

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Olaparib (D-900)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 22. Mai 2023

von 11:00 Uhr bis 12:00 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Astra Zeneca GmbH:**

Frau von Bandemer
Frau Fimm
Frau Specht
Herr Heisser

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. Dr. von Amsberg

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bayer Vital GmbH:**

Frau Dr. Burkhardt
Frau Beinhauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Wortmann
Frau Dr. Heymann

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

Frau Dr. Gerstner
Frau Dr. Dr. Dach

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Kiesel
Frau Rämsch

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

Herr Dr. Hubbe
Herr Kullack

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Radiopharmaceuticals:**

Frau Dr. Langhorst
Herr Dr. Krüger

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

Herr Renninger
Frau Vogel

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

Herr Dr. Rasch



Frau Dr. Behring: Ich wünsche Ihnen allen einen wunderbaren Montagmorgen. Sie sind in der Anhörung zu Olaparib, bei uns mittlerweile ein altbekannter Wirkstoff. Mein Name ist Antje Behring, ich leite die Abteilung Arzneimittel. Ich vertrete heute Herrn Hecken. In seinem Auftrag führe ich Sie durch diese Anhörung. Es wird Wortprotokoll geführt, das heißt, alles, was Sie heute sagen und was gefragt und beantwortet wird, geht in die Würdigung zu der Dossierbewertung ein. Das ist also nicht ungehört.

Wie schon gesagt, es geht um den Wirkstoff Olaparib. Ich sage das Indikationsgebiet dazu, weil Olaparib für verschiedene Indikationen bereits zugelassen ist. Heute geht es um die Kombination mit Abirateron und Prednison oder Prednisolon für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, bei denen eine Chemotherapie nicht angezeigt ist. So lautet das derzeitige Anwendungsgebiet. Zu diesem Dossier oder zu dieser Nutzenbewertung haben diverse Fachgesellschaften und Unternehmen Stellung genommen; ich lese kurz vor, wer das war. Der betroffene pharmazeutische Unternehmer, nämlich AstraZeneca, hat natürlich Stellung genommen. Weitere pharmazeutische Unternehmer sind Astellas, Bayer Vital, Janssen-Cilag, Lilly, MSD, Novartis und Pfizer. Von den Fachgesellschaften waren es die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Deutsche Gesellschaft für Urologie. Von den Verbänden war es der vfa.

Heute anwesend in der mündlichen Anhörung – ich lese die angemeldeten Teilnehmer vor, die eine Offenlegungserklärung abgegeben haben und somit den Zugangslink erhalten haben – sind für die Firma AstraZeneca Frau von Bandemer, Frau Fimm, Frau Specht und Herr Heisser, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. von Amsberg, von Bayer Vital Frau Dr. Burkhardt und Frau Beinhauer, für Janssen-Cilag Frau Wortmann und Frau Dr. Heymann, für MSD Frau Dr. Gerstner und Frau Dr. Dr. Dach, von Lilly Herr Dr. Kiesel und Frau Rämisch, von Pfizer Herr Dr. Hubbe und Herr Kullack, von Novartis Frau Dr. Langhorst und Herr Dr. Krüger, von Astellas Herr Renninger und Frau Vogel sowie für den vfa Herr Dr. Rasch.

Dann möchte ich jetzt gerne an den pharmazeutischen Unternehmer übergeben. Wer übernimmt hier die Einführung? – Frau Specht, bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Frau Dr. Behring. – Guten Tag, sehr geehrtes Gremium, sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir weiter fortfahren, möchte ich gerne das Team vorstellen, mit dem ich heute hier bin. Das sind Frau von Bandemer und Frau Fimm aus dem Bereich Medizin bei AstraZeneca. Herr Heisser und ich sind aus dem Bereich Marktzugang.

Wie Frau Dr. Behring bereits gesagt hat: Olaparib ist hier im G-BA, aber auch bei den Ärztinnen und Ärzten ein bekannter Wirkstoff. Er ist bereits seit acht Jahren zugelassen. Erst vor Kurzem wurde hier im Gremium über Olaparib in den Indikationen Mammakarzinom und Ovarialkarzinom diskutiert. Wir sprechen heute, wie angekündigt, über Olaparib in der Indikationserweiterung beim Prostatakarzinom. Ich werde in meinen folgenden Ausführungen auf zwei Themenkomplexe eingehen. Das ist zum einen das neue Anwendungsgebiet und der ungedeckte medizinische Bedarf und zum anderen die Frage der Nutzenbewertung, die Datengrundlage und auch die Daten im Detail.

Zunächst möchte ich gerne zum Anwendungsgebiet ausführen. Olaparib ist seit 2020 beim Prostatakarzinom zugelassen, dort im metastasierten kastrationsresistenten Setting, kurz mCRPC, und zwar bei Patienten, bei denen nach einer hormonellen Therapie eine Progression aufgetreten ist. Dort ist Olaparib nur für Patienten mit einer BRCA-Mutation zugelassen und bereits etablierter Standard. Das hat der G-BA bestätigt, indem er Olaparib bei vorbehandelten Patienten als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie definiert hat.

In dem neuen Anwendungsgebiet, über das wir heute sprechen, ist Olaparib für Patienten indiziert, bei denen zum Zeitpunkt der Behandlung noch keine Indikation für eine Chemotherapie vorliegt, und dort für eine Kombination mit Abirateron. Das Besondere an der Kombination dieser beiden Wirkstoffe sind der synergistische Effekt und der neue Wirkmechanismus. Ich sage das ganz einfach: Abirateron macht die Zellen anfällig für eine Behandlung mit dem PARP-Inhibitor Olaparib. Olaparib wiederum kann die Wirkung von Abirateron verstärken. So können in dem vorliegenden Anwendungsgebiet die Patienten von der Behandlung profitieren, die eine BRCA-Mutation aufweisen, aber auch diejenigen, die keine BRCA-Mutation haben.

Ich möchte auf die Patienten im Anwendungsgebiet eingehen. Diese sind metastasiert und kastrationsresistent. Die relative Fünf-Jahres-Überlebensrate beträgt bei diesen Patienten 57 Prozent. Das ist vergleichsweise gering. Die meisten Metastasen, die hier auftreten, treten in den Knochen auf und können mit erheblichen Schmerzen verbunden sein. Ein Therapieanspruch in diesem Setting ist rein palliativ. Die Kastrationsresistenz bedeutet wiederum, dass der Tumor auf die alleinige Androgenentzugstherapie nicht mehr anspricht. Auch wenn in diesem Setting erfreulicherweise weitere Therapiemöglichkeiten entwickelt und auch zugelassen werden, sind die Behandlungsoptionen für bestimmte Patientengruppen durchaus limitiert. Somit stellt der neue Wirkmechanismus, bestehend aus Abirateron und Olaparib, eine neue, sehr wichtige Therapieoption dar, die mit einer Verlängerung des Gesamtüberlebens um mehr als sieben Monate einhergeht. Diese Wirksamkeit, aber auch die Sicherheit der Kombination Olaparib plus Abirateron wurden in der pivotalen Phase-III-Studie PROpel in einem breiten Patientenkollektiv eindrücklich gezeigt.

Wir kommen zur Nutzenbewertung. Basierend auf der Zulassung hat der G-BA zwei Subpopulationen gebildet und für diese jeweils eine eigene zweckmäßige Vergleichstherapie abgeleitet. Ganz vereinfacht gesagt handelt es sich bei der Fragestellung 1 um unvorbehandelte Patienten mit mCRPC, also um Erstlinienpatienten im mCRPC, bei der Fragestellung 2 um Patienten mit Vorbehandlung im mCRPC. Für die Fragestellung 2 liegen für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vor. Aus unserer Sicht wird der Zusatznutzen der Kombination aus Olaparib und Abirateron für die Fragestellung 1 beansprucht. Alle meine weiteren Ausführungen werden sich auf diese Fragestellung beziehen.

Ich möchte auf die Datengrundlage eingehen. Wir haben mit dem Dossier die Daten aus dem zweiten Datenschnitt der Studie eingereicht. Dieser Datenschnitt wurde vom IQWiG bewertet. Mit der Stellungnahme wurde unsererseits der dritte präspezifizierte Datenschnitt der Studie nachgereicht, und zwar die vollständigen Analysen dazu. Das ist für die Nutzenbewertung der relevante Datenschnitt. Insgesamt bestätigen die aktualisierten Ergebnisse die Ergebnisse aus dem zweiten Datenschnitt. Auf diese Ergebnisse möchte ich gerne detailliert eingehen. In Bezug auf das Gesamtüberleben sehen wir für die Kombination aus Olaparib und Abirateron eine Verlängerung im Median um 7,4 Monate. Das ist aus Patientensicht, aus klinischer Sicht eine eindrückliche und hochrelevante Verlängerung in diesem Setting. Wenn wir uns die Risikoreduktion anschauen – in dieser Situation ist es adäquat, sich das relative Risiko anzuschauen – , so sehen wir eine statistisch signifikante Risikoreduktion für die Gesamtpopulation um 15 Prozent. Das IQWiG hat in seinem Bericht eine differenzierte Zusatznutzenableitung bezüglich des Alters vorgenommen. Abgesehen davon, dass diese differenzierte Ableitung, basierend auf einer rein kalendarischen Altersgrenze, aus unserer Sicht nicht adäquat ist, so sehen wir diese Effektmodifikation in dem dritten Schnitt gar nicht mehr. Somit handelt es sich um keine nachhaltige Effektmodifikation.

Dennoch ist es angezeigt, sich klinisch relevante Subgruppen in dieser Studie anzuschauen. Wir haben für die Subgruppe der Patienten mit der mild symptomatischen und asymptomatischen Erkrankung Daten vorgelegt, darüber hinaus die Daten für die Subgruppe der Patienten mit Mutationen in den homologen Rekombinationsgenen, die sogenannte HRR-Mutation. Dort sehen wir Ergebnisse, die im Einklang mit der Gesamtpopulation stehen. Besonders stark zum Tragen kommt der Effekt von Abirateron und Olaparib aber bei der Subgruppe der

Patienten mit BRCA-Mutation. Dort haben wir eine statistisch signifikante Risikoreduktion bezüglich der Mortalität um 71 Prozent gesehen. Neben dem starken Vorteil im medianen Gesamtüberleben sehen wir auch weitere Wirksamkeitsvorteile in der Gesamtpopulation. Das ist zum einen die 32-prozentige Risikoreduktion im Hinblick auf das radiologische PFS und auch die 72-prozentige Risikoreduktion im Hinblick auf die Rückenmarkskompression. Die Rückenmarkskompression ist eine Einzelkomponente des kombinierten Endpunkts skelettale Ereignisse. Auch wenn die Rückenmarkskompressionen nicht so häufig auftreten, zum Glück, so handelt es sich in jedem dieser Fälle um einen medizinischen Notfall. Aus Sicht des Patienten ist dieser Endpunkt also hochrelevant.

Ferner haben wir uns für die Gesamtpopulation die Zeit bis zur ersten Chemotherapie angeschaut. Auch diese ist unter Olaparib und Abirateron signifikant verlängert. In dem palliativen Setting des mCRPC handelt es sich bei der Verzögerung der Zeit bis zur ersten Chemotherapie um ein relevantes Therapieziel. Auch aus Sicht der Patienten ist das hochrelevant.

Wenn wir uns jetzt neben den Wirksamkeitsergebnissen noch die Sicherheitsergebnisse anschauen, so sehen wir im dritten Datenschnitt ein konsistentes Bild im Vergleich zum zweiten Datenschnitt. Natürlich ist es von großer Bedeutung, die Nebenwirkungen dieser Kombinationen zu kennen, um den sicheren Einsatz von Abirateron und Olaparib zu gewährleisten. Alle Nebenwirkungen sind in der Fachinformation ausführlich adressiert und mit Handlungsempfehlungen versehen. Die meisten Nebenwirkungen können durch Dosisreduktion oder Dosisunterbrechungen behoben werden.

Wenn wir uns nun die Lebensqualität in der Studie anschauen, so sehen wir zwischen den beiden Armen keine signifikanten Unterschiede. Man kann also sagen, dass die gute Lebensqualität, die zur Baseline vorherrschte, im Verlaufe der Studie unter der Kombination von Olaparib und Abirateron aufrechterhalten werden konnte. Das hat in dem vorliegenden Setting einen besonderen Stellenwert.

Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass, basierend auf den Ergebnissen des dritten Datenschnitts, eindruckliche klinische Wirksamkeitsvorteile für die Gesamtpopulation der unvorbehandelten Patienten vorliegen, insbesondere basierend auf dem OS-Vorteil von über sieben Monaten. Unter Berücksichtigung der gleichbleibenden gesundheitsbezogenen Lebensqualität, des bekannten Sicherheitsprofils und der Gesamtheit der Wirksamkeitsvorteile sehen wir eine nachhaltige und deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens. Aus unserer Sicht ist für Olaparib und Abirateron in der Fragestellung 1 der unvorbehandelten Patienten ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen abzuleiten. – Ich bedanke mich an dieser Stelle für Ihre Aufmerksamkeit und übergebe an Sie, Frau Dr. Behring.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank, Frau Specht. – Sie haben gerade gesagt, Sie beschränken sich auf die unvorbehandelten Patienten. In der Studie war nicht eingeschränkt, wofür die Patienten geeignet waren oder nicht. Es geht um die Einschränkung in Ihrem Anwendungsgebiet: für Chemotherapie nicht geeignet. Die EMA hat es auf diese Population eingeschränkt. Nun geht unsere Frage an die Kliniker: Wie beurteilt ein Kliniker, ob ein Patient für eine Chemotherapie geeignet ist oder nicht, oder wie wählt ein behandelnder Arzt in diesem Fall aus – die Geeignetheit für Chemotherapie, ja oder nein –, ob Olaparib infrage kommt? – Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Letztlich ist für uns so wie für die Patienten auch eine Chemotherapie eine Behandlung, die meistens mit mehr Nebenwirkungen als andere Therapien einhergeht. Ich erinnere mich, als wir die Leitlinie aktualisiert haben – Herr Wörmann und Frau von Amsberg waren dabei –, haben wir uns gerade im Hinblick auf das Olaparib entschieden, das mit starken Empfehlungen zu versehen. Wir haben alle die Grundkonstellation, dass viele Patienten zu Beginn ein neues Hormonpräparat bekommen. Wir wollten im Gefolge einen Mode-of-Action-Wechsel. Ein Mode-of-Action-Wechsel wäre die Chemotherapie. Damals haben wir lange diskutiert, in welche Richtung wir die Empfehlung aussprechen. Wir haben damals entschieden – Herr Wörmann war sogar die treibende Kraft, wenn ich das richtig in

Erinnerung habe –, starke Empfehlungen auszusprechen, weil wir das Nebenwirkungsprofil anderer Therapien in der Regel als geringer einschätzen. Manchmal haben Patienten langfristige Folgeerscheinungen, mit denen sie nach der Chemotherapie zu kämpfen haben, zum Beispiel die Polyneuropathie. Von daher: Wir versuchen eine Chemotherapie, wenn sie indiziert ist, frühzeitig einzusetzen, aber wir versuchen die Nebenwirkungen der Chemotherapie unter Umständen hinauszuzögern. Manche Kliniker haben die Herangehensweise, zu sagen: Wir geben die Chemotherapie, weil sie ohnehin irgendwann kommt, in dem Fall, wo sie irgendwann eingesetzt werden muss, besser früh, weil die Patienten das noch besser tolerieren können. Aber ich glaube, sowohl viele Patienten als auch viele Ärzte haben zumindest die Tendenz, eine Chemotherapie eher zu einem späteren Zeitpunkt einzusetzen.

Frau Dr. Behring: Frau von Amsberg.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Dem würde ich völlig zustimmen. Ich würde vielleicht dazu ergänzen, dass wir das Docetaxel in der Studie TAX 327 einsetzen und dass es überwiegend symptomatische Patienten waren und wir eigentlich in der Erstlinie des kastrationsresistenten Settings, also mit Auftreten der Hormonunabhängigkeit bei den asymptomatischen oder mild symptomatischen Patienten, sofern nicht vorher gegeben oder im Einzelfall in Sequenz, die neuen androgenrezeptorgerichteten Medikamente bevorzugen würden, sofern keine BRCA-Alterationen vorhanden sind. Das war der Stand bis zur PROpel-Studie. So war auch die Empfehlung der Leitlinie.

Frau Dr. Behring: Das heißt, dass diese Zulassungseinschränkung für Sie dadurch eine Änderung ergibt, dass sie sagen: nur für Patienten, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind oder für die eine Chemotherapie nicht indiziert ist, dass es ein Kriterium gibt?

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Jetzt habe ich Ihre Frage nicht ganz verstanden.

Frau Dr. Behring: Wenn Sie sagen, Sie haben schon eher die Präferenz für Olaparib gegeben.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Das war vorher schon so. Wenn Patienten in der mCRPC-Situation in der ersten Behandlungslinie mild oder asymptomatisch waren, hat man aufgrund der von Herrn Grimm genannten Punkte zu dem Nebenwirkungsprofil versucht, die Chemotherapie in diesem palliativen Setting eher später zum Einsatz zu bringen, um die chronischen Toxizitäten hinauszuzögern und auch die Akuttoxizitäten zu mindern.

Frau Dr. Behring: Gut, danke. – Jetzt habe ich einige Meldungen provoziert. Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): In Ergänzung zu dem, was Frau von Amsberg gesagt hat: Die Leitlinie war früher letztlich nicht so gestrickt, dass wir gesagt haben, wir unterscheiden asymptomatische/mild symptomatische und symptomatische Patienten. Mit der letzten Aktualisierung hat sich das dahin gehend geändert: Wir hatten mehr Optionen, und die Art der Vortherapie, die stattgefunden hat, hat mehr Bedeutung bekommen. Dann ist ein neues Kapitel eingefügt worden, dass wir eben die Sequenz unter Berücksichtigung der Vortherapie beachten mussten. Hier kam mit Blick auf die Frage: „Wann ist die Chemotherapie indiziert?“, Olaparib als erste Alternative dazu. Das haben wir vorher gesehen, allerdings bei den BRCA-mutierten Patienten und einer BRCA-gerichteten Diagnostik.

Frau Dr. Behring: Danke, jetzt wird es langsam klarer. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Als Ergänzung. Klinisch nicht indiziert ist nicht gleich kontraindiziert. Es ist eine völlig andere Liga für uns. Kontraindiziert heißt, dass es richtig Gründe gibt, es nicht zu geben. Klinisch indiziert heißt: Aufgrund der Abwägung – das, was Frau von Amsberg und Herr Grimm klar gesagt haben –, aufgrund der Indikation halten wir das für die bessere Wahl und eine Chemotherapie, zum Beispiel auch eine Wiederholung eines Taxans, für klinisch nicht indiziert.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank für die Klarstellung. – Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Danke schön. – Herr Wörmann, Sie haben einen Teil meiner Frage schon beantwortet, die Zulassungseinschränkung. Ich habe jetzt insofern mitgenommen, dass im Unterschied zu einem Kriterium, Chemotherapie geeignet oder nicht geeignet, dies impliziert, dass, wenn geeignet, das sozusagen eine „favorite option“ wäre, dieses Kriterium nicht so trennscharf ist und sich im zeitlichen Verlauf, wie wir gehört haben, ändern kann, auch Präferenzen, ob man die Spättoxizitäten höher gewichtet und später haben will oder ob man die Akuttoxizitäten, die man vielleicht früher eher besser wegsteckt als im späteren Krankheitsverlauf, mehr so oder so gewichtet, das heißt, es gibt keine ganz klare Abgrenzung. In der Studie, in der alle drin waren, könnte man die sich mehr vornehmen. So habe ich das jetzt mitgenommen, zu sagen: Das sind die Patienten, die gehören da rein, und das sind die, die gehören nicht rein, das ist nicht ein fixes Kriterium. Widersprechen Sie mir, wenn ich das falsch verstanden habe. – Er will widersprechen.

Frau Dr. Behring: Herr Wörmann, Bestätigung oder Widerspruch?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ausdrücklich kein Widerspruch. Es geht wirklich darum, dass wir hier mit der Vielzahl der Optionen, die in den letzten drei bis vier Jahren dazugekommen sind, eine deutliche individualisierte Therapie hinbekommen. Dann ist es eine Abwägung, die wir haben. Wir freuen uns natürlich, dass das abgemildert ist. Deswegen finde ich die EMA-Formulierung in der Zulassung, „nicht indiziert“, eine korrekte Formulierung.

Frau Dr. Behring: Gut, danke. – Herr Bartmann von der KBV zum gleichen Thema noch eine Frage?

Herr Dr. Bartmann: Es geht um die erste Therapiegruppe und um die zVT Abirateron/Enzalutamid, die nur für asymptomatisch und leicht symptomatische Verläufe zugelassen ist. Inwiefern ist aus Sicht der Kliniker das Anwendungsgebiet dadurch ausreichend abgedeckt?

Frau Dr. Behring: Ich glaube, die Frage ist ein bisschen unklar. Abirateron/Enzalutamid nur für mild symptomatische und asymptomatische Patienten, die Zulassung von Olaparib schränkt nicht auf Symptomatik ein. Ich glaube, das war die Sache. Setzen Sie trotzdem Abirateron/Enzalutamid für alle Patienten ein, ob symptomatisch oder nicht? – Frau Professor von Amsberg.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Das geht ein bisschen mit dem „klinisch indiziert“ oder „klinisch nicht indiziert“ einher. Die Patienten, die wir wahrscheinlich am ehesten für klinisch indiziert für eine Chemotherapie halten würden, wären die hoch symptomatischen Patienten mit einem hohen Behandlungsdruck, mit einer wahrscheinlicheren klinischen Symptomatik. Ergänzend dazu sollte man hinzufügen, dass die Zulassung von Abirateron und Enzalutamid in der mCRPC-Situation aufgrund der Studien damals erfolgt ist, weil da nur mild und asymptomatisch eingeschlossen wurde. Wir haben aber nach Chemotherapie in der hormonsensitiven Situation jeweils Studien, die gezeigt haben, dass die Effektivität bei symptomatischen Patienten sehr wohl vorhanden ist. Deswegen müsste man sowieso ein großes Fragezeichen dahinter machen, ob es nicht auch eine sinnvolle Behandlung für die symptomatischen Patienten in der Situation wäre, die so in der Studie nicht abgedeckt worden ist. Das hatten wir auch im Hintergrundtext der Leitlinie damals ausgeführt.

Frau Dr. Behring: Herr Bartmann, beantwortet das Ihre Frage?

(Herr Dr. Bartmann: So weit ja, vielen Dank!)

Herr Grimm hat noch etwas zu ergänzen.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ja, vielleicht in Ergänzung dazu. Nicht im kastrationsrefraktären Setting sind Studien für Abi und Enza gelaufen, und zwar bei Patienten vor Chemotherapie und auch nach Chemotherapie. Das waren separate Studien. Die Patienten haben das Docetaxel in einem symptomatischen Stadium bekommen, sie hatten zumindest irgendwann Symptome gehabt. Am Ende reden wir in der Regel von Knochenschmerzen, die auch durch

Schmerzmittel eingestellt werden können. Das war möglicherweise nicht mehr eine vergleichbare Population wie die in der Docetaxel-Studie.

Frau Dr. Behring: Danke. – Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wir haben die ganze Zeit über unvorbehandelte Patienten gesprochen. Die zweite Gruppe, die der vorbehandelten Patienten, blieb bislang ohne Daten. Es wurde identifiziert: Es gibt eine Studie 8, bei der Daten im Vergleich von Olaparib plus Abirateron gegenüber Abirateron für vorbehandelte Patienten vorliegt. Damit wäre diese Studie eigentlich geeignet gewesen, die Patientenpopulation b) zu bedienen, für die bislang keine Daten vorliegen. Vom IQWiG wird hierzu ausgeführt, dass diese Studie im Dossier hätte vorgelegt werden müssen. Aus Ihrer Stellungnahme geht aber hervor, dass Sie diese Studie als ungeeignet erachten. Können Sie dazu ausführen, warum diese Studie aus Ihrer Sicht wirklich ungeeignet ist?

Herr Heisser (AstraZeneca): Die Anforderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist eindeutig eine Multikomparatorstudie, um die zVT zu bedienen. Die Studie 8 ist eine Singlekomparatorstudie im Vergleich zu Abirateron und deswegen nicht geeignet.

Frau Dr. Behring: Direkt dazu, Frau Nink. Vielleicht können Sie die Frage konkreter formulieren als ich.

Frau Nink: Dazu hätte ich eine Nachfrage, weil uns das aus Ihrer Stellungnahme nicht so richtig deutlich geworden ist. Wir hatten die Situation zunächst einmal im Dossier selbst, dass Sie diese Studie, obwohl sie im Anwendungsgebiet war, gar nicht in Ihrer Studienliste aufgeführt haben. Das haben wir auch beschrieben. Sie haben sie ausschließlich in der Studienregisterrecherche und in der bibliographischen Recherche identifiziert und haben als Ausschlussgrund die Population angegeben. In der Stellungnahme haben Sie einen anderen Ausschlussgrund genannt, nämlich die fehlende Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Wir können diese Argumentation auf den ersten Blick nicht so gut nachvollziehen. Denn was sind die Optionen? Das ist eine patientenindividuelle Therapie unter Berücksichtigung von Olaparib-Monotherapie sowie Abirateron und Enzalutamid. Olaparib spielt in der Population der Studie 8 als Monotherapie, als Vergleichstherapie ganz offensichtlich keine Rolle, weil kaum Patienten mit BRCA-Mutation eingeschlossen waren und von daher für die Population, die hier betrachtet wurde, sowieso nur Enzalutamid oder Abirateron eine relevante Rolle spielen würden. Deswegen ist uns unklar – das wäre die Nachfrage an den pU –, warum diese Studie nicht geeignet ist, um zumindest eine Teilfragestellung zu beantworten, nämlich: Wie ist es bei Patienten, für die Abirateron eine geeignete Umsetzung der zVT, der patientenindividuellen Therapie, wäre? Die andere Frage ganz pauschal, warum Sie diese Studie nicht in Ihrer Studienliste aufgenommen haben.

Herr Heisser (AstraZeneca): Wie schon von Frau Specht ausgeführt, bezog sich das Dossier nur auf die unvorbehandelten Patienten. Wie schon festgestellt wurde, ist die sogenannte Studie 8 eine Studie mit vorbehandelten Patienten. Zur Einordnung: Es ist eine kleine Phase-II-Studie mit einem Dosisfindungsteil und einem Anschluss mit der Randomisierungsphase, jeweils 71 Patienten, also eine sehr kleine Studie. Wir haben in der Stellungnahme alle Unterlagen vollständig nachgereicht, sämtliche Studienberichte und Anhänge. Das können Sie entsprechend rekonstruieren. Wie ausgeführt, für die Fragestellung 2 ist die Anforderung klar formuliert. Eine Multikomparatorstudie haben wir nicht.

Frau Dr. Behring: Normalerweise schreckt es einen pharmazeutischen Unternehmer kaum ab, nur eine Singlekomparatorstudie einzureichen. – Frau Nink, haben Sie dazu noch eine Frage, oder reicht Ihnen das?

(Frau Nink: Das nehme ich jetzt so mit!)

Frau Müller hat direkt dazu eine Nachfrage.

Frau Dr. Müller: Ich will jetzt nicht noch einmal in die Diskussion einsteigen, aber ich wollte nur ganz kurz den pharmazeutischen Unternehmer etwas fragen, ich wollte etwas bestätigt haben. Üblicherweise, wenn wir eine Multikomparatorstudie fordern, haben wir immer einen

Satz in den Unterlagen – wenn Sie dabei entsprechend beraten werden –, der lautet, wenn nur eine Singlekomparatorstudie vorgelegt wird, wird geprüft, inwieweit sich hieraus gegebenenfalls etwas ableiten lässt. Das ist das, was Frau Nink eben auch gesagt hatte. Nur zur Bestätigung: Fehlte das bei Ihnen? Denn so, wie Sie jetzt argumentieren, hört sich das an wie „Multikomparator oder gar nichts“. Es hat schon seinen Sinn, dass wir da diskutiert haben und diesen Satz drin haben. Damit haben wir die Möglichkeit, das anzuschauen: Gerade unter Berücksichtigung solcher Aspekte ist es ein relevanter Anteil der Patienten, für die diese eine Option, die in der Studie angesetzt wurde, infrage käme usw. Das wollte ich einfach nur bestätigt haben. Vielleicht könnten Sie das prüfen und uns eine kurze Rückmeldung geben. Nicht, dass bei der Beratung aus Versehen ein Fehler passiert ist.

Frau Dr. Behring: Nehmen Sie das mit. Ich glaube, das war ein Kommentar, auch ein Hinweis an alle anderen pharmazeutischen Unternehmer, dass wir uns das im Einzelfall anschauen. – Dann würde ich Herrn Schmidt vom GKV-Spitzenverband bitten, seine Frage zu stellen.

Herr Schmidt: Vielen Dank, Frau Behring. – Einige der Aspekte, die wir gesehen haben, sind schon thematisiert worden. Wir haben natürlich im EPAR sehr aufmerksam den Punkt gesehen, dass die EMA bei Patienten, die symptomatisch sind und keine entsprechende Vortherapie hatten bzw. viszerale Metastasen haben, recht kritisch sieht, dass hier womöglich eine Untertherapie vorliegt. Die Kliniker haben uns das so nicht bestätigt. Auch die Frage, wann wir in der klinischen Praxis davon ausgehen können, also welche Kriterien erfüllt sein müssen, dass eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist, hat uns sehr interessiert.

Was ich allerdings gerne fragen möchte, hat einen methodischen Hintergrund. Frau Specht, Sie haben eingangs zum zweiten und dritten Datenschnitt eingeführt und uns die Datenlage beschrieben, die sich hier zeigt. Wir haben gesehen, dass im zweiten und im dritten Datenschnitt für das Gesamtüberleben im Hazard Ratio kein signifikanter Zusammenhang bestanden hat. Wir sind etwas erstaunt, dass Sie uns mit dem dritten Datenschnitt das relative Risiko vorlegen. Für uns hat sich auf den ersten Blick eine relativ vergleichbare Datenlage mit Blick auf die Gesamtpopulation dargestellt. Die Kaplan-Meier-Kurven sehen für den zweiten und dritten Datenschnitt sehr ähnlich aus. Vielleicht können Sie uns mitteilen, warum Sie in Ihrer Stellungnahme erst für den dritten Datenschnitt auf das relative Risiko abheben, während das im Dossier bisher so nicht besprochen worden ist. Das würde uns sehr interessieren. – Vielen Dank.

Frau Dr. Behring: Wer übernimmt das bei Ihnen? – Frau Specht.

Frau Specht: Das macht Herr Heisser.

Herr Heisser (AstraZeneca): Gerne. – Es waren verschiedene Aspekte. Zum einen ist unser Anliegen, möglichst sachgerechte Analysen vorzulegen, die im Rahmen der Nutzenbewertung herangezogen werden können. Es ist völlig richtig, dass wir für das Dossier das relative Risiko nicht aufbereitet haben. Das hat zwei Gründe. Zum einen ist die Datenreife des Gesamtüberlebens noch nicht reif genug gewesen; der dritte Datenschnitt war für das finale OS. Der zweite Punkt ist, die Voraussetzung dieser Analyse für die Ereigniszeiten ist das konstante Hazard Ratio im Zeitverlauf. Wenn das nicht erfüllt ist, verliert der Test die sogenannte Power, also die Fähigkeit, einen Vorteil zu zeigen. Wir sehen ganz klar, im dritten Datenschnitt ist das knapp verfehlt. Wenn Sie sich die Kurven anschauen, sehen Sie, es ist eine klare Verletzung dieser methodischen Voraussetzung gegeben. Es ist deswegen angezeigt, das relative Risiko heranzuziehen. Der Hintergrund war auch noch, dass wir sehen: Im dritten Datenschnitt sind die Beobachtungszeiten in beiden Armen gleich. Das relative Risiko ist eine absolute Standardmethodik außerhalb der Onkologie und in dieser Situation aus unserer Sicht die maßgebliche Analyse.

Frau Dr. Behring: Jetzt bin ich gespannt, was Frau Nink fragt oder kommentiert.

Frau Nink: Wir haben uns auch gefragt, wieso Sie im dritten Datenschnitt eine andere Analyse, die so nicht präspezifiziert war, herangezogen haben. Der Test zeigt eine mathematische Verletzung dieser Proportional-Hazards-Annahmen. Das muss aber inhaltlich überhaupt keine Rolle spielen. Wenn wir uns die Kurven anschauen, dann sehen wir keine starke Kreuzung, sondern eher eine Überlappung der Kurven, die sich erst spät trennen. Deswegen würden wir in der vorliegenden Situation das Hazard Ratio nach wie vor für interpretierbar halten.

Ich hätte dazu direkt anschließend eine Nachfrage. Der dritte Datenschnitt wurde eingangs von Frau Specht beschrieben. Er bringt relevante Informationen für die Bewertung. Da wurde ausführlich beschrieben, in welchen Subgruppen es Vorteile beim OS gibt. Es wurde aber gar nicht beschrieben, in welchen Subgruppen es keinen Vorteil beim OS gibt. Ich hätte da die Nachfrage, insbesondere mit Blick auf den BRCA-Mutations-Status. Dazu haben wir mit dem dritten Datenschnitt erstmalig Subgruppenanalysen vorliegen. Das sind Analysen, die auch die EMA im Nachgang zur Zulassung angefordert hatte. Wir haben mehr oder weniger aktuell – seit Ende April wissen wir, dass der entsprechende onkologische Ausschuss der US-amerikanischen Zulassungsbehörde, der FDA, empfohlen hat, die Zulassung für Olaparib in diesem Anwendungsgebiet auf die Situation mit BRCA-Mutation einzuschränken. Daher wäre die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer, ob Sie diese Daten auch der EMA vorgelegt haben und ob sich die EMA dazu schon irgendwie positioniert hat.

Frau Dr. Behring: Wer macht das? Zu der Subgruppe der BRCA-Mutierten lag diese Auswertung vor.

Frau Specht (AstraZeneca): Das waren viele Fragen. Da muss ich erst einmal sortieren. Aber Herr Heisser kann gerne etwas zu den Auswertungen sagen und klinisch gerne auch, also zum Bereich Medizin.

Herr Heisser (AstraZeneca): Wenn Sie mir erlauben, noch eine kurze Anmerkung zum ersten Teil zu machen. Es ist natürlich richtig, prädefiniert war der Log-Rank-Test. Danach sind viele Analysen in der Nutzenbewertung post hoc. Es ist zutreffend, dass man sie weiterhin heranziehen könnte. Sie ist aus unserer Sicht aber nicht die relevanteste Analyse. Das relative Risiko ist aus unserer Sicht angemessener. Die Voraussetzungen sind klar verletzt. Wir haben den Scoretest durchgeführt, der eine sehr geringe Power hat. Trotzdem schlägt er an. Aus unserer Sicht ist das ein klares Zeichen dafür, dass es in diesem Fall nicht heranzuziehen wäre.

Zu den BRCA-Ergebnissen müsste ich abgeben.

Frau von Bandemer (AstraZeneca): Da übernehme ich gerne. – Wie schon mehrfach wiederholt, sehen wir in der Studie PROpel den Vorteil von Olaparib und Abirateron in der Gesamtpopulation. Die BRCA-mutierten Patienten, wie sie jetzt in dem dritten Datenschnitt gezeigt wurden, haben insbesondere profitiert, aber auch die Patienten ohne BRCA-Mutation zeigen einen statistisch signifikanten Vorteil in den Wirksamkeitsendpunkten rPFS und Zeit bis zur Chemotherapie und auch einen Vorteil beim Gesamtüberleben, sodass für uns beide Subgruppen hier den Vorteil in der Gesamtpopulation unter Olaparib und Abirateron stützen und zu dieser statistisch signifikanten Risikoreduktion beitragen.

Frau Dr. Behring: Frau Nink, möchten Sie etwas kommentieren?

Frau Nink: In der nicht BRCA-mutierten Population gibt es keinen OS-Vorteil. Das wollte ich klarstellen. Wir sehen diese Effektmodifikation. Das zeigt sich übrigens relativ durchgängig über eine ganze Reihe von Nutzenendpunkten, insbesondere auch in der Lebensqualität.

Frau Dr. Behring: Frau Müller fragt gerade im Chat: Liegt denn auch das Hazard Ratio anstelle des relativen Risikos für den dritten Datenschnitt vor?

Herr Heisser (AstraZeneca): Es wurde natürlich umfassend eingereicht. Auch die Subgruppenresultate sind in ihrer Gesamtheit im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens aufbereitet und eingereicht worden, auch das Hazard Ratio für die Gesamtpopulation.

Frau Dr. Behring: Dann ist das damit beantwortet.

Herr Heisser (AstraZeneca): Ich möchte mir noch erlauben, zu sagen, dass die Effektschätzer sehr vergleichbar sind und wir auf jeden Fall den medianen Überlebensvorteil von mehr als sieben Monaten sehen.

Frau Dr. Behring: Für die nicht BRCA-mutierte Subpopulation, wollten Sie sagen, oder?

Herr Heisser (AstraZeneca): Für die Gesamtpopulation, für die nicht BRCA-Mutierten haben wir keine Ergebnisse zum medianen Überleben.

Frau Dr. Behring: Okay, gut. – Jetzt nehmen wir das so hin. Gibt es zu diesem Themenkomplex noch etwas, Frau Nink?

Frau Nink: Nur ganz kurz, weil das jetzt hin- und hergegangen ist. Bei der Population mit BRCA-Mutation liegt das Hazard Ratio bei 0,29. In der restlichen Population – das ist der weitaus größere Anteil der Studie – ist das Ergebnis nicht statistisch signifikant. Da liegen der Effektschätzer bei 0,91, die obere Grenze bei 1,18, der p-Wert bei 0,39. Das ist nicht statistisch signifikant. Nur um das hier zu klären.

Frau Dr. Behring: Wir sind gespannt. Wenn wir die Stellungnahmen veröffentlichen, dann liegen die Daten für alle vor, auch vom dritten Datenschnitt. – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Sie haben schon ausgeführt, dass Sie die Annahme, dass proportionale Hazards vorliegen, für die Gesamtpopulation geprüft haben und das Ganze negativ beschieden haben. Haben Sie denn für die anderen in der Stellungnahme berichteten Subgruppen geprüft, ob diese Voraussetzung gegeben ist, um die Ereigniszeitanalyse durchzuführen?

Herr Heisser (AstraZeneca): Sie können sehr deutlich sehen, wenn die Daten veröffentlicht werden, dass sich die Kaplan-Meier-Kurven in diesen Subgruppenanalysen nicht überschneiden. Was durch die Verletzung der Subgruppenanalysen passiert, ist, dass dieser Test auf Signifikanz die Fähigkeit verliert, einen Unterschied zu finden, wenn einer vorliegt. Die Ergebnisse für diese genannten Subgruppen sind bereits mit dem Log-Rank-Test signifikant. Es ist deswegen gar nicht notwendig, das anderweitig auszuwerten. Das können Sie aber machen. Alle Subgruppen sind unstratifiziert ausgewertet worden, und alle Daten hierzu sind eingereicht worden.

Frau Dr. Behring: Herr Schmidt.

Herr Schmidt: Vielen Dank, Herr Heisser, dass Sie dazu noch ausgeführt haben. Ich würde nur kurz für mich einen Punkt zusammenfassen. Frau Nink, Ihre Frage vorhin zielte schon darauf ab, dass Sie geprüft haben, welche Auswertungen a priori geplant waren für den Fall, dass die Annahme proportionaler Hazards nicht gegeben war. Habe ich das richtig mitgenommen?

Frau Dr. Behring: Bitte, Frau Nink.

Frau Nink: Die Planung war primär, die Ereigniszeitanalysen in der Studie heranzuziehen, wie ich das schon beschrieben habe. Wir haben eine mathematische Verletzung, aber wir müssen auch den inhaltlichen Aspekt betrachten, und man muss sich die Kaplan-Meier-Kurven ansehen. Wir sehen hier überhaupt keinen Grund, von der Ereigniszeitanalyse wegzugehen, und würden das Hazard Ratio hier für interpretierbar halten. Deswegen sehen wir überhaupt keine Veranlassung, das relative Risiko heranzuziehen.

Frau Dr. Behring: Sofern die Hazard Ratios eingereicht worden sind, kann man sich das Ganze anschauen.

(Frau Nink: Ja, es sind alle da!)

Gut. – Gibt es weitere Fragen, Fragen der Bänke, an den pharmazeutischen Unternehmer, an anwesende Kliniker? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Ich habe eine Frage an AstraZeneca zur Androgendeprivation. Hier gab es offenbar unterschiedliche Einschätzungen vonseiten des IQWiG und des pharmazeutischen

Unternehmers. Können wir davon ausgehen, dass tatsächlich alle Patienten begleitend mit einer Androgendeprivation behandelt worden sind, oder ist das eben nicht der Fall? Wir sind aus den Ausführungen, die von beiden Seiten vorliegen, nicht ganz schlau geworden. Denn das IQWiG hat Kritik geäußert und hat ausgeführt, dass die Studienunterlagen nicht entsprechend Auskunft geben. – Vielen Dank für die Rückmeldung dazu.

Frau Dr. Behring: Also, begleitend Androgendeprivation möglich oder nicht? Diese Frage war hier.

Frau Specht (AstraZeneca): Das kann ich gern beantworten. Es war für die Studie Voraussetzung, dass ADT weitergeführt werden sollte. Ja, es gab verschiedene Angaben. Das haben wir auch gesehen. Wir haben noch einmal nachgeschaut. Es gab noch eine andere Art, das zu dokumentieren, und zwar in der Vortherapie. Da wurde für jeden Patienten dokumentiert, was vorher gegeben wurde, und man konnte dort eingeben, dass eine ADT verabreicht wurde. Es gab in diesem Modul ein Feld, das man ankreuzen konnte, um zu sagen: Ja, es wurde fortgeführt. Wenn man sich das so anschaut, dann können wir sagen, dass auf jeden Fall für fast 90 Prozent der Patienten diese Daten vorliegen. Es ist auch Standard in dieser Behandlung. Deswegen gehen wir davon aus, dass alle Patienten so behandelt worden sind. Es gibt keine Protokollverletzungen für dieses Einschlusskriterium zu diesem Faktor.

Frau Dr. Behring: Okay. – Herr Schmidt nickt gerade. – Weitere Frage, Herr Schmidt?

(Herr Schmidt: Nein, danke, für den Moment nicht!)

Danke. – Frau Nink.

Frau Nink: Meine Frage zielte in genau die gleiche Richtung, was diese Fortführung der ADT betrifft. Wir haben ähnlich wie Herr Schmidt ein bisschen ratlos vor der Stellungnahme gesessen und hätten einfach eine Nachfrage. Wir hatten einmal aus der Begleitmedikationstabelle aus den Studienunterlagen gesehen, dass es 65 Prozent sind. Das hat für uns nicht zum Einschlusskriterium gepasst, das haben wir in der Dossierbewertung auch beschrieben. Sie haben jetzt andere Analysen vorgelegt, wo es aber mehrere Tabellen gibt, bei denen irgendwas zwischen 75 und 91 Prozent ADT herauskommt. Die Tabellen sind nicht näher beschrieben. Deswegen können wir nicht richtig verstehen, wie die sich unterscheiden. Meine Frage wäre jetzt tatsächlich: Was ist die richtige Information, und wie kommen die Diskrepanzen zustande? Vielleicht könnten Sie dazu noch etwas sagen.

Frau Dr. Behring: Frau Fimm, vielleicht können Sie das ausführen.

Frau Fimm (AstraZeneca): Gerne. – Es kann sein, dass es bei den Ärzten Missverständnisse gab, ob man es bei der Begleitmedikation einträgt oder bei der Vortherapie. In der Gesamtschau dieser ganzen Unterlagen, die wir eben untersucht haben, kann man schon sehen, dass der Standard, der für alle Patienten gilt, durchgeführt wurde. Ob es jetzt für jeden Patienten hier oder dort dokumentiert wurde, mag sich an der einen oder anderen Stelle unterscheiden, aber in der Gesamtschau der Daten gehen wir auf jeden Fall sehr stark davon aus, dass es für alle Patienten gemacht wurde.

Frau Dr. Behring: Frau Nink.

Frau Nink: Ja, danke. – Das heißt, Sie würden vermuten, dass Sie Dokumentationsprobleme bei der Begleitmedikation haben.

Frau Fimm (AstraZeneca): Ich würde das einfach ein Missverständnis bei den betreffenden Ärzten und Ärztinnen nennen, ja.

Frau Dr. Behring: Weitere Fragen, Frau Nink? – Dann Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Ich habe zwei Fragen. Die eine ist eine spontane Nachfrage zu dem, was Frau Nink gefragt hat, mit der ADT-Weiterführung. Sie haben gesagt, Sie gehen davon aus, dass das fast alle erhalten haben und dass es Dokumentationsprobleme gibt. Nun haben Sie aber unterschiedliche Zahlen eingereicht. Alle sind es ja nie. Sie würden also

vermuten, dass es dann eher die höchste Zahl ist. Ich glaube, es waren 91 Prozent, die Frau Nink genannt hat, in dieser Größenordnung. Aber irgendwie muss man ja ein bisschen mit Zahlen arbeiten. Also, ganz befriedigend war es für mich nicht.

Frau Specht (AstraZeneca): Da haben Sie recht. Vielleicht kann ich, Frau Müller, wenn ich darf, direkt darauf eingehen. Ich kann eigentlich nur wiederholen, was Frau Fimm gesagt hat. Die 65 Prozent stammen aus den Tabellen zu den Begleitmedikationen. Wir sehen aber, dass 91 Prozent der Studienteilnehmenden die Vormedikation – ADT wird bereits in früheren Settings eingesetzt – fortgeführt haben. Das ist aus unserer Sicht die Zahl, die hier weiter heranzuziehen ist. Außerdem sehen wir auch die Testosteron-Levels zur Baseline, die ja auch eindeutig dafür sprechen, dass die entsprechende ADT-Behandlung beim Einschluss in die Studie schon herrschte. Ich weiß nicht, ob ich auf die Experten verweisen kann. Ich möchte nicht sagen, das ist banal, aber es ist ein absolutes Muss in diesen Settings, die ADT-Medikation fortzuführen. Deswegen gehen wir stark davon aus – das ist auch im Sinne der good clinical practice –, dass das so fortgeführt wurde. Die Zahlen sind eben die 91 Prozent.

Frau Dr. Behring: Frau Müller, reicht Ihnen die Antwort?

Frau Dr. Müller: Das ist die Antwort, die ich haben wollte. Die 91 Prozent sind einfach die, die korrekt gefragt sind, und die 64 Prozent sind sozusagen fehlerhaft, weil die Frage so gestellt wurde, dass die Prüfarzte das ADT nicht als Begleitmedikation identifiziert haben. Okay, 91 Prozent.

Das war die eine Frage. Die andere geht an die Fachgesellschaften. Noch einmal das, was Frau Nink eben angesprochen hatte und was auch kurz diskutiert wurde, nämlich die Effektmodifikation durch den BRCA-Mutations-Status und die Diskussion darüber, dass die FDA, wenn ich es richtig verstanden habe, die Zulassung einschränken will. Ich glaube, geschehen ist das noch nicht. Wie sehen Sie das denn? Ich meine, wir haben sozusagen, wenn wir die Subgruppen anschauen, einen Rieseneffekt bei den BRCA-Mutierten und bei den anderen sozusagen einen moderaten Effekt, der nicht signifikant ist. – Herr Wörmann meldet sich schon dazu. Das ist eine wichtige Frage. Ich habe jetzt noch nicht die Zahlen aus dem dritten Datenschnitt, die Effektmodifikation, das werden wir noch bekommen. Aber ich würde Sie gern dazu hören.

Frau Dr. Behring: Herr Grimm, möchten Sie etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Zu den 91 Prozent. Das sind nur die, die die Medikamente bekommen haben. Sie können eine ADT auch durch eine chirurgische Kastration herbeiführen. Das tun wir zwar heute nur noch selten, aber ich glaube, Sie dürfen insgesamt davon ausgehen, dass alle Patienten in diesem Stadium durchgängig eine ADT haben. Ob das dann zu 100 Prozent so ist? Das ist in der Medizin nie so. Es ist schwer vorstellbar, dass ein Patient in Deutschland in dieser Konstellation keine ADT durchgängig bekommt. Aber das kann auch durch eine chirurgische Kastration erfolgen. Dann wird natürlich auch das Medikament in der Studie nicht dokumentiert werden.

Ihre andere Frage. Man sieht einen starken Effekt bei den BRCA-Mutierten. Die Daten zum dritten Datenschnitt sind auf dem ASCO-GU dieses Jahr gezeigt worden. Auch bei der Gruppe der HRR-Mutierten sehen wir, dass Patienten nicht diesen Effekt zeigen, der sicherlich durch die BRCA-Mutierten getrieben wird. Aber wahrscheinlich gibt es auch noch ein, zwei andere HRR-Gene, wo das einen positiven Effekt hat. Nur ist diese Mutation so selten, dass wir nicht genau wissen, welche Bedeutung die einzelnen Gene haben. Dann gibt es die große Gruppe der Nicht-HRR-Mutierten. Da sieht man, was das Überleben betrifft – nun ist der Punktschätzer bei 0,89. Sie mögen mich korrigieren vonseiten AstraZeneca. Aber am Ende des Tages sehen wir schon einen gewissen Effekt beim PFS. Den sieht man sowohl in der Studie 8 als auch hier. Frau von Amsberg kann das möglicherweise besser erklären, weil die diese BRCAness auch im Labor untersucht hat. Man sieht, was das radiologische progressionsfreie Überleben betrifft, eben auch in beiden Studien einen gewissen Effekt. Irgendetwas passiert da schon. Möglicherweise gibt es Effekte, die auf den HRR-Mechanismus Einfluss haben, die wir im

Moment nicht identifizieren können. Auch in dieser Population scheint eine Subgruppe zu sein, die von dieser Therapie profitiert. Wie groß oder klein sie ist, kann, glaube ich, zum heutigen Tage niemand sagen. Vielleicht werden wir es in Zukunft lernen, sie besser zu identifizieren.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das kann ich fast komplett so übernehmen. Ich glaube, den Unterschied, den wir machen, ist: Wir schauen nach zwei Endpunkten. Wir schauen nach dem Gesamtüberleben und gerade bei dieser alten Population auf das progressionsfreie Überleben. Dann nehmen wir das radiologische progressionsfreie Überleben. Es gibt einen fast dramatischen Effekt für Patienten mit den BRCA-Mutationen. Das ist eindeutig und auch nicht unerwartet. Der zweite Effekt, der aber auch signifikant ist, ist, dass es beim progressionsfreien Überleben einen Vorteil für die Gesamtgruppe gibt und eben auch für die Nicht-BRCA-Mutierten. Das ist für uns ein relevanter Effekt bei den Patienten, auch wenn das nicht genau Ihrer Methodik entspricht. Ich mache trotzdem diese Schleife. Das ist für uns wichtig, weil es auch in dem IQWiG-Bericht eine Effektmodifikation nach dem Alter gibt, und zwar für die jüngeren und die älteren Patienten. Der zeigt sich nicht im radiologischen progressionsfreien Überleben. Das heißt, hier fehlt uns die Rationale. Für uns ist die biologische Klassifikation die relevantere. Wir haben es in der Vordiskussion genau so mitgeteilt, wie ich es gerade gesagt habe: Überlebensvorteil für BRCA-Mutierte und radiologisches progressionsfreies Überleben, ein Vorteil für Patienten auch ohne diese Mutation.

Frau Dr. Behring: Frau von Amsberg, bitte noch ergänzend.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Die BRCAness, auf die Herr Grimm gerade angesprochen hatte, ist letztlich ein nicht von einem Einzelprotein getriebener Effekt. Vielmehr haben wir ein komplexes Zusammenspiel zweier Signalwege: des Androgenrezeptorsignalwegs und das der HRR-Gene, die für die DNA-Reparatur zuständig sind. Das lässt sich meines Erachtens nicht quasi auf eine Einzelgruppe herunterbrechen, nämlich BRCA1 und BRCA2. Das andere, das man sagen muss: Wir wissen einfach, dass die BRCA1/2-Patienten, die im Prinzip nur 10 Prozent der Gesamtpopulation der mCRPC-Patienten ausmachen, ein extrem schlechtes Ansprechen auf viele andere Standardtherapien haben, zum Beispiel auf Docetaxel oder auch für die androgenrezeptorgerichteten Medikamente, einfach insgesamt ein kürzeres Gesamtüberleben aufweisen. Deswegen spielt das meines Erachtens in diesen Vorteil hier herein, weil wir da einen zielgerichteten Angriff für Patienten haben, die sonst auf sehr wenig ansprechen, deswegen hier der sehr deutliche Vorteil. Die anderen Patienten können meiner Spekulation nach in den Folgetherapien noch ein Ansprechen aufweisen können, während die BRCA-Patienten dieses Ansprechen sehr viel seltener haben.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. – Wenn die Daten bei der europäischen Zulassungsbehörde sind, müssen wir mit etwas Neugier beobachten, was sie damit macht. – Weitere Fragen? – Das sieht nicht so aus. – Frau Specht, möchten Sie zusammenfassen, was wir die letzte Stunde miteinander diskutiert haben?

Frau Specht (AstraZeneca): Vielleicht ganz kurz, weil wir tatsächlich sehr ausführlich diskutiert haben. Ich möchte auf die Vorteile in der Gesamtpopulation eingehen. Das IQWiG und wir haben da unterschiedliche Positionen. Aber abgesehen von den Hazard Ratios oder Risk Ratios ist aus unserer Sicht der Vorteil im Gesamtüberleben um 7,4 Monate sowohl für die Patienten als auch für den klinischen Einsatz bedeutend. Der radiologische PFS wurde in der Gesamtpopulation statistisch signifikant stark reduziert, um über 30 Prozent. Aus unserer Sicht sind natürlich die Rückenmarkskompressionen, aber auch die Zeit bis zur ersten Chemotherapie für die Gesamtpopulation hervorzuheben. Ich glaube, die Experten haben ausführlich beschrieben, dass der stärkste Effekt, wahrscheinlich erwarteterweise, in den BRCA-mutierten Subgruppen auftritt. Die Subgruppe der Patienten ohne BRCA-Mutationen, also die BRCA-Wildtyp-Patienten, profitiert dennoch von der Therapie. Die Patienten mit HRR-Wildtyp profitieren ebenfalls. Das sehen wir, wenn auch nicht statistisch signifikant im OS, in der Reihe klinisch

relevanter Endpunkte. – Das vielleicht noch einmal so zusammengefasst. Die Interaktionsterme Hazard Ratios/Risk Ratios liegen, basierend auf dem dritten Datenschnitt, mit der Stellungnahme vor. Die Ergebnisse für die BRCA-Subgruppen und HRR-Subgruppen lagen der EMA-Behörde vor, allerdings basierend auf dem zweiten Datenschnitt. Man kann die entsprechenden Ergebnisse bereits in der Fachinformation sehen; die sind für die Studie PROpel inkludiert. Wie sich das bezüglich des dritten Datenschnitts verhält, müssen wir abwarten. – Vielen Dank für die angeregte Diskussion und die Aufmerksamkeit.

Frau Dr. Behring: Dafür war die Anhörung da. – Vielen Dank für Ihre Teilnahme. Ich danke allen Klinikern für ihre Beteiligung und für ihr Rede-und-Antwort-Stehen. Alles wird in unsere weiteren Diskussionen einfließen. Ich wünsche Ihnen des Weiteren noch einen schönen Nachmittag. Auf Wiedersehen.

Die Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 12:00 Uhr