

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung  
des Gemeinsamen Bundesausschusses

**hier: Wirkstoff Olaparib (D-857)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses  
am 9. Januar 2023  
von 10:01 Uhr bis 10:47 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende für die Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Dr. Büchner

Frau Dr. Schulz

Herr Dr. Sommerfeld

Herr Dr. Willenbrock

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG):**

Herr Prof. Dr. Schmidt

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Senologie (DGS):**

Herr Prof. Dr. Hartkopf

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

Frau Prof. Dr. Lüftner

Herr Prof. Dr. Tesch

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Bauer

Frau Truong

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Fischer

Herr Dr. Kirscher

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

Herr Dr. Rasch



Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, pünktlich 10 Uhr begrüße ich Sie ganz herzlich im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Für diejenigen, die wir noch nicht gesehen haben, auch am heutigen Tag noch ein frohes neues Jahr! Es kann eigentlich nur noch besser werden, wenn man sich die weltpolitische Lage anschaut; zur innenpolitischen Lage will ich mich überhaupt nicht äußern.

Wir sind heute wieder bei unserem Anhörungstag: erste Anhörung, neues Anwendungsgebiet von Olaparib. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 28. November 2022, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer – das ist hier AstraZeneca GmbH – Stellung genommen hat. Außerdem haben als weitere pharmazeutische Unternehmer GlaxoSmithKline und MSD Sharp & Dohme Stellung genommen, zum anderen als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V., die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe in Zusammenarbeit mit der Arbeitsgemeinschaft für gynäkologische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Senologie. Als Verband hat darüber hinaus der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen.

Wir müssen wieder die Anwesenheit feststellen. Für AstraZeneca sind Frau Dr. Büchner, Herr Dr. Willenbrock, Herr Dr. Sommerfeld und Frau Dr. Schulz zugeschaltet, für die DGGG Herr Professor Dr. Schmidt, Herr Professor Dr. Hartkopf, Herr Prof. Dr. Tesch und Frau Professor Dr. Lüftner für die DGHO, für MSD Frau Truong und Frau Bauer, für Glaxo Herr Fischer und Herr Dr. Kirscher und für den vfa der leidgeprüfte Herr Dr. Rasch, der alle Anhörungen miterleben muss. Dann haben wir sie alle. Ist noch jemand da, der nicht angemeldet ist? – Niemand. Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. – Ich vermute, Sie machen das, Frau Büchner?

**Frau Dr. Büchner (AstraZenca):** Ganz genau, das werde ich übernehmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann haben Sie das Wort.

**Frau Dr. Büchner (AstraZenca):** Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Sehr geehrtes Gremium, vielen Dank für die Möglichkeit, hier heute noch einmal ein paar Ausführungen zur Indikationserweiterung von Lynparza mit dem Wirkstoff Olaparib zu machen. Ich bin heute hier mit Herrn Dr. Sommerfeld und Herrn Dr. Willenbrock aus der Medizin. Frau Dr. Schulz und ich sind beide aus dem Bereich Marktzugang und Erstattung.

Wir sprechen über Olaparib. Dies ist ein sowohl für Ärztinnen und Ärzte als auch für den G-BA bekannter Wirkstoff, der bereits seit 2015 verfügbar ist. Er wird mittlerweile in verschiedenen Indikationen eingesetzt. Das sind das Ovarialkarzinom, Prostata-/Pankreaskarzinom und das fortgeschrittene Mammakarzinom. Heute geht es hier um ein neues Anwendungsgebiet von Olaparib, nämlich das Mammakarzinom im Frühstadium HER2-negativ bei Patientinnen und Patienten, die eine BRCA-Mutation aufweisen, ein hohes Rezidivrisiko haben und zuvor mit neoadjuvanter oder adjuvanter Chemotherapie behandelt worden sind. Das ist ein neues Anwendungsgebiet, in dem es bisher noch keine Therapiealternativen gab.

Ich werde einmal ganz kurz etwas zu der Indikation sagen und möchte dann auf die vom IQWiG vorgeschlagene Saldierung eingehen. Das IQWiG sagt nämlich, dass hierbei zwar ausgehend von einem beträchtlichen Zusatznutzen aufgrund der Wirksamkeit dennoch, basierend auf den Nebenwirkungen, lediglich ein geringer Zusatznutzen festzustellen ist. Das erachten wir an dieser Stelle als nicht sachgerecht.

Das Mammakarzinom ist nach wie vor die häufigste Krebserkrankung bei Frauen, wobei mittlerweile im Frühstadium der Erkrankung eine realistische Heilungschance besteht. Das 5-Jahres-Überleben beim Mammakarzinom liegt insgesamt derzeit bei 88 Prozent. Natürlich ist Kuration hier das übergeordnete Therapieziel. Das lässt sich mittlerweile auch für viele Patienten erreichen.

Das Patientenkollektiv, über das wir hier bei Olaparib sprechen, ist allerdings ein spezielles. Es ist auch ein relativ kleines Kollektiv; wir sprechen hier von rund 600 Patientinnen. Diese haben eine wesentlich schlechtere Prognose als das Gesamtkollektiv. Die klinisch-pathologischen und molekularen Tumoreigenschaften bedingen bei diesen Patientinnen ein deutlich erhöhtes Rezidivrisiko, weshalb diese eben auch regelhaft eine Chemotherapie zusätzlich zur Tumoreroperation bekommen, gegebenenfalls auch eine Bestrahlung. Ein weiterer Risikofaktor in diesem Kollektiv ist die BRCA-Mutation, weil dadurch das Lebenszeitrisiko für eine Entstehung eines Mammakarzinoms deutlich erhöht ist. Wir sehen hier auch häufig eine aggressivere Tumorbilologie angelegt.

Insgesamt haben wir es in diesem Patientenkollektiv mit sehr jungen Frauen zu tun. Das Durchschnittsalter liegt gerade einmal bei 43 Jahren. Diese Frauen bekommen diese Tumordiagnose meist im Rahmen einer Vorsorgeuntersuchung, haben zum Zeitpunkt der Diagnose gar keine oder sehr wenige Krankheitssymptome, sind körperlich sehr fit und auch altersbedingt wenig komorbide. In der Versorgungsrealität war es bisher so, dass diese Patientinnen nach der OP lediglich im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen betreut worden sind. Sie wurden engmaschig monitort und entsprechend begleitet, sodass der Placeboarm, den wir in der OlympiA-Studie sehen, in der Zulassungsstudie, auf der die Bewertung hier beruht, die Versorgungsrealität sehr gut abbildet.

Wenn wir uns diesen Placeboarm einmal anschauen, dann sehen wir hier nach vier Jahren ausweislich des krankheitsfreien Überlebens Rezidivraten von rund 25 Prozent. Das heißt also, jede vierte Frau hatte zu diesem Zeitpunkt bereits ein Rezidiv. Wir sehen ein Gesamtüberleben im Placeboarm von noch 86,4 Prozent, womit also fast 14 Prozent unter Placebo verstorben waren. Für dieses Kollektiv gab es bisher, wie gesagt, keine zielgerichtete Therapie. Hier setzt Olaparib nun als neue Therapieoption an. Auch für dieses Hochrisikokollektiv muss das Ziel in diesem frühen Stadium natürlich sein, die Möglichkeit der Heilung aufrechtzuerhalten und die Sterbewahrscheinlichkeit aufgrund des Mammakarzinoms zu verringern.

Die OlympiA-Studie zeigt hier zum ersten Mal für eine adjuvante Therapie in diesem Anwendungsgebiet bei BRCA-Patientinnen einen klinisch relevanten Überlebensvorteil und gleichzeitig eine deutliche Verringerung des Vorkommens von Rezidiven. Ein Rezidiv – das muss man an dieser Stelle immer sagen – bedeutet, dass der Heilversuch bei der Patientin gescheitert ist. Die Patientin tritt also von einem potenziell kurativen Therapiesetting in eine palliative Therapiesituation über.

Das IQWiG hat die Ergebnisse der OlympiA-Studie insgesamt als durchaus robust eingestuft, vergibt also hier auch einen Hinweis für einen Zusatznutzen. Wie eben gesagt, schlägt das IQWiG hier aber eine Herabstufung auf einen geringen Zusatznutzen vor und begründet dies mit den Nebenwirkungen, was aus unserer Sicht nicht gerechtfertigt ist. Darauf möchte ich jetzt einmal kurz eingehen und das erklären.

Wir sehen in der OlympiA-Studie zwei sehr besondere Effekte, so mit der Risikoreduktion hinsichtlich des Auftretens von Rezidiven um 35 Prozent, also einer deutlichen Verlängerung des rezidivfreien Überlebens, was insbesondere aus folgendem Grund relevant ist. Wie ich eben schon sagte, wurde im Placeboarm bereits bei jeder vierten Frau ein Rezidiv gesehen. Insofern ist es natürlich maßgeblich, diese Rezidive zu verhindern, um weiter die Chance auf Heilung für diese doch sehr jungen Frauen aufrechtzuerhalten. Zudem – auch das ist bemerkenswert – konnte zu diesem sehr frühen Zeitpunkt des Datenschnittes gezeigt werden, dass hier das Sterberisiko klinisch relevant signifikant um 32 Prozent reduziert werden konnte. Tatsächlich ist es für eine kurative Therapiesituation außergewöhnlich, dies in einer Studie zeigen zu können.

Schauen wir es uns einmal in absoluten Zahlen an: Im Placeboarm sind im Beobachtungszeitraum insgesamt 109 Frauen verstorben. Unter den Patientinnen, die eine Therapie mit Olaparib bekommen haben, sind insgesamt 34 Frauen weniger gestorben; also ein Drittel weniger

Frauen, die verstorben sind. Das ist für die Patienten ein erheblicher Vorteil und eben kein, wie das IQWiG das einstuft, beträchtlicher Vorteil.

Wir sehen ja definitionsgemäß einen erheblichen Vorteil dann, wenn wir eine nachhaltige und gegenüber der zVT bisher nicht erreichte große Verbesserung des therapie relevanten Nutzens erreichen. Das kann eine Heilung der Erkrankung oder aber eine erhebliche Verlängerung der Überlebensdauer sein. Mit einer 32-prozentigen Risikoreduktion zu versterben und einer 35-prozentigen Risikoreduktion in Bezug auf die Entwicklung eines Rezidives, also das Scheitern des Heilversuches, liegen diese Voraussetzungen vor, und das eben auch in dem Kontext dieser jungen Frauen, die tatsächlich ihr ganzes Leben noch vor sich haben. Hier geht es eben darum, den Krebs zu heilen.

Auf der anderen Seite treten natürlich auch unter der Therapie mit Olaparib relevante Nebenwirkungen auf. Ich möchte sie auch gar nicht kleinreden. Im Wesentlichen geht es hier um Fatigue, um Anämie, es gibt gastrointestinale Nebenwirkungen, Übelkeit und Erbrechen. Alle diese Nebenwirkungen sind bekannt. Es zeigen sich – dies festzustellen ist ganz wichtig – keine neuen Sicherheitssignale. Diese Nebenwirkungen sind auch in der Fachinformation adressiert und mit konkreten Handlungsempfehlungen zum Umgang versehen: Das ist häufig eine Dosisreduktion oder eine vorzeitige Dosisunterbrechung. In der Stellungnahme haben wir noch mal dargestellt, dass diese Nebenwirkungen grundsätzlich transient sind, sie sind reversibel und in dem Zeitraum, da sie auftreten, auch gut behandelbar.

Wenn wir uns den Einfluss der Nebenwirkungen auf die Lebensqualität anschauen, dann sehen wir, dass die Lebensqualität im Olaparib-Arm vergleichbar ist mit der Lebensqualität im Placeboarm. Also ist auch da der Effekt für die Patientinnen auf jeden Fall offenbar tolerabel, und diese Nebenwirkungen der Therapie in dieser Indikation mit Olaparib sind auf zwölf Monate beschränkt. Diese Nebenwirkungen treten meistens relativ weit vorne auf, etwa in den ersten drei Monaten, und klingen dann tatsächlich auch zügig ab. Also, wir sehen in den Daten – das haben wir auch in der Stellungnahme noch einmal gezeigt –, dass sie sich tatsächlich wieder auf Placeboniveau reduzieren.

Wenn wir hier jetzt eine Abwägung treffen zwischen der Wirksamkeit auf der einen Seite und den Nebenwirkungen auf der anderen Seite, dann kann das nicht zu einer Abwertung führen, weil sich der Überlebensvorteil natürlich viel weiter fortzuschreibt. Ihn sehen wir im Beobachtungszeitraum, ihn sehen wir eben nicht nur für einen Zeitraum, wie wir es beispielsweise bei schweren UEs sehen, die bei den Patientinnen und Patienten nicht einmal für einen Monat andauern. Deshalb ist es nicht sachgemäß, hier eine solche Saldierung vorzunehmen.

Ich darf es noch einmal zusammenfassen: Die Existenz von bekannten Nebenwirkungen, die glücklicherweise maßgeblich transient und nahezu vollständig auch reversibel sind, die im Umgang gut handhabbar sind, kann nicht dazu führen, dass der erhebliche Mortalitätsvorteil am Ende in einem geringen Zusatznutzen mündet, sodass hier die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens angezeigt ist. – Damit, Herr Professor Hecken, möchte ich das Wort gerne an Sie zurückgeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Büchner, für diese Einführung. – Ich habe zunächst drei Fragen an die Kliniker, die auch alle in ihren Stellungnahmen adressiert worden sind und die Frau Büchner jetzt auch teilweise angesprochen hat.

Erster Punkt ist, dass als zVT für die vorliegende Therapiesituation beobachtendes Abwarten mit engem Monitoring bestimmt worden ist. Das hat Frau Büchner eben auch gesagt. Sie haben der zVT auch zugestimmt und gesagt, dass sie adäquat ist. Wir haben jetzt gesehen, dass in der Studie OlympiA im Rahmen von Nachbeobachtungsvisiten durchgeführte Untersuchungen – jedenfalls auch nach Einschätzung des IQWiG – die Leitlinienempfehlungen nicht vollständig abbilden. Deshalb hier die Frage, ob und inwieweit das in der Studie durchgeführte Untersuchungsregime aus Ihrer Sicht eine geeignete Vergleichstherapie darstellt.

Zweiter Punkt; ich stelle die Fragen zusammengefasst, damit Sie dann auch im Zusammenhang darauf antworten können: Wir haben hier gesehen, dass in der neoadjuvanten Therapiesituation auch die Behandlung mit Platinsubstanzen erlaubt war, die in diesem Bereich nicht zugelassen sind. Das haben wir bereits in verschiedenen anderen Verfahren gesehen: Hier besteht eine Diskrepanz zwischen der Zulassung und der klinischen Praxis. Deshalb ganz wichtig: Könnten Sie uns erläutern, inwieweit Platinsubstanzen aus Ihrer Sicht eine geeignete Behandlung für die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen darstellten? Ich habe dazu in den Stellungnahmen gelesen, dass das auch vereinzelt in Leitlinien empfohlen werden soll.

Und der dritte Punkt – das war der letzte Punkt von Frau Büchner – ist die Herabstufung wegen der natürlich relevanten, aber temporären Nebenwirkungen. Da sprechen Sie in Ihren Stellungnahmen davon, zum Beispiel die DGS, dass die Nebenwirkungen bekannt seien, dass sie gut zu managen seien, dass nur selten ein deutlicher Verlust an Lebensqualität mit ihnen einhergehe und – das sagte Frau Büchner auch – sie nur zeitlich begrenzt seien. Deshalb wird hier jetzt noch einmal in Ergänzung zu dem, was DGGG und AGO sagen, auch davon gesprochen, die klinischen Erfahrungen zeigten, dass diese vorübergehenden unerwünschten Wirkungen in diesem Ausmaß von erkrankten Frauen in einer kurativen Situation durchaus akzeptiert werden.

Dazu würde ich gerne von Ihnen einmal etwas aus der klinischen Praxis hören. Als Erster hat sich Herr Professor Schmidt gemeldet. – Bitte schön, Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Das sind drei wichtige Fragen. Vielleicht fange ich mit der ersten Frage nach der Nachsorge an. Da sehen wir es tatsächlich so, dass die Nachsorgeempfehlungen, die letztendlich aus guten Gründen seit 1995 beim Mammakarzinom auf einer symptomatischen Nachsorge basieren, eigentlich weitgehend erfüllt sind. Also, die Bedenken, dass die Patientinnen nicht adäquat nachgesorgt worden wären, kann ich ganz ehrlich nicht nachvollziehen. Man sieht die Patienten am Anfang alle Vierteljahr, unterhält sich natürlich mit ihnen, schaut sich die Brust an, schaut, ob man einen Ultraschall von der Brust und gegebenenfalls eine Mammographie einmal im Jahr macht. Ich denke, das ist gelebte Realität, die eigentlich international seit geraumer Zeit so gemacht wird.

Zu dem zweiten Punkt, Platin: Sie hatten es ja bereits erwähnt; das hatten wir zuletzt, glaube ich, vorweihnachtlich bei der Anhörung zu Pembrolizumab letzten Endes besprochen. Es ist tatsächlich so, dass beim triple-negativen Mammakarzinom Platin bei einer neoadjuvanten Therapie in zahlreichen Studien sein Potenzial für eine deutliche Steigerung der pathologischen Komplettremission zeigen konnte.

Mittlerweile haben wir auch Studien, die groß genug waren, dass wir einen tatsächlichen Vorteil für das Überleben aus diesen Studien sehen können. Zuletzt ist vor ein paar Wochen in San Antonia eine Studie vorgestellt worden, die das ganz klar gezeigt hat. Sie haben es auch angesprochen: Es ist tatsächlich so, dass es in den Leitlinien – in den amerikanischen Leitlinien, aber auch in den europäischen Leitlinien – durchaus erwogen werden kann. Unsere deutsche Leitlinie reflektiert das auch und geht davon aus. Also, ich will natürlich nicht so weit gehen, dass es ein Kunstfehler wäre, ein triple-negatives Mammakarzinom mit einem erhöhten Risiko ohne Platin zu behandeln. Aber ich nehme an, dass alle meine Kolleginnen und Kollegen mit mir übereinstimmen, dass Platin bei einer neoadjuvanten Chemotherapie speziell beim triple-negativen Mammakarzinom aufgrund der kohärenten Evidenz mittlerweile ein absoluter Standard ist.

Noch einmal zu dem dritten Punkt, den Nebenwirkungen: Klar, auf der einen Seite ist das leider immer die Kehrseite von effektiven Therapien, zumal wenn es sich um gewissermaßen zusätzliche, um Add-On-Therapien handelt. Wir haben eine gesteigerte Rate an Nebenwirkungen. Das spiegelt sich auch in der Realität, wenn wir die Patientin sehen. Aber ich denke, der wesentliche Punkt ist: Auf der einen Seite sind das Nebenwirkungen, die, für sich betrachtet, zum Teil natürlich nicht angenehm sind.

Auf der anderen Seite: In der Abwägung – im Eingangsreferat war schon darauf hingewiesen worden – ist die Erfahrung absolut nachvollziehbar, dass, wenn man bei einer sehr kurzen Nachbeobachtungszeit hier schon einen realen Nutzen für das Gesamtüberleben hat, die Patienten tatsächlich sagen: Okay, dieses Jahr, was vielleicht mit Nebenwirkungen etwas überschattet ist, nehme ich auf jeden Fall in Kauf, wenn ich dafür im Schnitt, zumindest rein statistisch, ein längeres Überleben habe.

Von daher wäre ich auch mit dieser Herabstufung nicht d'accord, sondern denke, ein beträchtlicher Zusatznutzen ist das, was durch Olaparib erreicht werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Tesch, bitte.

**Herr Prof. Dr. Tesch (DGHO):** Ich kann mich dem, was Herr Schmidt gesagt hat, eigentlich nur anschließen. Diese Therapie ist ein Durchbruch und ein Meilenstein für eine kleine Gruppe von familiär betroffenen Brustkrebspatientinnen, jungen Frauen in dieser Situation, die meistens diesen sehr aggressiven triple-negativen Brustkrebs bekommen. Diese Studie mit hoher Fallzahl hat international einen neuen Standard gesetzt; daran gibt es eigentlich keinen Zweifel.

Zu der Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie; Herr Schmidt hat es dargestellt: Es gab keine andere, die man bisher in diesem Kollektiv eingesetzt hat, in dieser Situation bei Hochrisikopatientinnen; also ist dann das Zuwarten, das Abwarten gerechtfertigt. Dies gilt für die adjuvante und für die neoadjuvante Therapie. In der Vergangenheit wurde nach neoadjuvanter Therapie ohne Erreichen einer pathologischen Komplettremission noch einmal eine Chemotherapie gegeben, die auch einen gewissen Benefit hat, aber keinen Überlebensvorteil. Also, hier sei noch einmal gesagt: Der große Überlebensvorteil bei diesen Patientinnen ist praktisch jetzt schon zu sehen, und wir werden sehen, was sich bei längerer Beobachtungszeit hat sich auch schon gezeigt hat, dass er sich eher noch verbessert.

Zweiter Punkt, neoadjuvant Platin. Auch dazu hat Herr Schmidt alles Wichtige gesagt. Es ist mittlerweile Standard, es ist in den Leitlinien verankert, und es wird getan, wenn die Patientin das tolerieren kann. Und es ist in der Regel gegeben, dass Platin einen Zusatznutzen hat und dann in der Situation adjuvant oder neoadjuvant bei triple-negativem Mammakarzinom auch tolerabel ist.

Auch zu den Nebenwirkungen ist praktisch das Wichtigste gesagt, nämlich dass die Nebenwirkungen im Vergleich zu anderen Substanzen, wo wir häufiger schwerwiegendere Nebenwirkungen sehen, in der Praxis eher gut toleriert werden, gut managebar sind, früher auftreten und dann natürlich auch individuell bei Patienten mit Übelkeit mehr behandelt werden können. Aber es gibt keine neuen schwerwiegenden Entzündungen oder Ähnliches. Die meisten Nebenwirkungen waren Labornebenwirkungen, die die Patientin nicht spürt.

Das Wichtigste ist hier auch ein Patient Reported Outcome in der Lebensqualität: Patienten haben das gar nicht als solch Belastendes angegeben, haben eine Lebensqualität trotz neuer Substanz, die Nebenwirkungen hat, die sehr gut und hinsichtlich der Kontrollgruppe vergleichbar ist. Also, für die Patientinnen und Ärzte stellen diese Nebenwirkungen keine größere Herausforderung dar. Die Patienten müssen eng geführt werden.

Aber noch einmal: Diese Nebenwirkungsrate beeinträchtigt nicht den Therapieerfolg und auch die relativ geringe Abbruchrate bei den Nebenwirkungen ist als vertretbar angesehen worden, nämlich mit 10 Prozent, was eher gering ist. Unsere Fachgesellschaft und auch die ESMO hat für diese Substanz die höchste Note vergeben, die man geben kann, nämlich Stufe A, also ein absolut wichtiger, neuer Fortschritt in dieser Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt Frau Professor Lüftner. – Bitte schön, Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Herr Tesch hat gerade in seinem vorletzten Satz die Abbruchrate von 10 Prozent erwähnt. Ich bringe es mal in die Klinik: Versuchen Sie mal, einer Olaparib-

Patientin das Olaparib wegzunehmen, mal abgesehen davon, dass es doch üblicherweise keinen Grund gibt. Aber die Patientinnen wissen ganz genau, worum es geht und dass es hier sozusagen im wahrsten Sinne des Wortes um die Wurst geht.

Frau Büchner hat es mit den hohen Rezidiv- und Mortalitätsraten in diesem einigermaßen kurzen Beobachtungszeitraum extrem schön dargestellt. Die Frauen wissen, dass sie ein hohes Risiko haben zu sterben, und sie wissen auch um den Nutzen von Olaparib. Das heißt, es ist ein Joint Effort von Doktor und Patient, dass diese Therapien gut managebar sind. Sie wollen das auch und tolerieren es auch in der gemeinsamen Supportivarbeit mit dem Doktor sehr, sehr gut. Warum? Weil sonst – das muss man sich auch mal klarmachen – nicht nur der kurative Ansatz flöten geht, weil diese Frauen ja dann extrem schnell sterben. Deswegen sind die Kurven ja so. Das wollte ich noch einmal sagen. Die Abbruchrate ist sehr gering, weil die Patientinnen das auch nicht hergeben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Hartkopf.

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Frau Lüftner hat es eben auch erwähnt. Ich wollte ebenfalls noch einmal auf die Abbruchrate eingehen. Diese 10 Prozent sind für eine adjuvante Therapiestudie ausgesprochen gering.

Meiner Ansicht nach gibt es zwei oder drei Gründe, die dazu führen, dass sie so gering ist: Das ist erstens die doch hohe Effektivität, zweitens ist es das hohe Rückfallrisiko. Die Frauen sind sich dessen bewusst, dass sie meistens triple-negativ sind und sie zumeist einfach ein erhöhtes Rückfallrisiko haben. Drittens treten selten irgendwelche medizinisch bedrohliche Nebenwirkungen auf, aufgrund derer wir als Arzt die Notbremse ziehen und erklären müssten, die Therapie müsse abgebrochen werden. – Das heißt, diese Nebenwirkungen sind wirklich in der Regel oder fast nie in irgendeiner Form bedrohlich. Sie sind, wenn, dann für die Patientin unangenehm. Aber wie gesagt, in dem Wissen, dass die Patientin ein hohes Rückfallrisiko hat, ist sie auch bereit, diese transienten unangenehmen Nebenwirkungen auf sich zu nehmen, und das sind meiner Ansicht nach die Gründe, die zu dieser doch sehr niedrigen Abbruchrate führen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt bekommt Frau Müller das Wort. – Frau Müller, ich hatte Sie vorgenommen, weil Sie eben noch die Zwischenfrage an Herrn Professor Schmidt wegen der San-Antonio-Studie gestellt hatten. Deshalb habe ich Sie vorgezogen; dann kommt Frau Teupen. Also, das ist verwaltungsmäßig absolut korrekt abgewickelt. In Verwaltungsdingen sind wir ja genial. – Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Nein, das wollte ich auch nicht kritisieren. Ich dachte bloß, es wäre vielleicht übertrieben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe es auch nicht ernst gemeint. Das merken Sie, nicht?

**Frau Dr. Müller:** Okay, dann ist es gut. – Sie haben im Prinzip alle ganz relevanten Punkte angesprochen, Herr Professor Hecken. Zu der Saldierung dieser kurativen Therapiesituation und den Nebenwirkungen haben wir jetzt ausführliche Darlegungen von den Stellungnehmern gehört; dazu habe ich keine Nachfrage.

Aber ich wollte Herrn Schmidt noch mal fragen. Sie haben jetzt auf Folgendes verwiesen: Es ging um die Platinderivate, wobei sie neoadjuvant/adjuvant in der Studie bei ungefähr 25 Prozent gegeben wurden, die in Leitlinien tatsächlich auch schon empfohlen werden, aber eben nicht durchgehend in allen und nicht als Muss, wenn ich das richtig lese.

(Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG): Stimmt!)

Ja? – Korrigieren Sie mich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, er hat gesagt: Stimmt.

**Frau Dr. Müller:** Stimmt. – Entschuldigung.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Für den Protokollführer: Ungebührlicher Zwischenruf von Schmidt (Mainz): „Stimmt!“, damit es zugeordnet werden kann. – Bitte schön, Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Wir haben, wie Sie vielleicht wissen, auch eine laufende Off-Label-Beauftragung zu Platin, allerdings in einer späteren Therapielinie. Sie haben jetzt hier gesagt, dass sich in einer Studie jetzt auch ein OS-Vorteil bei triple-negativem Breast Cancer gezeigt hätte; so hatten Sie gesagt. Da gibt es natürlich eine hohe, aber nicht völlige Übereinstimmung zu den BRCA-Mutierten. Wir haben hier auch Hormonrezeptor-Positive in der Studie. Jetzt ist meine Frage: Bezieht sich die Studie speziell auf das triple-negative Breast Cancer, sind da die BRCA-Mutierten mit drin?

Und Sie hatten einen OS-Vorteil und den Fakt angesprochen, dass das jetzt in der San Antonio Breast Cancer Conference jetzt vorgestellt wurde. Meine Frage: Gibt es da schon Ergebnisse? Um was für eine Studie handelt es sich, und gibt es schon Ergebnisse, die sozusagen über ein Abstract hinausgehen? Das ist einfach interessehalber die Frage zu diesem Punkt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Vielen Dank, Frau Müller. Es ist tatsächlich so, dass diese Ergebnisse meines Wissens erst in Form eines Abstracts als Hauptvortrag in San Antonio vorgestellt worden war. Ob die jetzt in den drei Wochen zwischenzeitlich publiziert als Full Paper gekommen sind, müsste ich nachschauen; das kann ich nicht sagen. Was ich aber sagen kann: Es bezog sich ausschließlich auf triple-negative Patientinnen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, okay, oder Nachfrage?

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Genau, dann müssen wir das einfach ein bisschen monitorieren. Vielleicht kann die FB-Med das machen; vielleicht haben wir auch Subgruppenauswertungen zu den BRCA-Mutierten, die einen wichtigen Teil beim triple-negativen Mammakarzinom darstellen.

Dann habe ich noch eine weitere Frage an die Fachgesellschaften und an den pU; das ist aber eine reine wissenschaftliche Interessensfrage. In der Zulassungsstudie wurden ja Patientinnen nur mit einer Keimbahnmutation von BRCA1 und BRCA2 eingeschlossen. Meine Frage ist nur: Welche Rolle – beim Ovarialkarzinom ist das ja ein bisschen unterschiedlich – spielen eigentlich die somatischen Mutationen, also die nur im Tumor vorliegenden, nicht familiären Mutationen beim BRCA-mutierten Mammakarzinom?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Das ist eine ganz wichtige Frage, die uns natürlich auch als Kolleginnen und Kollegen sehr stark bewegt. Es gibt gewisse kleine Datensätze, also wenig umfangreiche Daten beim fortgeschrittenen Mammakarzinom, dass man einen „vergleichbaren“ Effekt auch bei den somatischen Mutationen sieht. Allerdings sind all diese Studien auf Phase-III-Niveau natürlich bei Keimbahn gelaufen.

Wir würden uns sicherlich wünschen, dass Studien dann in erlebbarer Zeit auch beim somatisch mutierten Mammakarzinom kommen. Bis jetzt müssen wir uns mit einem Analogschluss von einer relativ kleinen Phase-II-Studie helfen, die zumindest in die ähnliche Richtung geht, was ja auch vom Tumorbologischen nachvollziehbar ist. Es geht vor allen Dingen um Defekte in der DNA-Reparatur.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Müller, okay?

**Frau Dr. Müller:** Das wäre dann eigentlich die Überleitung an den pU, den ich auch angesprochen habe, natürlich in der Richtung, ob Sie in dieser Hinsicht irgendetwas planen und warum Sie hier eigentlich nur Keimbahn-mutierte Patientinnen eingeschlossen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Büchner.

(Frau Prof. Dr. Lüftner: Darf ich dazu?)

– Ja, gerne.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Ich hatte mich noch nicht gemeldet, aber ich kann auch nach Frau Büchner sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein. Sprechen Sie, Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Man muss sagen, Frau Müller hat mit der Spürnase eines La-winenhundes genau wieder dort hineingebohrt, wo man hineinbohren muss. Tatsächlich gibt es wenig Daten, und wir bekämen unglaublich gern auch Daten aus Studien oder auch aus der Real World zu Tumortestungen auf BRCA. Ich darf dazu nur sagen, dass wir allein schon die normale Testung in der Keimbahn an einzelnen Stellen, insbesondere für die rezeptor-positive Patientin, bei den Kostenträgern durchkämpfen müssen, also wirklich wie die Soldaten. Insofern ist dies eine absolute Lücke, die wir schließen müssen. Das hat nur leider Gottes in dem Fall mit der OlympiA-Studie nicht so viel zu tun; aber es ist eine absolute Lücke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Büchner.

**Frau Dr. Büchner (AstraZenca):** Ich würde das gerne an Herrn Willenbrock weitergeben.

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

**Herr Dr. Willenbrock (AstraZenca):** Das ist natürlich eine superspannende Frage. Leider können wir zu diesem Zeitpunkt nur sagen, dass es diese Daten rein für die Keimbahn-mutierten Trägerinnen bzw. Patienten gibt. Wünschenswert wäre es, aber die Daten dazu liegen uns nicht vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und Sie planen da auch nichts?

**Herr Dr. Willenbrock (AstraZenca):** Derzeit ist das im Entwicklungsprogramm von Olaparib nicht vorgesehen, nein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. – Frage beantwortet, Frau Müller? Okay.

(Frau Dr. Müller: Ja, vielen Dank!)

Dann Frau Teupen.

**Frau Teupen:** Wir wollten noch einmal kurz zu den Abbruchraten kommen. Sie, die Sachverständigen, haben ja eindrücklich beschrieben, dass es für diese Art von Therapien eine niedrige Abbruchrate ist. Ich will aber noch mal eine Frage dazu an den Hersteller richten; denn wir haben gegenüber Placebo ja doch doppelt so hohe Abbruchraten, obwohl die Patienten in dieser Situation einen hohen Druck haben.

Ich hatte das so verstanden, Sie hatten es so erklärt in Ihrer Einführung, dass die Patienten eigentlich vom kurativen zum palliativen Setting hinüberwechseln. Vielleicht können Sie das noch einmal sagen. Ich habe es auf jeden Fall so verstanden, dass das noch mal eine Erklärung wäre, warum dann doch einige Patienten die Therapie abbrechen, und zwar bei auf jeden Fall guter Lebensqualität in beiden Armen. Das wäre die eine Frage.

Außerdem haben wir noch eine andere Frage. Die Zulassung hierfür umfasst Patientinnen und Patienten. In dieser Indikation gibt es, glaube ich, nur unter 1 Prozent Männeranteil. Können Sie aus Sicht der Experten noch etwas dazu sagen, ob man – es sind ja wohl einige Männer in der Studie gewesen; man konnte nicht so schnell finden, wie viele es waren – die Aussagen, die wir für die Frauen treffen, auch für die Männer treffen kann? Eine Aussage dazu aus Sicht der Experten würde uns sehr interessieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Schmidt.

**Herr Prof. Dr. Schmidt (DGGG):** Das ist natürlich eine wichtige Frage. Das Problem ist – oder was heißt Problem? –, das Luxusproblem ist, dass Männer halt sehr selten an Brustkrebs erkranken. Das heißt, seit jeher orientieren wir uns bei unseren Empfehlungen für Männer an der sehr umfassenden Evidenz, die bei Frauen generiert wurde, und es gibt auch keine

Hinweise, dass es grundsätzlich schlechter funktionieren sollte. Das heißt also, jetzt ganz konkret: Sollte ich einmal einen Mann kennenlernen, behandeln dürfen, der ein Mammakarzinom hatte und eine BRCA-Mutation hat, dann würde ich ihn mit gutem Gewissen mit Olaparib behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Hartkopf.

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Nur eine kurze Ergänzung. Ich stimme dem, was Herr Professor Schmidt gesagt hat, voll und ganz zu. Wir haben zu wenig Männer mit Brustkrebs, als dass man große Studien durchführen könnte. Wir behandeln Männer analog wie Frauen, und ich finde es gerade hier wichtig, dass die Zulassung auch Männer inkludiert, weil gerade bei Männern häufiger die BRCA-Mutationen vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Hartkopf. Können Sie vielleicht auch noch – dann aber auch Frau Lüftner – einen Satz zu der Abbruchrate sagen? Frau Teupen hatte dazu dezidiert nachgefragt. Sie haben gesagt – ich glaube, Sie waren es, Frau Lüftner, Sie aber auch, Herr Hartkopf –, die 10 Prozent seien eigentlich auf einem Level, wo man sagen kann: Es ist sehr niedrig.

Sie hatten formuliert, Frau Lüftner: „Die Frauen werden sich mit Händen und Füßen wehren, wenn man ihnen das Olaparib wegnimmt“, wobei ich glaube, „mit Händen und Füßen“ hatten Sie so nicht gesagt; dies setze ich hinzu, damit wir das Protokoll nicht verfälschen. Aber Frau Teupen hatte dann gesagt, es falle doch auf, dass man hier deutlich mehr Studienabbrüche als im Vergleichsarm hat. Also, da war noch mal eine gezielte Nachfrage. – Herr Hartkopf, Sie hatten sich eben auch dazu geäußert.

**Herr Prof. Dr. Hartkopf (DGS):** Ja, wie gesagt, ich finde 10 Prozent nicht hoch, wenn man es mit anderen Studien in der adjuvanten Situation vergleicht, mit Substanzen, die aus meiner Sicht auch eine gute Verträglichkeit haben. Zum Beispiel waren es bei CDK4/6-Inhibitoren deutlich mehr Studienabbrecher. Ich weiß jetzt die Zahlen nicht auswendig, aber ich glaube, da ging es um Abbruchraten um die 20 Prozent – vielleicht korrigieren mich meine Kollegen –, aber sie waren definitiv höher.

Natürlich verursacht die Therapie Nebenwirkungen. Zum Zeitpunkt der Studiendurchführung sind die Ergebnisse der Studie nicht bekannt, wobei man natürlich aufgrund des Mechanismus von Olaparib und der Daten, die man aus der metastasierten Situation kannte, große Hoffnung hatte, dass das etwas bringt. Aber letzten Endes war der Patientin, die sich dafür entschieden hat, die Therapie abzubrechen, zu dem Zeitpunkt auch noch gar nicht klar, ob das eine wirksame Therapie ist oder nicht. Und so kann ich mir doch durchaus vorstellen, dass eine Patientin sagt: Ich habe jetzt zwei, drei Tage Übelkeit gehabt, ich möchte nicht weiter an der Studie teilnehmen. Ich denke, dass in der Realität die Abbruchraten wahrscheinlich ähnlich bzw. jetzt in Kenntnis der Daten sogar eher niedriger sein werden. Die Compliance ist aus meiner Erfahrung bei dieser Therapie sehr hoch, zumindest höher, als wir das von der endokrinen Therapie kennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Lüftner.

**Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO):** Da würde ich mich gerne anschließen. Es ist ein Jahr – das müssen wir uns einfach mal vor Augen führen –, und das wollen die Patientinnen schon auch sozusagen durchhalten, weil sie den Effekt kennen. Völlig klar, es gibt immer mal wieder eine Patientin, bei der man das entweder wirklich durch supportive Therapie nicht hinkriegt oder die schlichtweg therapiemüde ist; denn sie haben üblicherweise eine neoadjuvante intensive Chemotherapie hinter sich gebracht, und das ist durchaus anstrengend.

Die Männer sind ein extrem gutes Thema. Ich habe einen solchen BRCA-positiven Patienten, den ich mit Olaparib behandle. Ich erinnere noch einmal daran, dass die Männer mit Mammakarzinom üblicherweise in einem höheren Tumorstadium kommen als die Frauen. Das

heißt, da ist der Bedarf an weiteren Therapieformen wesentlich größer. Wir werden das Olaparib auch noch beim Prostatakarzinom einsetzen.

Zudem fordern die Selbsthilfegruppen von BRCA-positiven Männern dringlich, dass man sie jetzt auch auf dem Schirm hat. Das heißt, ehrlich gesagt, ist es extrem wichtig, dass hier auch Männer behandelt wurden und dass die Zulassung auch Männer betrifft, weil da die medizinische Notwendigkeit mindestens genauso hoch ist, wenn nicht höher, weil üblicherweise bei Diagnosestellung ein höheres Tumorstadium besteht, denn die männliche Brustdrüse hat die Welt nicht auf dem Schirm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Teupen, sind die Fragen beantwortet?

**Frau Teupen:** Ja. Aber ich hätte noch gern an Frau Büchner die Frage gestellt, –

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

**Frau Teupen:** – ob sie versucht, noch einmal eine Erklärung für diese Abbruchrate gegenüber Placebo zu geben, weil sie in der Einführung gesagt hat, dass die Patienten letztlich von kurativ zu palliativ gehen und deshalb vielleicht dann auch in Einzelfällen die Therapie abbrechen. Vielleicht habe ich es auch falsch verstanden. So habe ich es zumindest wahrgenommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Büchner.

**Frau Dr. Büchner (AstraZenca):** Das habe ich tatsächlich so nicht gesagt oder nicht sagen wollen. Das war dann ein Missverständnis. Das, was ich mit dem Übergang „vom kurativen ins palliative Setting“ meinte, findet dann statt, wenn die Frau rezidiert: Wenn sich ein Rezidiv bildet, dann sind wir nicht mehr im kurativen Setting, sondern bewegen uns dann in einer palliativen Therapiesituation. Das wollte ich gar nicht auf die Abbruchraten beziehen; das habe ich dann irgendwie falsch ausgedrückt, wenn das so rübergekommen sein sollte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, ich hatte Sie aber auch so verstanden, wie Sie es jetzt ausgedrückt haben, und damit haben Sie ja gerade den Wert der Verlängerung bis zum Eintritt eines Rezidives unterstreichen wollen. So war es bei mir angekommen; aber das sehen wir auch im Wortprotokoll.

**Frau Dr. Büchner (AstraZenca):** Genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Frau Teupen?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank, alles klar!)

– Okay. – Weitere Fragen, bitte! – Keiner mehr? – Nein, ich sehe niemanden mehr. Okay. – Dann gebe ich Ihnen, Frau Büchner, noch einmal die Möglichkeit, kurz zusammenzufassen.

**Frau Dr. Büchner (AstraZenca):** Es ist hoffentlich deutlich geworden, dass Olaparib in diesem sehr kleinen Kollektiv einen großen Mehrwert bietet, der eben nicht durch die auftretenden Nebenwirkungen geschmälert wird. Das wäre, glaube ich, der Punkt, den wir hierbei als ganz maßgeblich zu berücksichtigen sehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Büchner, herzlichen Dank an unsere klinischen Experten dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich bei unseren Beratungen berücksichtigen.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche Ihnen, sofern Sie nicht weiter bei uns bleiben, einen schönen Resttag, obwohl es draußen regnet. Danke schön, dass Sie uns wieder Ihr Wissen oder einen Teil Ihres Wissens hier preisgegeben haben. – Danke schön und tschüss!

Schluss der Anhörung: 10.47 Uhr