



Mündliche Anhörung

gemäß § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Olaparib (D-885)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. März 2023
von 10:00 Uhr bis 10:49 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Herr Dr. Mühlenhoff

Herr Dr. Bergner

Herr Heisser

Frau Bassy

Angemeldeter Teilnehmender der **Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie e. V. (NOGGO):**

Herr Dr. Grabowski

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Kirscher

Frau Dr. Lutter

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Herr Dr. Bodey

Frau Dr. Denzer-Lippmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **MSD Sharp & Dohme GmbH:**

Frau Tränkl

Frau Man-Ngoc Truong

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Daiichi Sankyo Deutschland GmbH:**

Frau Fischer

Frau Dr. Fasan

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

Herr Bussilliat

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Zum zweiten Mal herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! – Wir haben Anhörungsmontag und beginnen mit Olaparib, Neubewertung nach Fristablauf in der Indikation Olaparib in Kombination mit Bevacizumab als Erhaltungstherapie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms nach platin-basierter Erstlinientherapie. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar 2023, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer AstraZeneca GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Daiichi Sankyo Deutschland GmbH, GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG, Novartis Pharma GmbH, MSD Sharp & Dohme GmbH und als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie in einer gemeinsamen Stellungnahme sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Herr Dr. Mühlenhoff, Herr Dr. Bergner, Herr Heisser und Frau Bassy, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, Herr Dr. Grabowski für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie, für GlaxoSmithKline Herr Dr. Kirscher und Frau Dr. Lutter, für Novartis Pharma Herr Dr. Bodey und Frau Dr. Denzer-Lippmann, für MSD Sharp & Dohme Frau Tränkl und Frau Man-Ngoc Truong, für Daiichi Sankyo Frau Fischer und Frau Dr. Fasan und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für AstraZeneca? – Herr Dr. Mühlenhoff, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken. Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrtes Gremium! Sehr geehrte Damen und Herren! Vorab möchte ich noch einmal das Team vorstellen. Ich bin heute hier mit Frau Bassy und Herrn Heisser, beide aus dem Bereich Marktzugang, sowie Herrn Dr. Bergner und ich, Dr. Lars Mühlenhoff, aus dem Bereich Medizin. Heute sind wir nach 2021 zum zweiten Mal hier im Gremium, um über die Nutzenbewertung auf der Basis der neuen, nun finalen Daten aus der Studie PAOLA-1 für die Indikation Olaparib in Kombination mit Bevacizumab zur Erhaltungstherapie der Erstlinie des fortgeschrittenen Ovarialkarzinoms zu sprechen.

Das Patientenkollektiv ist zudem weiter definiert. Es handelt sich um Patientinnen, deren Tumor eine HRD-Positivität aufweist. Diese neuen Daten ermöglichen eine neue Perspektive auf die Erkrankung und eine Neubewertung der Indikation. Ich würde erstens mit den wichtigsten Änderungen zum letzten Verfahren beginnen, insbesondere den neuen Daten zum Gesamtüberleben, zweitens darstellen, warum diese Indikation als kuratives Setting einzustufen ist, und drittens das bekannte Sicherheitsprofil und die Lebensqualität einordnen.

Beginnen wir mit den Daten zum Gesamtüberleben: Ein medianes Gesamtüberleben von über sechs Jahren bei einem Zugewinn von eineinhalb Jahren sind objektiv beeindruckende Werte für die Therapie von Olaparib plus Bevacizumab; ein Ausmaß, das bisher nie erreicht werden konnte. Überhaupt gab es einen Überlebensvorteil für eine neue Therapie in der Erstlinie zuletzt vor über 25 Jahren, 1996 mit der Einführung von Carboplatin und Paclitaxel, jedoch in geringerem Ausmaß. Der erhebliche Zugewinn von 18 Monaten geht mit einer klinisch hochrelevanten Hazard Ratio von 0,68 einher. Betrachtet man die Überlebensraten zum jetzigen Datenschnitt, sehen wir mit 63,5 Prozent einen substanziell höheren Anteil an

Patientinnen, die nach der Therapie mit Olaparib und Bevacizumab weiterhin am Leben sind. Dabei dürfen wir nicht vergessen, dass der Anteil von 47,7 Prozent für den bisherigen Standard bereits einen sehr guten Wert darstellt, der über die letzten Jahre durch immer bessere Primärversorgung und den Einsatz von PARP-Inhibitoren in den Folgelinien erreicht werden konnte.

Das IQWiG hat in seiner Bewertung des Zusatznutzens zwischen zwei zusammengefassten Subgruppen bezüglich des Ergebnisses der Erstlinientherapie differenziert. Das waren einmal Patientinnen mit makroskopischer Tumorfreiheit nach primärer Debulking-Operation und Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Chemotherapie. Für diese leitet das Institut einen erheblichen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben ab.

Auf der anderen Seite fasst das IQWiG Patientinnen mit Tumorfreiheit nach Intervalloperation und Patientinnen mit partiellem Ansprechen zusammen. Für diese zusammengefasste Subgruppe sieht das IQWiG einen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben als nicht belegt an. Aus unserer Sicht ist die differenzierte Ableitung eines Zusatznutzens für die in der Studie PAOLA-1 definierten Subgruppen auf Basis des finalen Datenschnitts methodisch und klinisch nicht sinnvoll.

Zunächst zur Methodik: Im Gegensatz zum Datenschnitt, über den wir vor zwei Jahren gesprochen haben, liegt beim nun vorliegenden finalen Datenschnitt für das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie kein signifikanter Interaktionswert vor. Die Daten sind nun reifer, und die Effekte sind in allen vier Gruppen gleichgerichtet. Das heißt, in allen Subgruppen gibt es einen positiven Effekt zugunsten von Olaparib. Methodisch gibt es daher keinen Ansatz mehr, paarweise Subgruppen zu analysieren.

Zur klinischen Perspektive: Wir haben in der letzten Anhörung bereits die klinische Relevanz der Subgruppen diskutiert. Die übereinstimmende Meinung der Kliniker war, dass der Remissionsstatus bzw. das Ergebnis der Erstlinientherapie nicht als prädiktiver Faktor für eine Therapieentscheidung herangezogen wird. Auch der G-BA bezeichnete die klinische Relevanz und klare Abgrenzbarkeit der Subgruppen in den Tragenden Gründen des ersten Beschlusses als unsicher. Getrennte Aussagen zum Zusatznutzen konnten folglich nicht abgeleitet werden. Im Hinblick auf eine Therapieentscheidung werden solche Subgruppen nicht berücksichtigt. Daran hat sich aus unserer Sicht seit dem ersten Verfahren nichts geändert. Für das Gesamtüberleben ergibt sich somit aus Sicht von AstraZeneca für die gesamte Zielpopulation der Patientinnen ein erheblicher Zusatznutzen von Olaparib und Bevacizumab.

Kommen wir zum zweiten Thema mit wichtigen Änderungen und neuen Daten, kuratives Therapieumfeld und Anerkennung der Vermeidung von Rezidiven als patientenrelevanter Endpunkt: Bei der hier zur Diskussion stehenden Indikation, also Frauen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und Primärtherapie, ist zu Beginn der Therapie von einer kurativen Therapiesituation auszugehen. Das Ziel der Behandlung aus Operation, platinbasierter Chemotherapie und der Erhaltungstherapie ist die Heilung der Patientin. Bei der Mehrheit der Patientinnen kann damit eine Tumorfreiheit erreicht werden. Die Patientin beginnt die Primärtherapie mit kurativer Intention. Die PAOLA-1-Studie zeigt nun außergewöhnliche Daten zur Vermeidung von Rezidiven.

Beim letzten Mal hatten wir Daten nach drei Jahren. Nun, zum Beobachtungszeitpunkt fünf Jahre nach Randomisierung, sind immer noch 52,9 Prozent der Patientinnen, die Olaparib und Bevacizumab bekommen haben, ohne Rezidiv, während dies in der Kontrollgruppe lediglich 20,8 Prozent sind. Das Risiko für ein Rezidiv oder Tod wurde um 64 Prozent reduziert. Das mediane rezidivfreie Überleben lag bei circa fünfeneinhalb Jahren unter Olaparib plus Bevacizumab gegenüber lediglich 1,5 Jahren unter dem bisherigen Standard, sprich: eine nahezu Vervierfachung des rezidivfreien Überlebens. Wir sehen damit eine Aufrechterhaltung der Chance auf Heilung unter Olaparib plus Bevacizumab über den Zeitraum von fünf Jahren hinaus, und das für die Mehrheit der Patientinnen mit

Tumorfreiheit. Das heißt, diese Patientinnen sind nicht nur Langzeitüberlebende, sondern sie überleben auch rezidivfrei ohne nachweisbaren Tumor.

Das kurative Potenzial wird auch durch eine weitere Phase-III-Studie im fortgeschrittenen Ovarialkarzinom gestützt, nämlich die Studie SOLO-1. Langzeitdaten aus dieser Studie, in der Olaparib als Monotherapie bei Patientinnen mit fortgeschrittenem Ovarialkarzinom und BRCA-Mutation untersucht wurde, zeigen nach fünf und sieben Jahren Nachbeobachtungszeit ebenfalls vergleichbar hohe Raten an rezidivfreien Patientinnen. Das Scheitern eines kurativen Therapieansatzes ist grundsätzlich patientenrelevant. Das rezidivfreie Überleben ist nach unserer Auffassung zu berücksichtigen, da wir mit den neuen Daten 64 Prozent Risikoreduktion erreichen und mehr als die Hälfte dieser Patientinnen im Beobachtungszeitraum über fünf Jahre rezidivfrei lebt, wenn sie Olaparib plus Bevacizumab erhalten hat.

Neben dem erheblichen Vorteil beim rezidivfreien Überleben ergeben sich für Olaparib plus Bevacizumab weiterhin erhebliche Vorteile im progressionsfreien Überleben für die gesamte Zielpopulation, 58 prozentige Risikoreduktion und mehr als Verdopplung der Zeit ohne Progress oder Tod auf fast vier Jahre. Das ist ein Zugewinn von 29 Monaten. Dieser Vorteil setzt sich nahezu unvermindert in die Folgelinien fort, mit klinisch relevanten Hazard Ratios von 0,43, 0,56 und 0,54 für die Zeit bis zur ersten Folgetherapie, PFS 2 und der Zeit bis zur zweiten Folgetherapie und zusammen letztlich in dem genannten Gesamtüberlebensvorteil.

Nun zum dritten Thema, dem Sicherheitsprofil und der Lebensqualität: Olaparib ist ein für Ärztinnen und Ärzte seit 2015 bekannter Wirkstoff, der mittlerweile in verschiedenen Indikationen eingesetzt wird. Damit sind die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen bei den hier behandelnden Onkologen und Gynäkologen bekannt und können häufig mit Therapiepausen und der Dosisreduktion gemanagt werden. Die Kombination von Olaparib mit Bevacizumab zeigte zudem im Vergleich zu den Sicherheitsprofilen der Einzelsubstanzen keine neuen Sicherheitssignale. Im Wesentlichen sind es für Olaparib die Nebenwirkungen Anämie, Übelkeit und Fatigue. Diese sind unter der Behandlung zumeist von kurzer Dauer. So lag die Dauer von Übelkeit und Anämie im Median bei unter 1,5 Monaten, die Dauer der Fatigue bei etwa zwei Monaten und führten vereinzelt zum Abbruch der Therapie.

Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen war die einzige Überkategorie mit Nachteilen. Insgesamt lagen keine signifikanten Unterschiede in den Gesamtraten von schweren unerwünschten Ereignissen und schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen vor. Auch bei den Nebenwirkungen von speziellem Interesse AML, MDS gab es weder auffällige noch neue Signale oder Unterschiede gegenüber der Kontrolle. Hervorzuheben ist, dass die Gabe von Olaparib im Anwendungsgebiet nur über einen Zeitraum von 24 Monaten erfolgt, es aber einen anhaltenden Effekt der Therapie für alle Wirksamkeitsendpunkte weit über den Behandlungszeitraum hinaus gibt, wie wir gesehen haben.

Zudem sehen wir den Erhalt einer Lebensqualität, die mindestens mit der Lebensqualität im Kontrollarm vergleichbar ist. Die Nebenwirkungen von Olaparib schlagen sich somit nicht negativ auf die Lebensqualität der Patientinnen nieder. Mit den beschriebenen Ergebnissen der PAOLA-Studie hat sich Olaparib in der Kombination mit Bevacizumab als weiterer und neuer Standard in der Erstlinienerhaltungstherapie etabliert und wird neben Niraparib und Bevacizumab von der deutschen S3-Leitlinie und den ESMO-Leitlinien empfohlen.

Ich fasse noch einmal zusammen: Formal ist es eine neue Bewertung, die wir heute betrachten. Grundlage der Bewertung sind die gemäß Befristung neu eingereichten Daten zum finalen Datenschnitt des Gesamtüberlebens.

Erstens. Eine valide Datenlage zeigt eine erhebliche Verlängerung der Gesamtüberlebensdauer um eineinhalb Jahre bei einem bisher beim Ovarialkarzinom nie zuvor erreichten medianen Überleben von 6,3 Jahren. Dies sind Werte, die für die gesamte Zulassungspopulation gelten und nicht plausibel in Subgruppen zu betrachten sind.

Zweitens. Für mehr als die Hälfte der Patientinnen, die vor der Behandlung mit Olaparib tumorfrei waren, erreicht die Behandlung mit Olaparib langanhaltende Effekte zur Vermeidung von Rezidiven, und die Chance auf Kuration bleibt auch nach fünf Jahren erhalten.

Drittens. Die am häufigsten auftretenden Nebenwirkungen sind bei den Behandlerinnen und Behandlern bekannt und können häufig mit Therapiepausen oder Dosisreduktion gemanagt werden.

Viertens. Die erheblichen Wirksamkeitsvorteile werden trotz Nebenwirkungen und trotz einer erhöhten Abbruchrate wegen Nebenwirkungen erreicht, wobei die Lebensqualität im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht beeinträchtigt wird. Die auftretenden Nebenwirkungen können daher die erheblichen Wirksamkeitsvorteile nicht infrage stellen.

Damit können wir gerne in die Diskussion gehen, und ich möchte das Wort an Sie zurückgeben, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlenhoff, für diese Einführung. Sie haben den aus meiner Sicht entscheidenden Punkt angesprochen: Macht die Subgruppenaufteilung methodisch und klinisch Sinn? Deshalb meine erste Frage an Herrn Wörmann und Herrn Grabowski: Wir haben hier die Aufteilung, die das IQWiG auf der Basis oder in Abhängigkeit des Ergebnisses der Erstlinientherapie der Patientinnen vorgenommen hat. Dabei zeigen sich unterschiedliche Ergebnisse für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Primärtherapie bzw. nach Chemotherapie und für Patientinnen ohne nachweisbaren Tumor nach Intervalloperation bzw. mit partiellem Ansprechen. Die wichtigste Frage, die wir heute diskutieren müssen, ist: Welche Bedeutung haben die hiermit adressierten Unterschiede in der Primärtherapie in der klinischen Praxis? Wir haben das, was Herr Mühlenhoff ausgeführt hat, schon bei der Erstbewertung ausführlich diskutiert. Damals haben wir aus verschiedenen Gründen diese Aufteilungen nicht vorgenommen. Mich interessiert Ihre Sicht dazu. Herr Wörmann hat sich als erster gemeldet, dann käme Herr Grabowski dran. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Guten Morgen. Eine kurze Einführung: Insgesamt bestätigen wir das, was eben dargestellt worden ist. Wir sind zufrieden, dass die Langzeitergebnisse jetzt so herausgekommen sind, wie sie sind, dass es in der Tat einen Überlebensvorteil gibt. Das bestätigt noch einmal – Herr Vervölgyi darf jetzt freundlich lächeln –, dass Langzeitbeobachtungen notwendig sind. Es ist auch gut, wenn sich klare Erstergebnisse im Überlebensvorteil umsetzen.

Vielleicht noch ein Punkt, der uns wichtig ist: Es gab hier eine sehr hohe Crossover-Rate im Rezidiv. Das heißt, sehr viele Patientinnen haben in der Zweitlinientherapie PARP-Inhibitoren bekommen. Das Ergebnis im Überlebensvorteil zeigt jetzt offensichtlich, dass es sinnvoll ist, diesen PARP-Inhibitor früher einzusetzen. Wenn man sich bei den Patientinnen die Kurven anschaut, sieht man in der Tat, dass es auch bei den Patientinnen in der Kontrollgruppe eine relativ gute Langzeitüberlebensrate gibt, auch mehr, als wir das in der Vergangenheit bisher gesehen haben.

Das heißt, für uns gibt es zwei Botschaften: Die Kombination Olaparib und Bevacizumab verlängert die Überlebenszeit. Das Zweite ist: Insgesamt ist für den Effekt besonders wichtig, das Präparat wirklich früh einzusetzen. Das ist deshalb so wichtig, weil wir uns mit der Zusammenfassung, die eben gemacht wurde, dass es sich hier in jedem Falle um ein kuratives Konzept handelt, noch etwas schwer tun. Unsere Formulierung im Moment ist: Das Potenzial für die Heilung ist verbessert, so steht es wörtlich in der letzten Publikation zu diesen Daten. Wir wünschen, dass es so ist, aber das Plateau ist nicht eindeutig. Das heißt, es gibt nach Monaten, auch nach Jahren noch Rezidive. Deshalb sind wir etwas vorsichtiger.

Der Punkt, den Sie gerade ansprachen, Herr Hecken, ist: Wie gut ist die Diagnostik in den letzten Jahren geworden, um ein Rezidiv, ein partielles Ansprechen zu sehen? Anders gesagt:

Gegenüber der ersten Bewertung haben wir jetzt bessere Methoden, um zu sagen, dass wir eine komplette Remission haben und nicht eine partielle Remission. Wir müssen kritisch sagen, dass sich das nicht verbessert hat. Das heißt, die Argumente, die wir damals genannt haben, dass unsere Methoden der Bildgebung nicht hundertprozentig zuverlässig sagen, ob es eine komplette Remission gibt oder nicht, haben sich leider nicht verbessert. Das heißt, die Argumente, die wir damals hatten, sind weiterhin gültig.

Es fällt uns schwer, bei einer Patientin mit Bildgebung zu sagen, dass sie eine komplette Remission hat. Das ist auch dafür relevant, dass wir intensiv diskutieren, wie wir bei Frauen mit einer BRCA als einer genetischen Belastung eine Früherkennung machen können. Auch dafür haben wir keine vernünftige Methode, das zu tun. Das heißt, unser Argument zurzeit ist, da die Methode so unsauber ist, um eine komplette Remission zu sagen, können wir zum jetzigen Zeitpunkt nicht im Patientinnenkontakt sagen, wir dürfen Olaparib nicht mehr einsetzen, weil wir Verdacht auf eine partielle Remission haben und eine nicht komplette Remission. Es ist keine perfekte Welt, aber sie hat sich seit dem letzten Stellungnahmeverfahren leider nicht verbessert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Herr Dr. Grabowski, bitte.

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Ich kann mich dem, was Professor Wörmann gesagt hat, anschließen. PARP-Inhibitor ist ein Riesenschritt nach vorne in der Therapie des Ovarialkarzinoms. Jetzt haben wir die PARP-Inhibitoren in der First-Line-Situation und die vorhandene Datenverbesserung des Gesamtüberlebens. In Bezug auf Ihre Frage zu der Unterteilung Primärtumorrest nach Intervalloperation: Klinisch ist das nicht so beliebt. Wir betrachten eher, ob der Tumorrest vorhanden ist oder nicht. Dann betrachten wir natürlich das Ansprechen der Therapie, ob es sich um ein komplettes oder partielles Ansprechen handelt. Aber die Unterteilung nach primär oder nach Intervalloperation spielt eine etwas geringere Rolle. Zudem ist die Datenlage zu den beiden Verfahren in der Adjuvanz und primär, bisher in den Arbeiten aus dem europäischen Raum ungefähr vergleichbar.

Zudem möchte ich erwähnen, dass der Einsatz von PARP-Inhibitoren beim Ansprechen auf die Therapie sinnvoll ist. Das sehen wir auch in der Rezidivsituation – das hat Professor Wörmann schon gesagt –, vor allem bei dem primären Ovarialkarzinom. Der Effekt der PARP-Inhibitoren startet erst nach Beendigung der Chemotherapie und nach der durchgeführten Operation. Das ist der entscheidende Punkt, von dem die Patientinnen profitieren. Die Voraussetzung ist das Ansprechen auf die Therapie, aber nicht anhand der Unterteilung, ob das tatsächlich nach Primäroperation, nach der Chemotherapie oder nach der Intervalloperation erfolgt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Grabowski. – Erste Frage von Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung. Bitte schön, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich wollte einführend sagen: Ich habe immer noch Probleme mit Verzögerung bei Webex. Es kann einen Moment dauern, bis ich mich laut schalten kann. Bitte nicht die Geduld verlieren, es dauert manchmal einige Sekunden, bis es reagiert. – Ich wollte da noch einmal nachhaken. Herzlichen Dank für die Ausführungen der beiden Teilnehmer der Fachgesellschaften. Ich habe den Ausführungen von Ihnen, Herr Grabowski, entnommen, dass Sie keine unterschiedlichen Gruppen bezüglich der weiteren Therapie und der Prognose sehen, je nach dem, wann man eine complete response erreicht.

Die Gruppen sind aufgeteilt, complete response nach primärer Debulking-OP, also nach Primär-OP, CR nach Intervall-Debulking, das heißt nach neoadjuvanter Therapie, und erst dann kann eine CR bei OP erreicht werden, dann nach Chemotherapie und überhaupt keine CR, also nur eine partial response. Das IQWiG hat hier zwei Gruppen zusammengefasst, CR nach primärer Debulking-OP und nach Chemotherapie, also ein relativ frühes Erreichen einer

CR – fasse ich einmal zusammen – versus CR erst nach Intervall-Debulking, spätes Erreichen einer CR oder gar nicht Erreichen einer CR.

Meine Frage ist, das würde ich gerne möglichst differenziert besprechen, weil ich das Gefühl habe, am Anfang hatten wir in der ersten Bewertung relativ geringe Fallzahlen, Unsicherheiten, medianes OS noch nicht erreicht. Jetzt sind die Daten reifer. Ich habe das Gefühl, da ist etwas, sage ich einmal salopp. Sie haben selber in Ihrer Stellungnahme gesagt, das sei hypothesengenerierend. Daran würde ich gern ein wenig näher gehen. Sind diese Ausprägungen, wann eine CR erreicht wird, nach Ihrer klinischen Erfahrung – das möchte ich gern unterscheiden – mit einer unterschiedlichen Prognose assoziiert? Ich habe dazu ein Paper gefunden, ich habe dazu ein wenig gesucht, das sehr aktuell ist, von 2023 im „International Journal of Gynecological Cancer“ von Angeles, der einen Einfluss auf den Operationszeitpunkt, auf die Rezidivierung und die RFS-Rate sieht, und je früher man eine CR erreicht, desto geringer die Rezidivrate, allerdings retrospektiv. Das ist die erste Frage zur Prognose.

Dann haben wir nicht nur eine unterschiedliche Prognose, wir haben auch innerhalb der Gruppen Unterschiede im Ansprechen auf PARP-Inhibitoren. Auch der Unterschied ist unterschiedlich und größer – ich sage es einmal überspitzt – nach frühem Erreichen einer CR. Da geht es um die prädiktive Frage. Da ist meine Frage: Sind diese Ausprägungen nach Ihrer klinischen Erfahrung prädiktiv für das Therapieansprechen auf PARP-Inhibitoren? Würden Sie mit einem schlechteren Ansprechen auf die Platin-CT und eventuell auch mit einem schlechteren Ansprechen auf PARP-Inhibitoren rechnen, wenn das Debulking erst im Intervall erreicht wird?

Ich war bei der ESMO und habe mitgenommen, dass zum Beispiel, wenn Tumoren platinresistent sind oder schlechter auf Platin ansprechen, sie auch auf PARP-Inhibitoren schlechter ansprechen. Das könnten zum Beispiel die sein, die erst in der Intervall-OP das Debulking erreichen. Könnten Sie dazu noch ein wenig ausführen, vielleicht auch dazu, wie das Ansprechen auf Platin-Folgetherapien nach PARP-Inhibitoren ist? Die wirken sich auch auf das Gesamtüberleben aus, beispielsweise Verlust der Methylierung, epigenetische BRCA-Reversion oder die Hochregulierung von PTP, also dieser Effluxpumpe, mit Entwicklung einer Multi Drug Resistance. Gibt es aus späteren Linien Hinweise, dass so etwas eine Rolle spielen könnte?

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

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank, Frau Müller. Es ist so, dass die Patientinnen, die ein komplettes Ansprechen erreichen, komplett operiert wurden und ohne Tumorrest sind, die sind, die prognostisch am besten zu bewerten sind. Das ist, glaube ich, der Fakt, natürlich je nach Tumorrest und Ansprechen, ob das partiell oder nicht partiell ist. Das hat eine prognostische Bedeutung. Sie haben erwähnt, dass eine retrospektive Arbeit mit Vorsicht zu genießen ist. Wir haben viele Daten, was das angeht, dennoch nicht prospektiv validiert. Eine prospektive Studie zu der Thematik in der Adjuvanz versus Primäroperation ist abgeschlossen, aber die Ergebnisse haben wir noch nicht. Das ist die TRUST-Studie auf deutschem Boden. Wir warten sehr gespannt darauf. Dennoch zeigt sie komplett unterschiedliche Ansätze in der Adjuvanz und Primäroperation. Wir haben erst einmal mit der Tumorlast zu tun, die Wirkung der Chemotherapie wird gezeigt und dann wird die Patientin operiert. In der absoluten Mehrheit der Fälle wird die Tumorfreiheit erreicht. Die Frage, ob die schlechter laufen als die Patientinnen, die komplett operiert worden sind und die Chemotherapie ohne Tumorlast begonnen wird, ist noch nicht endgültig beantwortet.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Eigentlich keine. Die Fragen, die Frau Müller stellt, sind für uns höchst relevant. Gerade die Frage, ob eine sekundäre Resistenz entsteht, ist wichtig. Das haben wir wenig diskutiert. Wir sind im Moment vor allem in der Diskussion, ob es mehr sekundäre hämatologische Neoplasien durch PARP-Inhibitoren gibt, weil der Pathomechanismus das nahelegen würde. Deshalb wird da so intensiv nachgeschaut. Bisher sehen wir diese Unterschiede nicht. Wir sind, was dieses Thema angeht, höchst sensibel, auch Resistenz unter sekundären (akustisch unverständlich). Deshalb sind wir so vorsichtig, zu sagen, die Ergebnisse jetzt schon zu hoch zu jubeln, was das kurative Potenzial angeht.

Aber das, was Herr Grabowski sagt, ist das Entscheidende. Es geht nicht um Prognosen. Es geht um Prädiktion. Es geht darum, ob es einen Einfluss hat. Das ist das, was wir tun. Das hat er gerade beantwortet.

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

Frau Dr. Müller: Herzlichen Dank. Ich habe es so mitgenommen: Ich habe es etwas salopp ausgedrückt. Das ist möglicherweise etwas, was diskutiert wird, aber im Moment hat man noch nicht ausreichend valide Ergebnisse, um aus dem Zeitpunkt des Ansprechens auf eine primäre Chemotherapie bezüglich der Prädiktion des Ansprechens auf PARP-Inhibitoren etwas abzuleiten. Vielen Dank. Das hat mir sehr geholfen.

Vielleicht eine letzte Frage an den pU dazu: Sie haben diese vier Ausprägungen als Stratifizierungsfaktoren in der Studie geplant, und das schon vor Jahren in der PAOLA-1-Studie. Können Sie kurz dazu ausführen, warum Sie das damals gemacht haben? Es muss irgendeine Bedeutung gehabt haben.

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

Herr Dr. Mühlhoff (AstraZeneca): Es ist tatsächlich so, dass es, wie eben dargestellt, Einflussfaktoren gibt, die das Outcome beim Ovarialkarzinom beeinflussen. Dazu gehört die Art der Operation, ob es eine primäre Debulking-Operation oder eine Intervalloperation ist. Dazu gehören das OP-Ergebnis und das Ansprechen auf die Chemotherapie. Man hat versucht, das in den Subgruppen entsprechend zu berücksichtigen. Jedoch ist diese hier gewählte Subgruppeneinteilung, wie eben gehört, ohne klinische Konsequenz, wird auch in den Leitlinien nicht zur Differenzierung der Therapie verwendet, sondern ist damals eher hypothesengenerierend gewesen und wird auch heute so nicht mehr angewendet bzw. gewählt.

Wenn wir uns diese einzelnen Faktoren noch einmal anschauen, ob die Patientin einen Tumorest hat oder nicht, sieht man keine Interaktion. Das heißt, ob ich tumorfrei operiert habe oder nicht, hat keinen Effekt auf das Ergebnis zum Gesamtüberleben im Sinne einer Effektmodifikation gehabt.

Das Gleiche gilt für die Gruppe der Patientinnen, die eine primäre Debulking-Operation oder eine Intervalloperation hatten. Wenn man sich diese beiden Patientengruppen anschaut, spielt es keine Rolle, welche Art der Operation ich durchgeführt habe. Es gab keinen Effekt auf das Ergebnis zum Gesamtüberleben im Sinne einer Effektmodifikation. Auch der Responsestatus, ob ich eine complete response oder eine partial response zu Beginn der Therapie mit Olaparib plus Bevacizumab hatte, hatte keinen Effekt auf das Ergebnis zum Gesamtüberleben im Sinne einer Effektmodifikation.

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

Frau Dr. Müller: Ich weiß nicht, ob Herr Vervölgyi etwas dazu sagen möchte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Er ist der Nächste. Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. Ich hatte die gleiche Frage, wie Frau Müller, vielleicht noch eine Anschlussfrage, weil schon besprochen wurde, wie unsicher die Abgrenzung dieser Patientengruppen ist. Wie haben Sie das in der Studie erreicht? Wenn Sie einen Stratifizierungsfaktor haben, den als Subgruppenmerkmal einsetzen, müssen Sie eine gewisse Sicherheit gehabt haben, die tatsächlich voneinander abzugrenzen.

Vielleicht eine Einordnung dessen, was Sie gerade gesagt haben, weil Sie sagen, Herr Mühlenhoff, es gebe keine unterschiedlichen Effekte: Ich glaube schon, dass man da unterschiedliche Effekte sehen kann. Es ist in dieser Situation relativ auffällig, dass es eigentlich über alle Endpunkte, PFS, PFS 2 und OS, diese Effektmodifikation gibt, wenn man die Gruppen so betrachtet, wie wir sie betrachtet haben. Wenn man den Vergleich von vor zwei Jahren und die Auswertung, die wir jetzt sehen, nimmt, ändert sich der p-Wert für die Interaktionstests ein wenig, das ist richtig, der geht von 0,043 auf 0,0501. Aber de facto sind die Ergebnisse die gleichen. Wir haben zwar zwei Jahre mehr Nachbeobachtung, aber was den Einfluss auf die Effekte angeht, tut sich nicht wirklich etwas. Im Endeffekt, was das angeht, haben wir keinen großen Erkenntnisgewinn. Das heißt, die unterschiedlichen Effekte, die wir damals in diesen drei Endpunkten gesehen haben, bleiben bestehen. Von daher würde ich das nicht unterstreichen, dass Sie sagen, da zeigt sich keine Effektmodifikation. Das würde ich nicht sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Herr Mühlenhoff, Replik?

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Egal, ob wir uns das PFS, das PFS 2 oder das Gesamtüberleben anschauen, in allen Subgruppen ist in all diesen Endpunkten das Ergebnis gleichgerichtet. Das heißt, wir sehen eine Hazard Ratio unter 1 zugunsten von Olaparib. Das war bei der Auswertung von vor zwei Jahren noch nicht der Fall. Wir sehen beim PFS und PFS 2 keine Interaktion diesbezüglich, ob die Patientin tumorfrei oder nicht tumorfrei operiert wurde oder ob die Patientin eine Intervalloperation oder eine primäre Debulking-Operation erhalten hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Dazu habe ich eine Nachfrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Wie haben Sie das berechnet? Haben Sie die einzelnen Gruppen genommen? Haben Sie zwei Subgruppen aus dem Gesamtpool der vier Subgruppen genommen und dafür einzeln die Effektmodifikation berechnet, oder haben Sie das übergreifend gemacht? Ich kann mir nicht vorstellen, wie Sie auf diese Interaktionstests gekommen sind. Wenn man die vier Gruppen sowohl für das PFS als auch für das PFS 2 nimmt und eine Interaktion errechnet, sind die jeweils signifikant. Deshalb die Nachfrage, wie Sie vorgegangen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mühlenhoff.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Das macht Herr Bergner.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Was Herr Mühlenhoff beschrieben hat, ist eine paarweise Betrachtung von Subgruppen mit den Ergebnissen, die wir in den Subgruppen zusammenfasst sehen. Wir nehmen die klinischen Einzel-Items der zusammengefassten Subgruppen – das Ansprechen auf die Chemotherapie, das Outcome der Primäroperation, die Art und Weise der Primäroperation – und schauen uns diese Subgruppen an. Wenn man sich diese Subgruppen betrachtet, zeigen die Subgruppen in einer Eins-zu-Eins-Betrachtung jeweils keinen positiven Interaktionswert. Die Werte und Ergebnisse sind jeweils für das Gesamtüberleben deutlich gleichgerichtet.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Vielen Dank. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie die Subgruppen nicht mehr nach der ursprünglich geplanten Stratifizierung, sondern anhand des Ergebnisses der Operation oder des Ansprechens neue Subgruppen gebildet. Sehe ich das richtig? Das heißt, Sie sind post hoc hingegangen und haben neue Subgruppen gebildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bergner.

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Genau, das sind die Subgruppen, die wir betrachtet haben, um das klinisch einzuordnen.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Methodisch sinnvoll wäre es, erst einmal bei den ursprünglich geplanten Subgruppen zu bleiben. Man kann hingehen und verschiedene Subgruppen bilden, und dann sieht man gegebenenfalls keine Effektmodifikation mehr. Aber methodisch sinnvoll ist es, sich an der geplanten, präspezifizierten Herangehensweise zu orientieren, wie Sie es in der Studie geplant haben.

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

Herr Dr. Bergner (AstraZeneca): Hier nur kurz zur Einordnung: Genau das haben wir mit dem finalen Datenschnitt getan. Auch da sehen wir für die vier Subgruppen keinen positiven Interaktionsterm mehr, sodass eine paarweise Zusammenführung von Subgruppen, die dann getrennt betrachtet werden, aus unserer Sicht auch methodisch nicht angebracht ist. – Das nur zur Einordnung.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Wir haben es bei der Erstbewertung schon gesehen. Wir haben über alle vier Subgruppen positive Interaktionstests bezogen auf das Alpha von 0,05 Prozent gesehen. Da haben wir gesehen, wenn man jeweils zwei Gruppen zusammenfasst, dass die Effektmodifikation noch einmal wesentlich deutlicher wird. Das Gleiche haben wir jetzt auch gemacht, weil wir die Erstbewertung nicht ignorieren können. Die Ergebnisse, die wir da gesehen haben, sind immer noch da. Wenn man sich diese zusammengefassten Subgruppen ansieht, ist auch die Interaktion immer noch da. Deshalb jetzt zu sagen, es gebe keine Interaktion mehr, stimmt nicht. Das ist einfach nicht wahr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mühlenhoff, Replik darauf?

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Wir möchten noch einmal festhalten: Der Interaktionswert in Bezug auf das Merkmal Ergebnis der Erstlinientherapie liegt in diesem neuen Datenschnitt über 0,05. Somit liegt für das Gesamtüberleben klar keine Effektmodifikation vor. Alle Subgruppen weisen einen Effekt zugunsten von Olaparib auf. Das heißt, die Effekte sind in allen Subgruppen gleichgerichtet. Sowohl die Statistik als auch die klinische Einschätzung, dass es methodische Ungenauigkeiten in der Bildgebung zur sicheren Differenzierung gibt, zeigen uns, dass die Subgruppen nicht klar abgrenzbar sind. Daher sehen wir hier klar einen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlenhoff. – Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Sie haben recht, Herr Mühlenhoff. Im Unterschied zur ersten Bewertung, als es nur eine knappe Effektrichtungsumkehr zwischen diesen beiden vom IQWiG gebildeten zusammengefassten Subgruppen gab, ist das jetzt nicht mehr der Fall. Allerdings liegen die oberen Konfidenzintervallgrenzen für die beiden Subgruppen, die vom IQWiG zusammengefasst wurden, sehr weit von der 1 entfernt. Die haben einen ganz ähnlichen Effekt, das muss man schon sagen, und es sind jetzt wesentlich mehr Patienten. Sie haben recht, wir haben jetzt keine Effektrichtungsumkehr mehr, sondern einen unterschiedlich ausgeprägten Effekt in den verschiedenen Subgruppen. Das nur dazu.

Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften in eine andere Richtung. Im Anwendungsgebiet sind alle HRD-positiven Tumoren umfasst. Es ist nur eine Interessensfrage. Gibt es Hinweise aus Ihrer klinischen Erfahrung, dass es Unterschiede im Ansprechen zwischen denen gibt, die eine BRCA1/2-Mutation haben, und denen, die BRCA1-Wildtyp haben, aber HRD-positiv sind?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Wörmann, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, die haben wir bisher nicht. Das ist eine große Frage für uns, weil die große Frage ist, ob wir damit potenziell auch Kombitherapien oder Intensität steuern könnten. Ich kenne bisher keine Daten. Jetzt bin ich aber vielleicht nicht ganz auf dem neuesten Stand der Gynonkologie vom Januar. Herr Grabowski weiß, ob es etwas Neues gibt. Mein Status ist, dass wir bisher keine prädiktiven Informationen haben.

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

Herr Dr. Grabowski (NOGGO): Vielen Dank. Klinisch haben wir keine neuen Hinweise. Ich kann mich dem anschließen. Dazu brauchen wir Studiendaten. Klinisch kann man das schwer beurteilen.

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

Frau Dr. Müller: Ja. Ich habe das vielleicht auch falsch von der ESMO mitgenommen. Ich bin nicht sicher, ob es in dieser Linie eine Post-hoc-Subgruppenanalyse dazu gab, in der sich eine Effektmodifikation gezeigt hätte. Es hat mich nur interessiert, ob Sie das sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mühlenhoff von AstraZeneca.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Vielleicht kann ich dazu die Daten aus dieser Studie kurz erwähnen. Wir haben auch hier geschaut, und bezüglich des Gesamtüberlebens sehen wir eine Hazard Ratio von 0,61 für die BRCA-mutierten Patienten und von 0,68 für die nicht BRCA-mutierten. Auch beim PFS und PFS 2 sehen wir vergleichbare Hazard Ratios in den beiden Gruppen, also keine signifikanten Unterschiede zwischen diesen beiden Gruppen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlenhoff. – Gibt es weitere Fragen? Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Ihnen die Gelegenheit, Herr Mühlenhoff, wenn Sie es wünschen, kurz zusammenzufassen. Dann können wir die Anhörung beenden.

Herr Dr. Mühlenhoff (AstraZeneca): Vielen Dank, dass wir die Gelegenheit hatten, die neuen Daten der PAOLA-1-Studie zu diskutieren. Ich glaube, unsere Position ist sehr deutlich geworden. Ich darf mich für die Diskussion bedanken und gebe das Wort zurück an Sie, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Herzlichen Dank an Herrn Wörmann, Herr Grabowski, dass Sie uns als Experten zur Verfügung gestanden haben. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team, Herr Mühlenhoff. Wir werden das zu werten haben, was hier diskutiert worden ist. Damit schließen wir diese Anhörung. Ich bedanke mich bei Ihnen und wünsche einen schönen Resttag. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:49 Uhr