

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Niraparib (D-643)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Juni 2021
von 14:00 Uhr bis 14:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Hennig

Herr Dr. Konieczny

Frau Dr. Wacker

Herr Dr. Welte

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Grabowski

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Obwohl noch zwei, drei Leute fehlen, können wir, glaube ich, schon mal mit den Formalien beginnen. Ich begrüße Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Teilweise begleiten Sie uns schon den ganzen Vormittag. Wir sind jetzt im Nutzenbewertungsverfahren, Neubewertung nach Fristablauf für Niraparib im Anwendungsgebiet Ovarialkarzinom, Eileiterkarzinom oder primäres Peritonealkarzinom. Basis ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. April des laufenden Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Stellung genommen hat, zum anderen die DGHO und die NOGGO, die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst der Pflicht folgend die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer begrüße ich Herrn Dr. Welte, Herrn Dr. Konieczny, Herrn Dr. Hennig und Frau Dr. Wacker. Frau Professor Lüftner hat sich eben schon gefreut, weil sie im Urlaub in der Mittagspause auf der Terrasse war. – Frau Lüftner, seien Sie herzlich willkommen. – Herr Professor Wörmann ist auch da, jawohl. Dann müsste noch Herr Dr. Grabowski von der NOGGO da sein. – Er fehlt noch; da machen wir ein Fragezeichen. – Herr Dr. Rasch vom vfa ist auch noch da. Dann müssten alle aufgerufen sein, die zugeschaltet sind. – Ist noch jemand da, der nicht gefragt wurde? – Das ist nicht der Fall. – Herr Grabowski ist da; dann können wir das auch abhaken. – Herzlich willkommen, Herr Dr. Grabowski.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht einführend zur Dossierbewertung Stellung zu nehmen. Dann würden wir wie üblich in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. – Wer macht das? – Herr Dr. Welte, ich nehme an, Sie. – Bitte schön, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Auch von meiner Seite herzlichen Dank für die Möglichkeit zur Stellungnahme. Zunächst möchte ich kurz das GSK-Team vorstellen. Margarete Wacker vertritt zusammen mit mir den Bereich Market Access, Michael Hennig die Biostatistik und Andreas Konieczny die Medizin.

Heute sprechen wir über den Einsatz von Niraparib in der Zweitlinienerhaltungstherapie des Ovarial-, Eileiter- und Peritonealkarzinoms. Das genaue Anwendungsgebiet lautet:

Niraparib wird angewendet als Monotherapie zur Erhaltungstherapie bei erwachsenen Patientinnen mit Rezidiv eines Platin-sensiblen, high-grade seriösen epithelialen Karzinoms der Ovarien, der Tuben oder mit primärem Peritonealkarzinom, die sich nach einer Platin-basierten Chemotherapie in Remission (komplett oder partiell) befinden.

Im Folgenden werden wir den Begriff „Ovarialkarzinom“ zusammenfassend für das Ovarial-, das Eileiter und das Peritonealkarzinom verwenden.

Seit der letzten Niraparib-Anhörung in dieser Indikation vor etwas mehr als einem Jahr hat sich unser Evidenzkörper deutlich vergrößert und verbessert. Neben den reifen Daten der pivotalen NOVA-Studie haben wir zusätzlich die Evidenz von zwei weiteren großen Phase-III-Zulassungsstudien: Erstens die chinesische NORA-Studie. Sie untersucht den Einsatz von Niraparib in der Zweitlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms. – Zweitens die internationale PRIMA-Studie. Aufgrund von PRIMA besitzt Niraparib als einziger PARP-Inhibitor eine mutationsunabhängige Zulassung in der Erstlinienerhaltungstherapie des Ovarialkarzinoms.

Herr Vorsitzender, wäre es in Ordnung, wenn Herr Konieczny nun weitere Informationen zu den Themen Gesamtüberleben und Sicherheitsprofil darstellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Welte, er möge dies tun.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Danke.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Einer der Hauptgründe für die heutige Anhörung war die Frage nach dem Gesamtüberleben. Diese Datenerhebung hat ein bisschen länger gedauert, aber das ist gut für die Patientinnen, weil im Median bis zu 43 Monate Gesamtüberleben beobachtet wurden, fast vier Jahre. Im Vergleich zur zVT Olaparib sehen wir keinen signifikanten Unterschied. Die Hazard Ratio von 1,0 zeigt dies eindrücklich und wurde auch vom IQWiG ebenso berechnet und bestätigt.

Zum zweiten wichtigen Aspekt, dem Sicherheitsprofil, gibt es mehrere neue Studiendaten. Sämtliche Daten, die wir haben, bestätigen heute nicht nur das sehr gute Sicherheitsprofil von Niraparib, sondern zeigen auch eine deutliche Verbesserung. Lassen Sie mich das kurz erklären, weil hier meines Erachtens mehrere Punkte ganz relevant sind.

Unsere Zulassungsstudie im Rezidiv, die NOVA-Studie, die hier Grundlage ist, wurde mit einer festen Startdosis von 300 mg durchgeführt. Wir haben gelernt, dass dies für viele Patientinnen zu viel ist, und selbst bei der ersten EMA-Zulassung wurde schon die Möglichkeit einer flexiblen Startdosis nach Körpergewicht gegeben. Heute wird die Mehrzahl aller Patientinnen in Deutschland, aber auch in anderen Ländern mit 200 mg nach Körpergewicht adjustiert gestartet, und es werden auch wesentlich weniger unerwünschte Ereignisse beobachtet, als dies in der NOVA-Zulassungsstudie der Fall war.

Zusätzlich haben wir auch zwei große Phase-III-Studien, die PRIMA-Erstlinienzulassungsstudie und die eben schon erwähnte NORA-Studie, eine große Phase-III-Studie, die die Zulassung in China ermöglicht hat. Diese beiden Studien haben prospektiv die flexible Startdosis von 200 mg getestet. Hier ist das deutlich bessere Sicherheitsprofil also mehrfach klar bestätigt worden, und dies spiegelt auch die Therapiesituation in Deutschland wider.

Ebenfalls ein wichtiger Aspekt ist, dass fast alle unerwünschten Ereignisse direkt mit der Dosis in Verbindung zu bringen sind. Das ist wichtig; denn die Dosis wird angepasst. Daher muss man berücksichtigen, dass die tabellarische Aufstellung mit Inzidenzwerten der unerwünschten Ereignisse dies kumulativ aus der gesamten Studiendauer zusammenfasst. Was diese Tabellen in der Regel nicht zeigen, ist, dass die UEs in fast allen Fällen in den ersten Wochen auftreten. Danach geht die Inzidenz nicht ganz auf Placeboniveau, aber doch sehr stark in diese Richtung herunter. Das ist bei einer Erhaltungstherapie über mehrere Monate oder sogar Jahre ganz erheblich.

Als letzten Punkt möchte ich noch aufzeigen, dass aus ärztlicher Sicht natürlich idealerweise gar keine UEs auftreten – das ist klar –; aber in der Onkologie klappt das halt selten. Wenn ich schon UEs in Kauf nehmen muss, dann möchte ich doch das Präparat gut steuern können, sprich: die Dosis individuell einstellen können. Ich möchte, dass die Patientin in dem Fall nichts bemerkt und keine Einschränkung der Lebensqualität in Kauf nehmen muss, und genau das haben wir mit Niraparib. Wir sprechen bei den UEs überwiegend über Laborwertveränderungen, die die Patientin nicht bemerkt und die mit Blutbildkontrollen in den ersten Wochen vom Arzt gemonitort werden. Das wird uns auch von erfahrenen Ärzten genauso als Feedback gegeben.

Daher sage ich zusammenfassend: Die Datengrundlage gegenüber der letzten Nutzenbewertung vom letzten Jahr hat sich signifikant verbessert. Das Gesamtüberleben unter Niraparib ist vergleichbar zu Olaparib, und die inzwischen übliche individuelle Startdosis verbessert das Sicherheitsprofil von Niraparib sehr wesentlich. Diese neuen Erkenntnisse unterstützen die Entscheidung des G-BA vom 2. April letzten Jahres, dass für Niraparib im Vergleich zu Olaparib im betrachteten Anwendungsgebiet weder

ein Zusatznutzen noch ein Zusatzschaden gegenüber der zVT Olaparib abgeleitet werden kann. – Damit danke ich für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Welte, Herr Dr. Konieczny. – Meine erste Frage geht an die Kliniker: Herr Konieczny, Sie sprachen ja gerade vom Feedback erfahrener Ärzte. Wir alle haben gelesen, dass das IQWiG auf der Basis des eingereichten Dossiers einen Anhaltspunkt für einen höheren Schaden sowohl gegenüber Placebo – okay –, aber auch gegenüber Olaparib sieht. Das ist, glaube ich, die spannende Frage, über die wir jetzt hier diskutieren müssen; deshalb meine Frage an die Kliniker.

Wir sehen in dem vorgelegten adjustierten Vergleich bei den schweren unerwünschten Ereignissen Nachteile für die Behandlung mit Niraparib im Vergleich zu der mit Olaparib. Da würde mich sehr interessieren, wie Sie das einschätzen: Wie stellen sich die Nebenwirkungen von Niraparib gegenüber Olaparib aus Ihrer klinischen Erfahrung, aus Ihrer Sicht auf die Patientinnen dar? – Frau Professor Lüftner, Sie hatten sich dazu gemeldet. – Bitte schön, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich muss sagen, dass es mir jetzt gerade eine Freude war, Herrn Konieczny zu hören – es ist selten so, dass ich das über einen pharmazeutischen Hersteller sagen würde –, weil es meinen klinischen Alltag eins zu eins abbildet. Ich bin sehr froh, dass in einer biologischen Therapieform nicht alle Körpergewichte über einen Kamm geschert werden und dass man hier jetzt anhand der Fachinformation eine gute Führung hat. Das hat ein Alleinstellungsmerkmal, und es ist jetzt sogar ein Problem, meinen jungen Kollegen mal beizubringen, dass sie sich hier darauf verlassen können und nicht in einer „One-fits-all“-Haltung mit einer über alle Körpergewichte und jede Thrombozytenzahl adaptierten Einstiegsdosis anfangen müssen. Das ist ein großer Nutzen.

Ich habe heute schon mal gesagt: Wir nehmen gerade parallel virtuell am amerikanischen Krebskongress teil. Da befassen sich ganze Diskussionen mit Maximum tolerated Doses und Patientenwunsch. Da kommt man dem jetzt so entgegen; dann wird indirekt aus einem reinen Laborwert ein Schaden oder ein fehlender Nutzen abgeleitet. Das finde ich absolut eigenartig, wenn man hier jetzt schon mal eine gute Führung hat, zumal man bei Thrombopenien die Thrombozyten zählen kann, während man Nebenwirkungen von anderen Substanzen, die wie Fatigue oder auch Übelkeit hochsubjektiv sind, nicht zählen kann. Dass daraus ein Schaden abzuleiten sei, will mir nicht in den Kopf.

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

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ich möchte mich den Worten von Frau Professor Lüftner anschließen. Zum einen kann man im klinischen Alltag nicht sagen, dass sich zwischen dem einen und dem anderen PARP-Inhibitor wirklich einen Unterschied im Nebenwirkungsprofil bemerkbar macht. Zum anderen ist das Handling, das Management von Niraparib in der Fachinformation sehr gut beschrieben worden; das ist wirklich sehr hilfreich. Aber unabhängig von den Dosen, ob das 300 oder 200 mg sind, kann man tatsächlich jegliche Nebenwirkungen mit einfachen Mitteln sehr, sehr schnell beheben, sodass die Patientinnen langfristig diese Therapie mit großer Sicherheit bekommen können. Es handelt sich eben um einen Klasseneffekt, sodass wir mit ähnlichen Mitteln bei allen vorhandenen PARP-Inhibitoren Nebenwirkungen sehr schnell beheben können.

In der Zusammenfassung: Bei Niraparib gibt es nichts, was heraussticht. Das Management und das Beheben der Nebenwirkungen sind sehr einfach; sie sind schnell behebbar, sodass von daher meiner Meinung nach auf gar keinen Fall ein höherer Schaden anzunehmen ist.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe dem nicht viel hinzuzufügen. Ich glaube, das Wichtige ist das, was gerade gesagt worden ist: Das ist ein Klasseneffekt, den die PARP-Inhibitoren offensichtlich haben, mit dem wir umgehen müssen.

Vielleicht haben Sie es schon gehört: Es gibt jetzt möglicherweise schon eine Zulassungserweiterung von PARP-Inhibitoren in Richtung der adjuvanten Therapie. Das heißt, da gibt es eine kritische Lernkurve. Wir haben bewusst die chinesische Studie ziemlich ausführlich in unserer Stellungnahme aufgeführt, weil da die Rate schwerer Nebenwirkungen nicht mehr 74 Prozent, sondern 50 Prozent betrug. Sie hatten eine andere Einstiegsdosis, sodass das, was gerade eben vom pharmazeutischen Unternehmer beschrieben wurde, glaube ich, nicht einfach nur unsere subjektive Erfahrung ist, sondern auch in einer großen Studie nochmals bestätigt wurde: Wenn man mit diesem Dosismanagement anfängt, dann ist die Rate schwerer Nebenwirkungen deutlich reduziert. Das ist das, was Frau Lüftner und Herr Grabowski gerade auch beschrieben haben, was aber auch in einer guten klinischen Studie Phase III noch einmal publiziert wurde. Die Nebenwirkungen sind ernst zu nehmen – vor allem hämatologische Patienten müssen überwacht werden –, aber die Rate von Therapieabbrüchen ist nicht erhöht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Dann bitte ich um Wortmeldungen. – Niemand? – Herr Dr. Bartmann, bitte. – Herr Bartmann, Sie müssen Ihr Mikrofon anstellen.

Herr Dr. Bartmann: Noch eine Frage zu diesem Thema, weil in der Fachinformation ja definitiv angegeben ist, dass nicht die initiale Startdosierung auf 200 mg herabgesetzt werden soll, sondern das ist ja definitiv 300 mg, und in der Folge gibt es dann nebenwirkungsabhängig die Möglichkeit, die Dosis um 100 mg zu reduzieren. Kann davon ausgegangen werden, dass diese Fachinformation dann auch entsprechend angepasst wird, oder wie würden Sie das einschätzen? – Die Frage geht sowohl an den Hersteller als auch an die klinischen Experten.

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

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Es ist richtig, dass in der Fachinformation am Anfang der Dosierung 300 mg stehen. Allerdings findet sich im gleichen Absatz auch im Fließtext der Hinweis, dass bei einem Körpergewicht < 58 kg auch eine geringere Startdosis in Erwägung gezogen werden kann, dass also diese individuelle Startdosis schon vom Zeitpunkt der Erstzulassung an – das ist nicht neu drin, das ist von Anfang an drin – ebenso berücksichtigt werden kann. Das gilt für die Zweitlinientherapie, die hier heute Gegenstand ist. Das stellt sich mittlerweile auch in der Erstlinienzulassung anders dar, wo ebenfalls explizit noch erwähnt ist, dass hier die flexible Startdosis gewählt werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Konieczny. – Wenn Sie noch mal antworten, dann kriechen Sie bitte ein bisschen in das Mikrofon hinein oder so, weil ich Beschwerden bekomme, dass man Sie nur sehr schlecht hört. Ich habe spitze Ohren, ich habe also alles verstanden; aber es ist ein bisschen schwierig gewesen. – Dann Frau Groß, GKV-Spitzenverband, bitte.

Frau Groß: Vielen Dank. – Ich habe dazu auch eine Frage, die an den Punkt geht, und zwar geht es um die Vergleichbarkeit der beiden Studien NOVA und NORA. Sie hatten ja gesagt, dass Sie die beiden Studien im Sinne der metaanalytischen Betrachtung für ausreichend vergleichbar halten. Besteht da nicht ein Widerspruch, weil bei der Anfangsdosis doch ein Unterschied da ist? Sehen Sie also nicht einen Widerspruch zwischen der Vergleichbarkeit und der unterschiedlichen Startdosis?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann fangen wir mit dem pU an. Anschließend würde ich auch die Kliniker nochmals zu Wort kommen lassen, weil sie bezüglich der Einstiegsdosis auch noch gefragt waren; das hatte ich übersehen. Aber ich glaube, die Antwort von Herrn Konieczny war erschöpfend, weil er sagt: Es steht heute schon im EPAR drin, dass bei ≤ 58 kg auch mit einer niedrigeren Dosis begonnen werden kann. – Jetzt habe ich Frau Wacker. – Bitte schön, Frau Dr. Wacker.

Frau Dr. Wacker (GlaxoSmithKline): Vielen Dank für die Frage. – Wir sehen bei der NORA-Studie, dass sie vom Design her sehr vergleichbar zur NOVA-Studie angelegt ist, eben mit dem von Ihnen angesprochenen Unterschied, dass die Startdosierung fast von Beginn an bereits patientenindividuell verabreicht worden ist. Insofern sind aus unserer Sicht die Studien sehr vergleichbar. Die Ergebnisse in der NORA-Studie spiegeln die in Deutschland bekannte Versorgungsrealität aus unserer Sicht wider. Somit sollte die Studie auch für die Nutzenbewertung herangezogen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wie sehen die Kliniker das? – Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Da würde ich nur zustimmen, denn vom Grundsatz her ist es so: Entweder fange ich vielleicht niedriger an, oder ich bin höher angefangen und sehe dann die Nebenwirkungen; sie kommen ja, wie gerade geschildert, sehr, sehr schnell. Das heißt, die Zeit, während der, bedingt durch eine unterschiedliche Anfangsdosierung, ein Unterschied in der Dosierung besteht, ist notgedrungen sehr kurz. Ich würde mal einfach aus der hohlen Hand sagen: Das sind zwei Wochen, allenfalls. Das dürfte keinen Einfluss auf irgendeinen Endpunkt wie irgendeine Zeit bis zur Progression oder eine Remission oder sogar eine Quality of Life haben, da es sich im Wesentlichen um Laborparameter handelt. Es ist hier ein Unterschied im Design, aber faktisch kommt am Ende bei einer vernünftigen ärztlichen Führung dabei das Gleiche heraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lüftner. – Jetzt hatte sich Herr Konieczny noch mal gemeldet – bitte näher ans Mikrofon gehen! –, dann Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Ist es jetzt besser?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Immer noch nicht wesentlich besser. – Dann müssen Sie ein bisschen lauter brüllen.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Ich brülle mittlerweile so laut, wie ich kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Da ist aber Steigerungspotenzial drin.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Da werde ich auch noch rot; das ist mir dann unangenehm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schalten Sie das Bild ab.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Okay. – Ich wollte die gleichen Inhalte, wie sie Frau Lüftner gerade schon so schön ausgeführt hat, darstellen. Von daher hat es sich erledigt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. – Dann haben wir Herrn Vervölgyi, IQWiG.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. – Ich würde auch gern noch auf das antworten, was Frau Lüftner gerade gesagt hat. Es kann durchaus Auswirkungen auf Endpunkte haben, besonders für Nebenwirkungsendpunkte, wenn die erhöhte Startdosis dazu führt, dass mehr Patienten unerwünschte Ereignisse bekommen, weil das natürlich dazu führt, dass man mehr Ereignisse hat, unabhängig davon, ob

sie früher oder später auftreten. . Wenn es bei einem später auftritt als bei einem anderen, ist es nicht so. Aber wenn tatsächlich mehr Patienten Ereignisse haben, kann das durchaus Auswirkungen auf den indirekten Vergleich haben. Das spielt hier allerdings keine Rolle, weil wir für die NORA-Studie gar keine zeitadjustierten Daten haben, sondern nur rohe Raten. Deswegen kann man das hier vernachlässigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Dr. Welte dazu.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Ich wollte nur kurz ausführen, dass aus unserer Sicht die NORA-Studie hinsichtlich der unerwünschten Ereignisse eigentlich die für den deutschen Versorgungskontext wichtigere Studie ist, so komisch das klingen mag, obwohl sie in China stattgefunden hat. Warum? Weil eben bei der NORA-Studie genau so therapiert wurde, wie es in Deutschland im Augenblick im Versorgungskontext der Fall ist. Man arbeitet hier eben mit dieser individualisierten Startdosis, während die NOVA-Studie eben ganz fest an den 300 mg festgehalten hat. Wozu hat das geführt? Bei der NOVA sehe ich eben viel mehr Thrombozytopenien, und zwar um einen Faktor von ungefähr 2,5 mehr Thrombozytopenien als das, was ich im Versorgungsalltag sehe in der NORA.

Es gibt eine Studie, die das untersucht hat: Was bedeutet die individualisierte Startdosis versus den klassischen 300 mg? Das ist die sogenannte PRIMA-Studie. Die betraf zwar die Erstlinienerhaltungstherapie, aber war ansonsten im gleichen Indikationsgebiet, also auch im Ovarialkarzinom. Dort hat man eben genau gesehen, dass die mengenbezogenen Nebenwirkungen massiv absinken, wenn man die individualisierte Startdosis nutzt, also für die meisten Frauen mit 200 mg startet. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Welte. – Herr Hennig vom pU, dann Frau Müller von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung. – Herr Hennig, bitte.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Ich wollte noch einmal kurz auf den Punkt eingehen, den Herr Vervölgyi adressiert hat, dass keine zeitadjustierten Daten von NORA vorliegen. Das ist natürlich richtig. Wir konnten nur diejenigen Daten heranziehen, die wir auch in der Publikation gefunden haben. Wenn man sich einfach die verfügbaren Zahlen anschaut, dann sieht man bei dem reinen nicht zeitadjustierten Anteil der Patienten mit schweren UEs, dass diese Rate bei der NORA bei 50 Prozent lag – 50,8 Prozent, um genau zu sein – im Vergleich zu 76,3 Prozent der NOVA, was noch einmal das unterstreicht, was auch Herr Dr. Welte gerade ausgeführt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Hennig. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich wollte auch noch einmal zur NORA-Studie nachfragen. Sie haben eben dazu ausgeführt, dass das, obwohl in China durchgeführt – wie da der Standard in der Versorgung ist, weiß ich nicht, keine Ahnung –, aufgrund der entsprechenden Dosisanpassung näher an dem jetzigen, aktuellen deutschen Versorgungskontext dran wäre. Jetzt ist meine Frage – Sie haben jetzt auf die Studie verwiesen –: Würden Sie diese Studie vor dem Hintergrund, dass wir hier eine andere und nicht die Standardoperationalisierung haben, die wir üblicherweise bei unterschiedlichen Beobachtungszeiten verwenden, dass wir hier keine Hazard Ratios für die unerwünschten Ereignisse haben, in diesem indirekten Vergleich mit einschließen wollen, und wenn ja, dann wie hinsichtlich des methodischen Herangehens? Das ist mir noch nicht so ganz klar geworden. Oder geht es mehr in die Richtung, dass Sie sagen, das ist etwas Ergänzendes, was sozusagen zeigt, wie sich die aktuell hier angewendete Dosierung bezüglich insbesondere der Laborparameter auswirkt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Hennig, bitte.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Vielen Dank für die Frage nach der Art des indirekten Vergleiches. Wie gesagt, man kann natürlich nur das heranziehen, was auch tatsächlich verfügbar ist. Das sind in diesem Fall die Raten der Patientinnen mit einem schweren unerwünschten Ereignis. Diese Raten würde man dann in den indirekten Vergleich aufnehmen, solange keine Hazard Ratios verfügbar sind. Ich betone noch mal: Weil es sich nicht um eine GSK-Studie handelte, konnten wir auch nur die Daten verwenden, die wir öffentlich zugänglich gefunden haben.

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

Frau Dr. Müller: Ja. So ganz verstanden habe ich es noch nicht, wie es dann methodisch funktionieren soll. Wie man praktisch beim indirekten Vergleich drei Studien mit Hazard Ratios und eine mit relativem Risiko einschließt, hat sich mir jetzt noch nicht so ganz erschlossen. Oder würden Sie dann einen neuen Vergleich vorlegen, der nur die relativen Risiken einbezieht? Wäre das also das Vorgehen für die Adjustierung für unterschiedliche Beobachtungszeiten? – Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hennig hat sich noch mal gemeldet.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Entschuldigen Sie, dass ich da vielleicht nicht präzise genug geantwortet habe. Aber in der Tat, Sie haben die Antwort schon vorweggenommen: Der einzig mögliche Vergleich, um wirklich Gleiches mit Gleichem zu vergleichen, wäre, jeweils die relativen Risiken aus den jeweiligen Studien heranzuziehen. – Ich hoffe, dass das Ihre Frage jetzt präziser beantwortet.

Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann ist die Frage beantwortet. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Um auf das zu antworten, was Herr Hennig gerade gesagt hat: Wenn man das allerdings machen würde, dann müsste man natürlich alle Probleme, die damit aufgrund der unterschiedlichen Beobachtungszeiten einhergehen, in Kauf nehmen, was in der Situation der sehr deutlichen Unterschiede in den Beobachtungszeiten sicherlich schwierig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist klar. – Okay, danke schön. – Das nehmen wir dann noch als Kommentar von Herrn Vervölgyi. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Müller noch mal und dann Frau Groß.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe auch noch eine Frage zur Safety. Ich beziehe mich jetzt auf den vom IQWiG ausgewerteten indirekten Vergleich eben nur der NORA-Studie und der beiden Olaparib-Studien, wobei die Studie 19 ohnehin Probleme wegen Verzerrung hatte.

Ich würde gerne Folgendes wissen: Das IQWiG hat jetzt für den indirekten Vergleich nur einen Safety-Parameter herangezogen, nämlich die schweren UEs, und hat die beiden anderen nicht herangezogen, und zwar, wenn ich das richtig verstanden habe, aufgrund der informativen Zensurierung, von Problemen wegen unterschiedlicher Beobachtungsdauer in den zugrundeliegenden Studien und unter Einbeziehung der Größe des Effektes. Also, der Effekt bei den schweren UEs, was bei Laborparametern ja auch plausibel ist, war groß, und deshalb wurde das trotz der Unsicherheiten, die das IQWiG da sieht, herangezogen. Können Sie vielleicht noch mal ein bisschen was zu SUEs und Therapieabbrüchen wegen UEs aus Ihrer Sicht sagen, vielleicht auch aus Sicht der Kliniker?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte dazu? – Niemand? – Doch, Herr Konieczny.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Ich hatte das als Frage in Richtung IQWiG aufgefasst; deswegen hatte ich mich nicht schneller gemeldet.

Zu den unerwünschten Ereignissen muss man sagen, dass bei kumulativer Betrachtung die Rate der Events für eine onkologische Studie absolut vergleichbar ist oder im Großen und Ganzen im Rahmen dessen liegt, was wir auch bei anderen onkologischen Therapien sehen, vor allen Dingen, wenn man sich die Rate der Therapieabbrüche anschaut. Ich denke, das ist ein wichtiger Indikator, den man auch immer nehmen kann: Führen die unerwünschten Ereignisse, egal ob schwer oder nicht schwer – das kann zum Beispiel auch ein nicht schweres Ereignis sein, das dauerhaft auftritt –, zu Therapieabbrüchen? Da muss man sagen, dass die Abbruchrate sehr gut vergleichbar ist mit Raten in anderen onkologischen Studien. Diese liegt um circa 14 Prozent auch wieder in der NOVA-Studie, das heißt, also auch hier mit einem Herangehen, was mit einer festen Startdosierung durchgeführt wurde, sodass man sagen muss: Insgesamt sehen wir hier ein wirklich sehr positives Nebenwirkungsprofil der Substanz, egal aus welchem Blickwinkel man es betrachtet. Ich glaube, von daher kann man dazu mehr jetzt nicht feststellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller hatte das ja auch an die Kliniker adressiert. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich muss jetzt schon, glaube ich, ein bisschen deutlicher werden. Ich glaube, es gibt keine für die onkologische Therapie akzeptable Nebenwirkungsrate. Ganz grundsätzlich würden wir uns wünschen, dass wir auch bei den neuen Therapien möglichst wenig Nebenwirkungen hätten.

Wir diskutieren ja auch, dass wir bei den gezielten Therapien durchaus Nebenwirkungsraten haben, zum Beispiel bei den Kinaseinhibitoren, bei denen die Nebenwirkungsrate bei 70, 80 Prozent schwerer Nebenwirkungen liegt, in den Kombinationen vor allem. Wir diskutieren auch bei diesen Therapien sehr intensiv, was die Langzeittoxizität angeht, zum Beispiel Themen wie Polyneuropathie und Kardiomyopathie oder führen bei einigen inzwischen auch Diskussionen über Fertilität. Insofern will ich das überhaupt nicht schönreden. Ich kann es jetzt auf der positiven Seite sehen: Als wir über die NTRK-Inhibitoren geredet haben, bei denen die Rate schwerer Nebenwirkungen unter 10 Prozent lag, haben wir das auch mit größter Freude aufgenommen. Ich will nur deutlich darauf hinweisen: Es gibt grundsätzlich keine akzeptable hohe Nebenwirkungsrate, auch nicht bei diesen Präparaten.

Bei den PARP-Inhibitoren ist der Punkt, glaube ich, speziell in dieser Indikation, dass hier selbstverständlich die Frauen die entscheidende Rolle spielen. Das heißt, die Frage ist: Was ist aushaltbar? Da kann man auf der positiven Seite für uns sehen, dass die TWiST-Analyse sehr positiv war. Das ist also die zusätzliche Analyse zur Lebensqualität, die vorgelegt wurde. Sie zeigte insgesamt ein positives Nutzenverhältnis, von den Frauen selbst bewertet. Aber natürlich gibt es eben Frauen – die Rate haben Sie genannt –, die es nicht für erträglich halten. Entweder ist es subjektiv nicht erträglich, was zum Beispiel bei Fatigue bei den PARP-Inhibitoren durchaus relevant ist, oder es sind in Covid-Zeiten Ängste dabei, wenn es zum Beispiel eine Neutropenie gibt, die nicht besonders gut beherrscht ist.

Tut mir leid für die lange Vorlesung. Aber ganz grundsätzlich müssen wir das gerade bei den PARP-Inhibitoren sehr sorgfältig beobachten. Gerade am Anfang ist ein engmaschiges Monitoring erforderlich. Wir haben trotzdem hier ein Hazard Ratio von ungefähr 0,3, phantastische Ergebnisse. Aber schönreden möchte ich die Nebenwirkungen bitte nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Jetzt noch mal dazu Herr Hennig. – Frau Müller, auch dazu, weil das Ihre Frage war, oder anderes Thema, weil Frau Groß sich auch gemeldet hatte?

Frau Dr. Müller: Es knüpft daran an, aber es betrifft nicht direkt das gleiche Thema. Dann kann Frau Groß vorher fragen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann würde ich jetzt noch mal Herrn Hennig das Wort geben; dann wäre Frau Groß dran und dann Frau Müller. – Bitte schön, Herr Hennig.

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Vielen Dank. – Ich wollte noch mal an dem vorigen Punkt von Ihnen anknüpfen, Frau Müller, weil wir doch gerade über die Möglichkeit gesprochen haben, einen indirekten Vergleich mit allen vier Studien durchzuführen. Ich wollte der Vollständigkeit halber auch noch darauf hinweisen, dass wir diesen indirekten Vergleich auch im Dossier dargestellt haben. Also, wir haben ihn schon durchgeführt, und er liefert auch, wie zu erwarten, bessere Ergebnisse als die Hazard-Ratio-Analyse, weil hier der Effekt von NORA zum Tragen kommt. Wir sehen dort ganz konkret ein relatives Risiko, das man berechnen kann, von 1,51. Nur der Vollständigkeit halber, nicht dass die Frage im Raum stehen bleibt: Wo sind denn die Analysen? – Wir haben sie durchgeführt und im Dossier dargestellt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Hennig. – Jetzt habe ich Frau Groß und dann Frau Müller. – Bitte schön, Frau Groß.

Frau Groß: Ich habe noch eine Frage an den pU. Es geht um die fehlenden Patientinnen zum Überlebensstatus. Da gab es die Limitation, dass Patientinnen, die aufgrund Progresses zur Festlegung der Folgetherapie entblindet wurden, nur dann entblindet wurden, wenn anschließend ein Studienabschluss erfolgt ist. Sie haben selbst geschrieben, dass das ein ungewöhnliches Vorgehen ist. Können Sie etwas dazu sagen, wie es dazu gekommen ist? Denn das limitiert ja jetzt die Aussagekraft des Datenschnittes ganz erheblich.

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

Herr Dr. Hennig (GlaxoSmithKline): Ich war gerade nicht so schnell mit der Tastatur, deswegen etwas Verzögerung. – Natürlich haben wir diese Limitation sehr ernst genommen und haben auch die entsprechenden Analysen für die Overall-Survival-Daten unter Berücksichtigung unterschiedlichster Szenarien vorgenommen. Das heißt, wir haben einmal so getan, als wenn wir überhaupt keine Daten hätten, wir haben auch die fehlenden Daten imputiert, wir haben mit Adjustierungsmethoden gearbeitet. Ich will damit sagen: Wir haben mit dieser Limitation der Studie bestmöglich umzugehen versucht, was die analytische Seite angeht. Wir kommen letztendlich bei all diesen Analysen immer wieder zu dem gleichen Ergebnis. Wenn man es jetzt rein gegenüber der NOVA-Analyse betrachtet, also gegen beobachtendes Abwarten, dann sehen wir einfach konsistente Ergebnisse, sodass für uns die Lehre aus reiner Datensicht war, dass es konsistent ist, ganz egal, wie man es betrachtet. Wir sehen ähnliche Effekte beim Overall Survival.

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

Frau Groß: Vielen Dank. Es ist noch mal eine weitere Erläuterung, wie Sie mit den fehlenden Daten umgegangen sind. Es ist natürlich die Frage, wie es dazu gekommen ist oder warum diese Limitation überhaupt zustande gekommen ist. Darauf haben Sie wahrscheinlich auch keine Antwort. Das ist so ein bisschen unerklärlich, weil Sie ja sagen, es ist ein unübliches Vorgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Konieczny und dann Herr Welte.

Herr Dr. Konieczny (GlaxoSmithKline): Wir haben leider während der Studiendurchführung der Phase-III-Studie die Situation gehabt, dass ein anderer PARP-Inhibitor in diesem Zeitraum, vor allen Dingen in diesem Nachbeobachtungszeitraum, zugelassen war. Die Studie ist ja global durchgeführt worden. Wir hatten auch anteilig Patientinnen in den USA in der Studie enthalten. Durch diese erste Zulassung von einem anderen PARP-Inhibitor in den USA hat sich hier ein Zeitfenster ergeben, dass es die Möglichkeit gab, einen PARP-Inhibitor regulär in der Therapie einzusetzen, und die Patientinnen haben hier eben sehr häufig die Präferenz gehabt, die Studie zu verlassen, um von dieser Therapieoption zu profitieren. Das heißt, hier hat sich leider im Ablauf – Zulassung anderer Produkte und Studiendurchführung bzw. Nachbeobachtungsphase – eine Überschneidung ergeben, die leider auch aus ethischen Gründen dann eben so adressiert werden musste, dass hier die Entblindung stattgefunden hat. Das ist nicht ideal, vollkommen richtig, aber ließ sich zu dem Zeitpunkt leider nicht anders lösen.

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

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Es ist alles gesagt, danke.

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

Frau Groß: Dann vielen Dank, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Danke schön. – Ich habe noch eine Frage an die Kliniker. Der pU, der pharmazeutische Unternehmer, hat hier, obwohl er auch einen Vergleich gegen Watch and Wait hätte vorlegen können, wozu ja auch Studien vorhanden waren, den direkten Vergleich gegen den anderen PARP-Inhibitor gewählt, was wir eigentlich sehr gut finden, weil uns das natürlich interessiert. Jetzt ist meine Frage: Wir haben ja gewisse Limitationen des indirekten Vergleiches und Probleme diskutiert, auch vor dem Hintergrund, dass eine der beiden Niraparib-Studien eben nicht vom pharmazeutischen Unternehmer selbst durchgeführt wurde. Wie sehen Sie als Kliniker diese beiden Optionen? Sind die vergleichbar? Wie sehen Sie das bezüglich der Nebenwirkungen? Gibt es Unterschiede im Profil? Gibt es gewisse Kriterien, anhand derer Sie sich vielleicht eher für das eine oder das andere entscheiden würden?

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

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Herr Grabowski sagte vorhin so ganz charmant: Große Unterschiede gibt es da nicht. – Das kann man erst mal so feststellen. Sie sind wirklich nicht sehr unterschiedlich. Die Substanzen haben tendenziell Nuancen – Einmal-, Zweimalgabe –, und sicherlich liegt es in Bezug auf das Management und das Nebenwirkungsprofil innerhalb eines Klasseneffekts. Bei Niraparib ist es mehr die Thrombopenie; nach meiner Erfahrung ist es bei Olaparib mehr das Fatigue-Syndrom. Das heißt, das muss man mit dem Patienten besprechen und da gegebenenfalls adaptieren. Zu sagen, dass hier gigantische Unterschiede bestehen, das wäre einfach gelogen; das stimmt nicht. Nichtsdestotrotz kann man, gerade weil Unterschiede bestehen, es besser auf die Patientin anpassen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Im Rahmen von Leitlinien und auch in der Kommunikation, die wir zunehmend mit dem G-BA über zVTs für zukünftige Studien haben, gehen wir inzwischen von Substanzklassenempfehlungen aus. Das heißt, wir empfehlen die Substanzklasse und keine einzelne Substanz. Ich glaube, wenn man es vergleichen wollte, dann würde es nur gehen, wenn jemand die Einzeldaten aller Studien vergleichen würde. Alles andere ist methodisch wirklich schwierig; das kann Herr Vervölgyi auch noch besser kommentieren. Das ist relativ schwierig und für uns eigentlich nicht gut belastbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Grabowski, Sie sehen das ebenso?

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ja, ich sehe das ebenso. Wir sprechen über den Klasseneffekt, und tatsächlich können wir in der Klinik aufgrund der kleinen Nuancen vielleicht die Therapie an die eine oder andere Patientin besser anpassen. Aber grundsätzlich kann man über keine wesentlichen Unterschiede, die im Laufe der Studien beobachtet wurden, sprechen. Der erwähnte aufwendige Vergleich der unterschiedlichen Daten, die zu diesem Zweck aufgestellt werden soll, wäre nicht wirklich notwendig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann warte ich auf weitere Fragen bzw. Anmerkungen. – Es gibt keine mehr. – Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht noch mal die wesentlichen Punkte zusammenzufassen, und dann könnten wir diese Anhörung beenden. – Wer macht das, Herr Welte? – Bitte schön, Herr Welte.

Herr Dr. Welte (GlaxoSmithKline): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank. Ich hoffe, dass gerade unter dem Eindruck der tiefgehenden und auch kritischen Fragen unsere Sichtweise plausibel wurde, nämlich dass sich die Datengrundlage in Bezug auf Niraparib insgesamt gegenüber der Situation vor einem Jahr deutlich verbessert hat, als die letzte Bewertung hier anstand. Wir haben ein ähnliches Gesamtüberleben unter Niraparib und Olaparib, und wir sehen, dass sich durch die inzwischen übliche individuelle Startdosis das Sicherheitsprofil von Niraparib wesentlich verbessert hat.

Ich denke, in der Diskussion wurde klar dargelegt, was die Vorteile der patientinnenindividuellen Startdosis sind. Wir haben gehört, dass es sich um eine sehr gut führbare Therapie handelt und dass die Thrombozytenzahl doch eher ein Laborparameter ist, der nicht unbedingt mit Fatigue zu vergleichen ist und in den gleichen Topf geworfen werden sollte. Klar, wir alle wollen keine Nebenwirkungen, aber wir haben eben Substanzklassennebenwirkungen. Wir arbeiten daran, sie besser in den Griff zu bekommen, und ich denke, dafür ist diese sehr individuelle und gut führbare Substanz, wie es Niraparib darstellt, ein großer Schritt in die richtige Richtung. – Damit bedanke ich mich und schließe hiermit meine Ausführungen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für dieses Schlusswort, herzlichen Dank an die Vertreter des pU und an die klinischen Experten. Insbesondere Herr Wörmann und Frau Lüftner waren schon den ganzen Vormittag bei uns. Sie werden uns jetzt verlassen, es sei denn, Sie haben fachfremdes Interesse an der Vorbeugung oder Behandlung von Infektionen im Zusammenhang mit Kataraktoperationen oder an HIV-Behandlungen bei Kindern von vier Wochen bis unter sechs Jahre. – Ich sehe, nein. Herzlichen Dank dafür, dass Sie bei uns waren.

Wir können diese Anhörung schließen und werden das, was hier besprochen worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen. Wir machen dann im Unterausschuss weiter. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 14:44 Uhr