vorbehandelt? Wenn die Patientin mit Bevacizumab vorbehandelt wurde und Sie haben den Defekt, dann können Sie Olaparib damit kombinieren; dafür sind die beeindruckenden Daten da. Wenn vorher kein Bevacizumab eingesetzt wurde, dann haben wir Niraparib als Nächstes oder Olaparib alleine als Möglichkeit. Wenn der Defekt nachgewiesen wurde, dann haben wir nur Olaparib, jetzt wenn Bevacizumab eingesetzt wurde vorher in Kombination, weil so die Zulassung war. Das wirkt ein bisschen komplex, aber da wir gerade heute Abend Deadline für eine Stellungnahme genau dazu gegenüber dem G-BA haben, habe ich das einfach von dem abgelesen, was Sie heute Abend zugeschickt bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist doch toll. Dann wissen wir schon, was heute Abend kommt. Ein Teil der Tagesspannung ist schon genommen, Herr Wörmann. – Okay, Frau Groß? – Ja, wunderbar. Danke schön. – Dann Frau Müller noch mal.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe jetzt eine ganz andere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Es wurde speziell von den Fachgesellschaften auf die doch noch unreifen OS-Daten hingewiesen. In einer Subgruppe zeigt sich dieser sehr große Vorteil, aber in der Gesamtgruppe ist es bisher noch nicht signifikant. Wann erwarten Sie die finale Analyse zum Gesamtüberleben? Wir sind bei 60 Prozent der Events geplant, glaube ich. Wenn Sie da ungefähre Daten angeben können, spätestens jedoch nach drei Jahren post finaler PFS-Analyse, das wäre dann Anfang 2022. Besteht die Möglichkeit, dass Sie diese 60 Prozent Todesfall-Events früher erreichen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Hoffentlich nicht.

Frau Dr. Müller: Ja, gut. Deshalb war ich jetzt so vorsichtig, das zu sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte gerade sagen, Herr Wörmann, jetzt müssen wir doch noch die Straßenbahn rausholen und einen Spaziergang machen. – Okay. Wer kann dazu etwas sagen? Ist absehbar, dass man die 60 Prozent reißt, oder müssen wir die drei Jahre abwarten? – Herr Dr. Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Wir hoffen natürlich nicht, dass die 60 Prozent vorher erreicht sind. Wir gehen gegenwärtig davon aus, dass es zu dem anderen Kriterium für die finale Datenanalyse kommt, und das sind eben drei Jahre nach finaler PFS-Analyse. Das wäre im März nächsten Jahres, wobei das dann der Data-Cut-off ist. Bis die Daten vorliegen, wird es noch etwas länger dauern. Aber wir rechnen bei der gegenwärtigen Datenreife und der Zeit, die bis dahin noch bleibt, eher damit, dass das der Fall sein wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Müller, klare Antwort.

Frau Dr. Müller: Genau. Herzlichen Dank. Es wäre natürlich schöner, man hätte die 60 Prozent erreicht. Ich meine jetzt bezüglich der Verwertbarkeit der Daten. Aber es war zu erwarten, so, wie es bisher aussieht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gut. Wir gönnen aber jeder Frau, die dazu beiträgt, dass die 60 Prozent nicht erreicht werden, dass sie noch lebt. Okay. – Dann weitere Fragen? – Sehe ich keine. Frau Büchner, Sie dürfen zusammenfassen, was aus Ihrer Sicht in der letzten Stunde wesentlich war.

Frau Dr. Büchner (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich kann eigentlich nicht viel ergänzen. Wir sehen in der Tat hier das kurative Setting, basierend auf diesen 60 Monatsdaten der SOLO1, und ich glaube, dass die Ergebnisse aus der PAOLA-Studie diesen Vorteil sehr deutlich unterstreichen, der nicht alleine durch die Erhaltungstherapie erreicht wird, aber durch den Dreiklang der OP, der Chemotherapie und dann der Erhaltungstherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, herzlichen Dank an unsere klinischen Experten und an alle anderen, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden in unsere Bewertung einzubeziehen haben, was hier diskutiert worden ist. Ich bedanke mich, dass Sie da waren. Für diejenigen, die bei der nächsten Anhörung nicht mehr dabei sind: Schönen Tag noch und ein gutes Tagwerk. Den Rest sehen wir in zwei Minuten und 40 Sekunden zur Anhö-

zung Nivolumab/Ipilimumab, NSCLC, wieder. Ich glaube, Herr Wörmann, Sie sind da auch noch dabei. Ich habe noch nicht geschaut. Der Rest ist, glaube ich, weg. Also, danke schön, Herr Tesch, danke schön, an die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologie, das ist immer was Tolles, Herr Grabowski, diese Gesellschaft. Bis zum nächsten Mal; Sie sind auch ein ständiger Gast hier bei uns. Die Anhörung ist beendet. Danke.

Schluss der Anhörung: 12:00 Uhr