

Mündliche Anhörung

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

hier: Durvalumab und Olaparib (D-1091 + D-1096 und D-1095)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 6. Januar 2025

von 15:55 Uhr bis 16:55 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH (AstraZeneca)**:

Frau Specht

Frau Dr. Buschmann

Frau Dr. Diemert

Herr Schulze

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe e. V. (DGGG)**:

Herr Prof. Dr. Tempfer

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. Lüftner

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

Herr PD Dr. Grabowski

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

Frau Frénoy

Herr Dr. Lenk

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Eisai GmbH**:

Herr Dr. Engelbrecht

Frau Dahlems

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

Frau Dr. Martensson

Frau Dr. Riplinger

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Menarini Stemline Deutschland GmbH**:

Frau Dr. Deichmann

Herr Dr. Willenbrock

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:55 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich wünsche denjenigen, die heute noch bei keiner Anhörung waren, ein frohes und gutes neues Jahr. Wie ich gerade gehört habe, bedanke ich mich dafür, dass Sie gegebenenfalls sogar an einem Feiertag – in einzelnen Teilen der Republik gibt es den Dreikönigstag noch als gesetzlichen Feiertag – an dieser Anhörung teilnehmen. Wir sind jetzt bei TOP 4.1.8, Durvalumab und Olaparib. Wir haben drei Verfahren. Das sind die Verfahren D-1091 Durvalumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit dMMR, D-1096 Durvalumab zur Erstlinienbehandlung des primär fortgeschrittenen oder rezidivierenden Endometriumkarzinoms mit pMMR und D-1095 Olaparib für die Erhaltungstherapie nach Erstlinienbehandlung mit Durvalumab.

Diese drei Verfahren beraten wir gemeinsam. In allen drei Verfahren haben wir Dossierbewertungen des IQWiG vom 28. November 2024. Wir haben in den zwei Verfahren D-1091 und D-1095 Stellungnahmen von identischen Stellungnehmern erhalten, nämlich vom pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca, von MSD Sharp & Dohme, Eisai, der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe und der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Nord-Ostdeutschen Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie als gemeinsame Stellungnahme und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. In dem Verfahren D-1096 Durvalumab mit pMMR haben wir zusätzlich zu MSD Sharp & Dohme und Eisai noch Stellungnahmen von Roche Pharma und Menarini Stemline Deutschland erhalten.

Ich muss der guten Ordnung halber die Anwesenheit feststellen, da wir auch in diesem Jahr weiterhin ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca müssten anwesend sein Frau Specht, Frau Dr. Buschmann, Frau Dr. Diemert und Herr Schulze, für die Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe Herr Professor Dr. Tempfer, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. Lüftner, für die Nord-Ostdeutsche Gesellschaft für Gynäkologische Onkologie Herr PD Dr. Grabowski, für MSD Sharp & Dohme Frau Frénoy und Herr Lenk, für Eisai Herr Dr. Engelbrecht und Frau Dahlems, für Roche Pharma Frau Martensson und Frau Dr. Riplinger, für Menarini Stemline Deutschland Frau Deichmann und Herr Dr. Willenbrock sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, dann treten wir zu allen drei Dossiers in eine Frage-und-Antwort-Runde ein. Ich weiß nicht, wie es aus Ihrer Sicht am zielführendsten angesehen wird, ob man es einzeln macht, aber ich glaube, da gibt es Überlappungen. Ich würde die Reihenfolge, dass wir mit der dMMR anfangen, dann pMMR und dann die Erhaltung, wenn es irgendwie geht, auseinander diskutieren. Aber zunächst zur Einführung der pharmazeutische Unternehmer. Wer macht das?

Frau Specht (AstraZeneca): Ich mache das gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich sehe gerade, Frau Dr. Lüftner hat sich gemeldet, dass sie dabei ist. Frau Specht, Sie haben das Wort, bitte.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. Erst einmal an alle Anwesenden auch von unserer Seite, ein frohes neues Jahr. Als Zweites möchte ich gerne das Team vorstellen, das heute mit mir hier ist: Das sind Frau Dr. Diemert und Frau Dr. Buschmann aus dem Bereich Medizin von AstraZeneca, und Herr Schulze und ich sind aus dem Bereich

Marktzugang und Erstattung. Wie von Herrn Professor Hecken erläutert, haben wir es heute mit mehreren Nutzenbewertungen und einer etwas komplexeren Sachlage zu tun.

Zu Beginn ist das Verständnis wichtig, dass das heute zu besprechende Therapieregime immer aus einer Initialphase und einer Erhaltungsphase besteht. Die Initialphase besteht dabei immer aus einer Therapie mit Chemotherapie und Durvalumab. Daran schließt sich eine Erhaltungsphase an, bei der zusätzlich nach dem MMR-Status unterschieden wird. Die Patientinnen mit einem dMMR-Status werden in der Erhaltung mit Durvalumab alleine behandelt. Die Patientinnen mit dem pMMR-Status werden mit einer Kombination aus Durvalumab und Olaparib in der Erhaltungsphase behandelt.

Es ergeben sich somit drei unterschiedliche Nutzenbewertungen. Auch hier halte ich mich gerne an Ihre Reihenfolge, Herr Professor Hecken: die erste Nutzenbewertung zu Durvalumab bei Patientinnen mit dem dMMR-Status, die zweite Nutzenbewertung zu Durvalumab in Kombination mit Olaparib bei Patientinnen mit dem pMMR-Status und die dritte Nutzenbewertung ist analog zu der zweiten Nutzenbewertung, allerdings für den Wirkstoff Olaparib in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit dem pMMR-Status.

Bevor wir nun auf die Einzelheiten dieser drei Nutzenbewertungen eingehen, möchte ich gerne kurz zum Endometriumkarzinom als solches und zu der pivotalen Studie ausführen, als erstes zum Endometriumkarzinom: Glücklicherweise wird die Mehrheit der Primärdiagnosen bereits in den frühen Stadien der Erkrankung gestellt, in denen noch eine kurative Behandlung angestrebt werden kann. Bis zu 25 Prozent aller Endometriumkarzinome werden in fortgeschrittenen Stadien diagnostiziert. Hier sprechen wir von FIGO-Stadien III und IV, die mit einer deutlich schlechteren Prognose assoziiert sind. So beträgt das Fünfjahresüberleben im Stadium III lediglich 52 Prozent und im Stadium IV nur noch 22 Prozent.

Des Weiteren hängt die Prognose der Patientinnen ebenfalls von dem Rezidivstatus und von den molekulargenetischen Eigenschaften des Tumors ab. Eine besondere therapeutische Relevanz kommt heutzutage dem sogenannten MMR-Status zu, dem Status der Mismatch-Reparatur, wobei zwischen den defizienten MMR-Tumoren und den profizienten MMR-Tumoren, also dMMR und pMMR, unterschieden wird.

Die kürzlichen klinischen Untersuchungen haben gezeigt, dass die dMMR-Tumoren besonders gut auf die Therapien mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ansprechen. Bisher waren diese aber nur für die Zweitlinienbehandlung zugelassen, und erst vor circa einem Jahr erfolgte mit Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie die erste Zulassung für die Erstlinienbehandlung des fortgeschrittenen Endometriumkarzinoms mit dem dMMR-Status.

Die Zulassung von Durvalumab stellt in diesem Zusammenhang eine bedeutende Erweiterung der therapeutischen Behandlungsoptionen bei den dMMR-Patientinnen dar. Die Zulassung von Durvalumab in Kombination mit Olaparib stellt die erste zugelassene Therapieoption in der Erstlinienbehandlung bei den pMMR-Patientinnen dar. Grundlage dieser Zulassungen war die Phase-III-Studie DUO-E, auf die ich gerne näher eingehen möchte.

In der DUO-E wurden erwachsene Patientinnen mit Endometriumkarzinom mit neu diagnostizierter Erkrankung in Stadien III und IV sowie Patientinnen mit einem Rezidiv eingeschlossen. Lediglich für Patientinnen mit einer rezidivierenden Erkrankung war eine vorherige systemische Krebstherapie zulässig, sofern diese im adjuvanten Setting und mindestens zwölf Monate vor dem Auftreten des Rezidivs stattgefunden hat. Wir haben es hier also mit einem heterogenen Patientenkollektiv mit einer hohen Krankheitslast zu tun.

Die DUO-E-Studie war eine dreiarmlige Studie, in der die Wirksamkeit und die Sicherheit von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie mit und ohne Olaparib in der Erhaltungsphase im Vergleich zur Chemotherapie Carboplatin und Paclitaxel untersucht wurden. Der MMR-Status stellte in der Studie einen Stratifizierungsfaktor dar. Im Rahmen des Zulassungsprozesses wurde die Anwendung von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie auf die Patientinnen mit einem dMMR-Status eingeschränkt. Die Zulassung

der Kombination aus Durvalumab, Chemotherapie und Olaparib wurde für die Patientinnen mit dem pMMR-Status erteilt, da die Hinzunahme eines PARP-Inhibitors in der Erhaltungstherapie bei den pMMR-Patientinnen eine bedeutsame Verbesserung der Wirksamkeit im Vergleich zur alleinigen Durvalumab-Therapie in der Erhaltung aufzeigte.

Ich möchte jetzt gerne auf die Einzelheiten der drei Nutzenbewertungen eingehen. Ich starte mit der Bewertung von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie bei Patientinnen mit dem dMMR-Status. Im Dossier haben wir die Ergebnisse der DUO-E-Studie im Vergleich zu Carboplatin/Paclitaxel dargelegt, das bis vor Kurzem den Therapiestandard beim fortgeschrittenen Endometriumkarzinom darstellte.

Für die Patientinnen mit dMMR konnte unter der Therapie mit Durvalumab und Chemotherapie eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einer Risikoreduktion von 62 Prozent gegenüber der alleinigen Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel gezeigt werden.

Wir haben darüber hinaus einen Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem handhabbaren Sicherheitsprofil gesehen. Auf dieser Basis haben wir im Dossier gegenüber der Chemotherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Mit der Veröffentlichung der IQWiG-Nutzenbewertung haben wir die Kenntnis darüber erlangt, dass Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie nun die zVT bei den Patientinnen mit dem dMMR-Status darstellt. Wir haben uns gefragt, was der maßgebliche Grund für diese Änderung gewesen sei; denn die im Juni 2024 aktualisierte S3-Leitlinie spricht noch keine Empfehlung für Dostarlimab in der Erstlinientherapie aus, obwohl die entsprechende Zulassung bereits seit Ende 2023 vorlag.

Aus unserer Sicht ist es somit sachgerecht, neben Dostarlimab in Kombination mit Chemotherapie auch weiterhin in diesem entsprechenden Verfahren Carboplatin plus Paclitaxel als Teil der zVT zu berücksichtigen und die direkt vergleichenden Daten der DUO-E-Studie für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.

Ich komme nun zur zweiten Nutzenbewertung von Durvalumab in Kombination mit Chemotherapie und Olaparib: Hier sprechen wir über die Patientinnen mit dem pMMR-Status. Hier wurde Carboplatin/Paclitaxel weiterhin als zVT bestätigt und die Analysen der DUO-E-Studie herangezogen. Wir sehen für die Gesamtheit aller Patientinnen mit dem pMMR-Status eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens mit einer Risikoreduktion um 32 Prozent gegenüber der zVT.

Gleichzeitig konnte der Erhalt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität bei einem für die Einzelsubstanzen bekannten und behandelbaren Nebenwirkungsprofil gezeigt werden. Wir haben zusätzlich eine Effektmodifikation für das Gesamtüberleben hinsichtlich des Krankheitsstatus beobachtet. Das bedeutet, wir sehen hier unterschiedliche Therapieeffekte bei den neu diagnostizierten und rezidivierenden Patientinnen. Dabei ist festzustellen, dass die Patientinnen mit einer neu diagnostizierten Erkrankung besonders stark von einem Therapieregime, bestehend aus Durvalumab, Chemotherapie und Olaparib, profitieren. Hier beträgt die Risikoreduktion zu versterben sogar 55 Prozent gegenüber der zVT und ist statistisch signifikant.

Nach der IQWiG-Methodik entspricht dieser Effekt einem erheblichen Zusatznutzen. Es ist wichtig, anzumerken, dass beide Subgruppen, also die neu diagnostizierten und die rezidivierenden Patientinnen, unabhängig vom Krankheitsstatus im Hinblick auf das progressionsfreie Überleben gegenüber der zVT klinisch relevante und statistisch signifikante Vorteile aufzeigen. Für beide Subgruppen ist darüber hinaus anzumerken, dass die vom IQWiG aufgezeigten Nachteile in der patientenberichteten Symptomatik und unerwünschten Ereignissen – hier sind hauptsächlich Anämien zu nennen – weitestgehend den bekannten Sicherheitsprofilen von Durvalumab und Olaparib entsprechen. Diese Nebenwirkungen sind

in der Regel transient und durch erfahrene Ärzte gut handhabbar, sodass die Wirksamkeitsvorteile hier nicht infrage zu stellen sind.

Ich fasse an der Stelle gerne noch einmal zusammen: Wir sehen, dass die Gesamtheit der Patientinnen mit einem pMMR-Status im Hinblick auf OS und PFS deutlich von einer Therapie mit Durvalumab, Chemotherapie und Olaparib im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie profitieren. Bei den Patientinnen mit dem pMMR-Status in der Subgruppe der neu diagnostizierten Patientinnen sehen wir einen erheblichen Zusatznutzen. In der Subgruppe der rezidivierenden Patientinnen sehen wir es nicht als sachgerecht an, von einem geringeren Nutzen auszugehen.

Wir kommen nun zu der dritten Nutzenbewertung, bei der es um Olaparib in Kombination mit Durvalumab bei Patientinnen mit dem pMMR-Status geht. Das IQWiG kommt hier zu dem Schluss, dass die DUO-E-Studie für die Fragestellung der Nutzenbewertung nicht geeignet sei, da lediglich die Erhaltungstherapie für Olaparib zu bewerten wäre. Aus unserer Sicht ist auch für Olaparib das gesamte Therapieregime, bestehend aus der Initialphase mit Durvalumab und Chemotherapie, gefolgt von einer Erhaltungsphase mit Durvalumab und Olaparib zu bewerten. Das ergibt sich eindeutig basierend auf dem Zulassungsstatus der beiden Substanzen und entspricht der Auffassung des G-BA, der die zVT mit Carboplatin/Paclitaxel, gefolgt von beobachtendem Abwarten, ebenfalls für das gesamte Therapieregime inklusive der Initialphase definiert hat. Somit sehen wir für Olaparib in der Konsequenz die gleiche Zusatznutzenableitung, wie eben für die zweite Nutzenbewertung von Durvalumab erläutert. – An dieser Stelle bedanke ich mich sehr für Ihre Aufmerksamkeit, und wir freuen uns auf den weiteren Austausch hierzu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einleitung. – Ich weiß nicht, ob wir querbeet fragen. Ich würde mit der ersten Dossierbewertung beginnen, also Durvalumab dMMR. Hier haben Sie gerade den Wechsel der zVT kritisiert. Die Fachgesellschaften haben in ihren Bewertungen gesagt, die ergänzte zVT, also die klassischen Chemotherapeutika plus Dostarlimab, sind eigentlich der Behandlungsstandard. Ich will nur sagen, wir haben Dostarlimab deshalb so spät hineingenommen, weil das vorher unter die OLU-Rechtsprechung gefallen wäre und wir da einige Zeit Probleme hatten.

Ich frage jetzt einmal: Gibt es Fragen zu dieser ersten Bewertung? Meine erste Frage geht in Richtung der zweiten Bewertung. Herr Professor Wörmann, von Ihnen habe ich eine Wortmeldung.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich das relativ kurz zusammenfassen: Unsere Diskussion hat sich nicht so sehr mit dem ersten Verfahren beschäftigt. Wenn man sich die Literatur anschaut, gibt es vier randomisierte Studien von verschiedenen PD-L1-Inhibitoren, die alle einen Vorteil zugunsten der Immuntherapie zeigen. Ich glaube, die ersten Daten sind inzwischen fast zehn Jahre publiziert. Die ersten Daten zu Checkpoint-Inhibitoren hatten schon Endometriumkarzinom-Patienten inkludiert. Inzwischen haben wir die von Ihnen erwähnten Daten zu Dostarlimab, inzwischen sind Daten zu Pembrolizumab und zu Atezolizumab publiziert. Alle zeigen in dieselbe Richtung. Von unserer Seite aus ist da nicht viel zu diskutieren, deshalb auch von uns die klare Ansage, dass das inzwischen der Standard ist.

Herr Tempfer hatte es mir geschrieben, in der Konsensus-Konferenz für die neue S3-Leitlinie ist das schon diskutiert worden. Auch dort wird die Empfehlung klar zugunsten der Immuncheckpoint-Therapie ausgesprochen. Das heißt, dort haben wir nicht mehr diskutiert.

Das, was wir noch diskutiert haben, ist die Subgruppenbildung des pharmazeutischen Unternehmers. Die zweite Subgruppe, Patientinnen, die nicht für eine Chemotherapie geeignet sind, sind auch nicht für die Kombinationstherapie geeignet. Das ist, glaube ich, nicht wirklich sinnvoll. Das heißt, die würden wir anders behandeln. Deshalb würden wir diese Subgruppenbildung hier nicht nachvollzogen haben.

Zusammenfassung hier: Das Ergebnis ist plausibel. Wenn man in die Details der Daten schaut und unbedingt Subgruppen sehen will, dann gibt es die publizierten Subgruppen. Es gibt unter anderem Hinweise darauf, dass die PD-L1-Expression relevant ist. Es scheint jetzt doch vorsichtige Hinweise dafür zu geben, dass es potenziell einen ethnischen Hintergrund gibt. Hier waren relativ viele asiatische Patienten, 28 Prozent, die wir bei den anderen nicht drin hatten. Auch das könnte einen Unterschied machen. Das ist aber jeweils auf PFS und nicht auf OS bezogen. Insofern halten wir es im Moment auch nicht für relevant. Unsere Empfehlungen orientieren sich zurzeit nicht daran, weder an Ethnien noch an der PD-L1-Expression.

Zusammenfassung hier: Das erscheint uns ein relativ unstrittiges Verfahren zu sein. Das Ergebnis ist sehr plausibel und passt in den Gesamtkontext. Wir stehen auch dazu, dass sich der Standard geändert hat. Dann ist leider der, der als Zweiter oder Dritter kommt, nicht mehr vorn. Deshalb ist in dieser Indikation inzwischen bereits eine Immunchemotherapie Standard.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Gibt es dazu Ergänzungen, Anmerkungen oder Fragen? – Wir können natürlich nachher noch einmal auf das erste Verfahren zurückkommen, ich will nur versuchen, eine Strukturierung hineinzubringen. Ich sehe keine Wortmeldung.

Ich gehe zu dem zweiten Verfahren über. Da haben wir die Effektmodifikation, die das IQWiG beim Gesamtüberleben in den zwei Subgruppen sieht. Hier gibt es einen eklatanten Unterschied bei Patientinnen mit neu diagnostizierter und Patientinnen mit rezidivierter Erkrankung. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme, dass diese Beobachtung für Sie absolut unerwartet und ungewöhnlich ist. Für mich wäre es wichtig, dass Sie hier in der Anhörung mögliche Erklärungsmuster darlegen. Sie haben von unterschiedlichen Nachbeobachtungszeiten etc. pp. gesprochen und sehen dieses Phänomen etwas anders, als es Frau Specht gesehen hat, die sagte, die eine bewegt sich bei „beträchtlich“ oder „erheblich“, aber das andere ist jedenfalls kein geringerer Nutzen. Aber ist diese krasse Unterschiedlichkeit zwischen den beiden Gruppen hier so plausibel? Ja oder nein? Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann anfangen, aber ich provoziere jetzt die Kolleginnen und Kollegen, sich genauso wie in der Vordiskussion einzubringen. Der kritische Punkt ist hier, dass die gesamten Subgruppenanalysen ursprünglich auf PFS gepowert waren. Das macht es etwas schwierig, weil wir hier eine andere Methodik bekommen, bei der wir uns auf OS orientieren. Es fällt auf, dass beim Endometriumkarzinom in fast allen Studien zwei Patientinnengruppen eingeschlossen sind, nämlich einmal die mit neu diagnostizierter primär metastasierter Erkrankung und die Rezidivierten, die schon Chemotherapie gehabt haben dürfen.

Tendenziell ist in den anderen Studien, die ich eben nannte, die Anzahl von Todesfällen bei den Patientinnen mit rezidivierter Erkrankung höher, also eine etwas schlechtere Prognose – nicht dramatisch, deshalb werden die alle zusammengefasst. Hier scheint die Rate an Todesfällen bei den neu diagnostizierten Patientinnen höher zu sein. Das passt nicht in das Muster, das wir sonst beobachtet haben. Es ist für uns problematisch, daraufhin eine Subgruppenanalyse in eine Bewertung einzubeziehen, zumal – das muss man erfreulicherweise sagen – die Anzahl der Todesfälle nicht so hoch ist. Das heißt, die Beobachtung ist relativ kurz. Wir glauben, dass es deutlich mehr Ereignisse geben muss, um daraus so einen deutlich unterschiedlichen Effekt abzulesen, der ohnehin hier vielleicht von einer Zufallsverteilung abhängig ist, weil unerwartet etwas mehr Todesfälle in einer der Subgruppen aufgetaucht waren.

Deshalb sagen wir so kritisch, was die Subpopulationen angeht, zwei Argumente: einmal, nicht gut plausibel für das, was wir sonst bei diesen Patientinnen sehen, und das Zweite ist: frühe Analyse, jetzt auch OS, und eigentlich nicht darauf gepowert. Der Effekt ist nicht zu leugnen. Die Plausibilität ist gering und nach unserem Empfinden jetzt noch nicht so, dass man

daraufhin unterschiedliche Empfehlungen hat. Für uns würden wir daraufhin in der Therapie jetzt keine unterschiedlichen Empfehlungen für diese Patientinnen geben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ich gehe davon aus, dass Sie damit Herrn Vervölgyi hinreichend provoziert haben. Ihre Kolleginnen und Kollegen haben sich noch nicht gemeldet. Wir machen mit Frau Müller von der KBV und Herrn Vervölgyi vom IQWiG weiter. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich habe dazu eine Rückfrage. Herr Professor Wörmann, Sie haben Recht, es irritiert etwas.

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, man hört Sie nicht mehr

Frau Dr. Müller (KBV): Ich habe eine Rückfrage dazu. Herr Wörmann, wir hatten allerdings bei der dMMR bei Dostarlimab einen deutlicheren Effekt bei den Rezidivierten gesehen. Es gibt diese Auffälligkeit oder was einem ins Auge sticht, dass es hier im Vergleichsarm fast 20 Prozent mehr Todesfälle gibt, in der Gruppe, die den Vorteil zeigt, also die neu Diagnostizierten. Jetzt ist meine Frage. Sie haben gesagt, wir haben – –

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man hört nichts mehr, Frau Müller.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich werde manchmal stummgeschaltet, obwohl ich weder in der Nähe der Tastatur noch von irgendetwas anderem bin.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich hebe die Hände hoch.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielleicht schaltet mich jemand stumm.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein, wir haben keine finsternen Mächte im Hintergrund.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich habe Sie nicht verdächtigt, Herr Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bin doch keine finstere Macht im Hintergrund, Frau Müller. Wir haben doch Heilige Drei Könige heute.

Frau Dr. Müller (KBV): Also ganz kurz: Sie haben gesagt, wir haben das bisher eher andersherum gesehen. Wir haben im Prinzip eher mehr Todesfälle bei rezidivierten Patientinnen gesehen, was man erst einmal erwartet, wobei man – – Vielleicht haben auch die, die ein frühes fortgeschrittenes Stadium haben, auch eine schlechtere Tumorbilogie. Das kann auch sein. Was mir auffällt, ist, dass wir hier doch eine sehr große Subgruppe haben. Wir haben hier tatsächlich 200 Patienten.

(Tonausfall)

Jetzt ist es schon wieder passiert. Ich bin wirklich nicht in der Nähe. Das ist mir noch nie passiert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ihr Mikro ist auch immer grün. Ich sehe das.

Frau Dr. Müller (KBV): Aber eben wurde es rot. – Wir haben hier Subgruppen mit ungefähr 200 Patienten.

(Tonausfall)

Es schaltet immer ab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das ist der pU.

Frau Dr. Müller (KBV): Ihr Ton ist vorübergehend eingeschaltet, steht hier. Ich rede einfach weiter und versuche, ein Auge darauf zu haben. – Wir haben hier eine große Subgruppe. Wir haben ungefähr 200 Patienten in beiden zusammen, einmal 200 und einmal 183. Bei der Dostarlimab-Bewertung – –

(Tonausfall)

– Das ist etwas, was ich noch nie hatte. – Da hatten wir wesentlich weniger Patienten. Da hatten wir eine Subgruppe, Sie haben auf andere abgehoben. Wir hatten bei FIGO III und IV knapp 60 Patienten rezidiert, also nicht einmal ein Drittel.

Das ist etwas, worum es mir auch im Hintergrund geht, wenn Sie sagen, Sie haben Erfahrungen bisher, weil es tendenziell eher andersherum die Subgruppen – – Ich weiß, darauf wurde nicht gepowert, es wurde auf PFS gepowert. Sie sind aber hier wirklich groß. Das ist etwas – wenn Sie dazu noch etwas sagen können –, was mir zu denken gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Herr Wörmann, Sie haben sich dazu gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz formal: Wir reden über unterschiedliche Dinge. Damals war die Unterteilung FIGO III und FIGO IV, und jetzt geht es um rezidiert gegen primär metastasiert. Es ist nicht dieselbe Gruppe von Patientinnen, über die wir reden. Ich habe mir noch einmal die Daten der AtTend-Studie zu Atezolizumab und Pembrolizumab angeschaut. Darin sind genau diese Unterschiede gemacht worden. Es kommen entweder dieselben Zahlen zwischen den beiden heraus, was die Anzahl von Todesfällen zum Zeitpunkt der jeweiligen Auswertung angeht, oder tendenziell etwas mehr Todesfälle bei den Rezipienten. Deshalb finde ich es schwierig. Das kann Herr Vervölgyi gleich noch sagen. Wenn zwei oder drei Patientinnen in einem Arm mehr oder weniger gestorben wären, wäre der Effekt nicht mehr da. Deshalb finde ich es so schwierig, zum jetzigen Zeitpunkt solche Analysen oder solche Subgruppen so hoch zu bewerten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Müller, Sie haben „richtig“ im Chat geschrieben. Haben Sie noch eine Nachfrage oder Ergänzung zu dem, was Herr Wörmann gerade gesagt hat?

Frau Dr. Müller (KBV): Nein, die Aufteilung ist hier tatsächlich nicht exakt. Das habe ich sehr wohl bemerkt.

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

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Es ist das gleiche Merkmal, auch wenn die Unterteilung der Subgruppen damals in den anderen Studien unterschiedlich gewählt worden ist. Das ist schon richtig. Ich habe eine Rückfrage dazu und zwar, weil Sie gerade sagten, das ist nicht darauf gepowert. Wenn es auf PFS gepowert wäre, ist die Power für OS erst einmal tendenziell zu gering. Trotzdem zeigt sich diese Effektmodifikation. Das heißt, eigentlich ist sie noch drastischer, als sie wäre, wenn man sich das auf PFS anschauen würde, als wenn es tatsächlich auf OS gepowert wäre. Deshalb weiß ich nicht, ob ich dieses Argument wirklich unterschreiben würde.

Der andere Punkt ist: Wir müssen erst einmal mit den Daten arbeiten, die wir jetzt haben, auch wenn die vielleicht, wie Sie sagen, unreif sind und sich gegebenenfalls noch ändern. Im Moment ist die Sachlage aber, wie sie ist.

Eine Frage habe ich zur Vergleichbarkeit dieser Studien, also zur Dostarlimab-Studie oder zur Pembrolizumab-Studie. Es wird in der Publikation der DUO-E diskutiert, dass die Vergleichbarkeit zwischen diesen Studien nicht so gut wäre. Können diese Unterschiede gegebenenfalls auch daran liegen? Ist es gegebenenfalls dadurch zu erklären?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein Punkt ist sicher der Unterschied, das hatte ich, glaube ich, schon erwähnt, dass unter anderem die ethnische Rekrutierung unterschiedlich war. Wenn ich es richtig im Kopf habe, sind hier 28 Prozent der Patientinnen aus dem asiatischen Raum und in den anderen waren es nur 2 bis 5 Prozent. Trotzdem, wenn man sich die Verteilung anschaut: ja, die ist nicht komplett identisch. Auch die Verteilung von rezidiert zu

primär metastasiert ist etwas unterschiedlich, aber deutlich ähnlicher. Ja, man muss es immer vorsichtig sehen. Wir arbeiten fast immer nur mit einer Studie. Insofern ist es ein Luxus, dass wir mehrere Studien haben. Sie dürfen mich korrigieren. Sie haben auch einen Experten von sich aus dazu gezogen. Ich glaube, mir ist keine einzige Studie untergekommen, in der die Verteilung so ist, dass die primär metastasierten mehr Todesereignisse haben als die rezidivierten. Es ist immer entweder gleich oder andersherum. Deshalb wundere ich mich, dass das von Ihnen, Herr Vervölgyi, nicht thematisiert wurde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es andere Experten, die Herrn Wörmanns Argumentation bestärken, unterstützen, kritisieren oder sonst irgendetwas? – Ich sehe keine Wortmeldung. – Herr Vervölgyi hat sich schon gemeldet. Bitte schön.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Eine kurze Replik an Herrn Wörmann: Ich habe gerade die Daten zur Dostarlimab-Bewertung offen. Da ist es tatsächlich so, dass bei den primär diagnostizierten Patientinnen im Vergleichsarm 53 Prozent gestorben sind und bei den Rezidivierenden 40 Prozent. Im Endeffekt ist es erst einmal die gleiche Richtung. Der Unterschied ist nicht so groß. Aber das sind dMMR-Patienten. Das ist vielleicht nicht gut zu vergleichen, aber es gibt tatsächlich auch andere Beispiele, in denen das so ist wie hier.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Wortmeldungen? – Herr Vervölgyi, noch einmal.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zur DUO-E-Studie und zu dieser Bewertung zu Durvalumab. Wir haben in der Dossierbewertung zu mehreren Endpunkten geschrieben, dass keine verwertbaren Daten zum Patient Global Impression Score of Change und zu den Immunvermitteln UE vorliegen. Wir haben relativ deutlich und klar geschrieben, was eigentlich fehlt. Zu keinem haben Sie Daten nachgereicht. Vielleicht könnten Sie einmal ausführen, welche Beweggründe Sie dafür geleitet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte für den pU dazu etwas sagen? – Frau Buschmann, bitte.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Sehr gerne erst einmal zu Ihrem ersten Punkt, dem PRO-CTCAE: Es ist so, dass die Studie 2020 gestartet ist und das Protokoll vorher aufgesetzt wurde. Soweit ich das überblicken kann, waren Ihre Empfehlungen zur Auswertungsmethodik beim PRO-CTCAE Ende 2020, sodass es von unserer Seite aus nicht möglich war, diese Empfehlungen für die Validierung rund um den PRO-CTCAE einzubauen. Des Weiteren war in der IQWiG-Bewertung angemerkt, dass die Kriterien, die für eine valide Auswertung dieser Fragebögen vorliegen, letzten Endes für die Studie nicht gegeben scheinen. Deshalb haben wir dazu keine neuen Auswertungen eingereicht. Beantwortet das Ihre erste Frage?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Nicht wirklich, weil ich zum PRO-CTCAE nicht gefragt habe. Ich habe zum PGIC gefragt. Da haben Sie Daten im Dossier vorgelegt. Die haben wir kritisiert und gesagt, welche wir gerne sehen würden. Dazu haben Sie keine Daten nachgereicht.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Dann habe ich das missverstanden. Bei dem PGIC war es so, dass wir die Daten, die wir eingereicht haben, relativ konservativ ausgewertet haben. Das heißt, jeweils nur eine Verschlechterung bewertet haben, wenn der Patient wirklich diese Verschlechterung angekreuzt hat. Sie haben im IQWiG-Bericht angemerkt, dass man ein wenig schlechter mit auswerten könnte. Das haben wir uns für die Subgruppe nach Krankheitsstatus angeschaut. Hier gab es keine Änderung bei den Effektschätzern. Das heißt, für beide Subpopulationen lag keine statistische Signifikanz vor. Deshalb haben wir letzten Endes darauf verzichtet, den PGIC nach der vorgeschlagenen Auswertungsmethodik noch einmal komplett inklusive Subgruppen durchzurechnen und nachzureichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Dazu habe ich eine Nachfrage: Erst einmal wäre das Ergebnis für die Gesamtpopulation relevant, nicht für die Subgruppe. Es kann sein, dass die beiden Subgruppen deshalb nicht signifikant sind, weil sie jeweils zu geringe Power ergeben. Wie ist das Ergebnis für den PGIC in der Gesamtpopulation gewesen?

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Das Ergebnis in der Gesamtpopulation haben wir uns nach der neuen Auswertungsmethode nicht angeschaut.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Warum nicht, wenn ich nachfragen darf?

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Weil wir uns letzten Endes in der Subgruppendifkussion beim Krankheitsstatus auf diese beiden Subgruppen konzentriert und die Auswertung erst einmal danach angeschaut haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Vervölgyi, es führt nicht weiter. Aber Sie haben trotzdem die Möglichkeit, ein drittes Mal zu fragen.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Nein, diese Argumentation erschließt sich mir leider nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Manche Dinge möchte man auch nicht wissen. – Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Können Sie zu den immunvermittelten UE etwas sagen?

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Zu den immunvermittelten speziellen Adverse Events haben wir uns die Daten auch noch einmal angeschaut. Es ging zum einen darum, ob die AEPI bei den AESI integriert waren. Hier konnten unsere Statistiker bestätigen, dass das nicht der Fall gewesen ist. Wir haben im Rahmen der Nutzenbewertung vollumfängliche Auswertungen zu den UESI inklusive Subgruppen eingereicht. Wir haben bei dieser Analyse, in der wir die nicht vorhandenen AEPI weggelassen haben, gesehen, dass die Effektschätzer für die einzelnen Group Terms komplett identisch gewesen sind. Das heißt, die Ergebnisse, die wir eingereicht haben, sind identisch mit einer Analyse ohne AEPI. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt war: Wir haben uns für die Gesamtraten die UESI angeschaut, ohne die UESI von Olaparib. Hier gab es bei den Effektschätzern keine Änderungen hinsichtlich der Gesamtaussage. Das heißt, die UESI nach jeglichen Schweregraden sind weiterhin statistisch signifikant zu Ungunsten von Durvalumab und Olaparib gewesen. Bei den schwerwiegenden und schweren UESI ergab sich weiterhin keine statistische Signifikanz. Deshalb haben wir auf die Einreichung quasi identischer Daten verzichtet.

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

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Zumindest wäre diese Info relevant gewesen, dass man das nachvollziehen kann. Ich habe das so verstanden, dass die Auswertung, die Sie im Dossier vorgelegt haben, diejenigen Ereignisse umfasst, die eine Intervention zur Folge hatten und nicht unabhängig von einer Intervention. Ist das richtig? Und wenn ja, dann müsste es trotzdem eine unterschiedliche Auswertung geben zu genau diesen – ich glaube, das hatten Sie gerade AEPI genannt –, die unabhängig von der Intervention sind, quasi eine breiter gefasste Definition der Immunvermittlung UE. Könnten Sie das kurz erläutern? Das habe ich noch nicht ganz verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Buschmann.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Könnten Sie Ihre Frage bitte konkretisieren? Ich weiß nicht, ob ich richtig verstanden habe, worauf Sie hinaus wollen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Wenn ich das aus dem Dossier und unserer Dossierbewertung, wie wir es geschrieben haben, richtig verstehe, ist, dass wir Ihre Auswertung zu

immunvermittelten UE deshalb nicht verwerten konnten, weil diese nur diejenigen Ereignisse umfasst, die mit einer Intervention, zum Beispiel mit Steroiden oder Immunsuppressiva etc. behandelt wurden, und nicht unabhängig davon. Es liegen nicht alle Ereignisse vor, die grundsätzlich ein immunvermitteltes UE sein könnten, aber nicht behandelt worden sind, sondern nur die, die gleichzeitig behandelt wurden.

Wenn das so ist, müsste es eine Auswertung geben, die unabhängig von der Behandlung dieser Ereignisse, die es gibt, ist, ohne dass die Patienten behandelt werden mussten. Das wäre meines Erachtens eine andere Auswertung.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Ich glaube, ich habe verstanden, worauf Sie hinaus wollen. Die UESI sind sowohl behandlungsbedürftige, als auch die nicht behandelt werden, mit potenziell immunvermitteltem Hintergrund. Das heißt, die, die nicht behandelt werden, sollten aber engmaschig monitoriert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Umfassen diese UESI, die Sie gerade nennen, die unabhängig von der Behandlung sind, auch infusionsbedingte Reaktionen und Hypersensibilität etc.? Das ist tatsächlich enthalten, oder nicht?

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Diese infusionsbedingten Reaktionen sind Teil der UESI. Das ist korrekt. Was ich zu meiner Ausführung von eben noch ergänzen muss, ist: Als ich gesagt habe, dass wir die Olaparib-spezifischen UESI herausgerechnet haben, habe ich vergessen zu erwähnen, dass wir die infusionsbedingten und Hypersensitivitätsereignisse auch aus dieser Analyse der Gesamtraten der UESI herausgenommen haben. Das heißt, die sind ebenfalls nicht enthalten. Da gibt es keine Änderung der Aussagen zu vorher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Aber diese Analysen haben Sie mit der Stellungnahme nicht vorgelegt, sondern Sie sagen uns jetzt, dass da die gleichen Ergebnisse herauskommen. So fasse ich das jetzt zusammen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Buschmann (AstraZeneca): Das ist korrekt. Die Analysen lagen uns leider zu spät vor, sodass sie nicht in die Stellungnahme mit eingeflossen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Brauchen Sie die, Herr Vervölgyi?

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Ich gehe nicht davon aus, dass sie das Ergebnis großartig verändern werden. Trotzdem sind es natürlich relevante Daten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller (KBV): Ich habe noch zwei Fragen – ich hoffe, es klappt jetzt, dass ich nicht wieder stumm geschaltet werde –, und zwar eine an den pharmazeutischen Unternehmer, aber vorher eine an die Fachgesellschaften zu etwas ganz anderem. Das ist vielleicht einfacher zu beantworten als Spekulationen über unterschiedliche Subgruppen, die anders ansprechen.

Wir haben hier in der Studie Nachteile bei einigen Morbiditätsendpunkten. Es sind EORTC-Bögen, bei denen es als Morbiditätsendpunkte erfasst wurde. Da ist meine Frage: Sind Übelkeit und Erbrechen, Dyspnoe, Appetitverlust, Verstopfung, Geschmacksveränderungen aus Ihrer Sicht mögliche Symptome eines Endometriumkarzinoms oder nicht? Es geht um die Abgrenzung Nebenwirkungen, Morbiditätsereignisse. Das IQWiG hat das an anderer Stelle allerdings bei den Nebenwirkungen diskutiert, nicht in Bezug auf diese Ereignisse, dass das nicht immer ganz trennscharf ist. Können Sie sich vorstellen, dass ein Fortschreiten eines Endometriumkarzinoms diese von mir genannten Symptome auslöst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Müller. – Frau Professor Lüftner, Sie haben sich gemeldet.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): ... (akustisch unverständlich)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Man versteht nichts, Frau Lüftner. Nein, es kommt nichts herüber. Das Mikro scheint wirklich den Geist aufgegeben zu haben. – Kann sonst jemand etwas dazu sagen? – Ich sehe Herrn Professor Tempfer.

Herr Prof. Dr. Tempfer (DGGG): Ja, grundsätzlich wäre das möglich. Dyspnoe bei Pleurakarzinose oder Pleuraerguss kann durchaus auch bei einem Endometriumkarzinom im fortgeschrittenen Stadium auftreten, Übelkeit, Erbrechen bei abdominaler Beteiligung. Das ist grundsätzlich möglich, aber es ist nicht sehr häufig. Ich hoffe, das beantwortet die Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Tempfer. – Wir haben jetzt noch Herrn Grabowski. Frau Lüftner schreibt im Chat: Alles ist von der Grunderkrankung erklärt.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich habe das Mikro umgestellt. Können Sie mich jetzt hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Verzeihen Sie bitte. – Das ist schon alles erklärbar. Es kommt darauf an, wie groß die abdominelle Tumorlast ist und ob wir eine Aszites oder in Einzelfällen eine Peritonealkarzinose haben. Das ist erklärbar. Das ist so ein komplexes Beschwerdebild beim Endometriumkarzinom. Die Patientinnen sind so schwerkrank, dass man das sehr wohl alles darauf zurückführen kann. Das ist alles auch medikamentös assoziiert. Es ist ein komplexes Mischbild. Aber man kann es in der abdominalen Symptomatik unterbringen, ja.

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

Herr PD Dr. Grabowski (NOGGO): Es bleibt mir nichts zu ergänzen. Frau Professor Lüftner war schneller. Ich möchte nur bestätigen, was Frau Professor Lüftner gesagt hat.

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

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank, das hat mir geholfen. Es kann auftreten, sowohl als Symptomatik als auch als Nebenwirkung. Es ist keine klare Abgrenzung möglich. Ich frage auch deshalb: Wir haben hier den etwas paradoxen Effekt, dass wir diesen deutlichen Vorteil bei der Progression, beim OS, und den gegenteiligen Effekt bei der Morbidität haben. Der ist moderat, aber er ist da. Man fragt sich natürlich: Ist das plausibel, dass das ein Fortschreiten der Erkrankung ist? Oder sind das möglicherweise auch Nebenwirkungen der Therapie? Ich beziehe mich jetzt auf die Gruppe, die auch in der Erhaltung unter anderem Olaparib bekommen hat. Ich sage es nur. Das fragt man sich natürlich. Da ist bei mir ein großes Fragezeichen. Ich habe aber mitgenommen, dass hier eine klare Abgrenzung nicht möglich ist, weil wir in den Gesamtraten der Safety nichts sehen. Da sehen wir keine Unterschiede. Das ist das, was wir heranziehen. Gut, das ist die eine Frage.

Die andere geht an den pU. Es geht darum, dass das IQWiG darauf hingewiesen hat, dass für die PROs, für einen relevanten Anteil, keine Baselinewerte oder keine Werte im Studienverlauf vorlagen. Können Sie hierzu einige Worte zu möglichen Ursachen ausführen, vielleicht auch zu dem Zeitraum, in dem die Studie stattfand?

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

Frau Specht (AstraZeneca): Ich glaube, dass wir über die Gründe nur spekulieren können. Derzeit liegen uns keine verifizierten Gründe dafür vor, warum das zu Baseline bei einigen Patienten so ausgesehen haben mag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, sind Sie damit zufrieden?

Frau Dr. Müller (KBV): Das hilft nicht besonders viel weiter. Ist die Studie zum größeren Teil unter pandemiebedingten Restriktionen mit möglicherweise nicht ganz einfachem Zugang durchgeführt worden? Wir haben gehört, es gibt auch asiatische Patienten. Ich weiß nicht,

woher die sind, aber es gab einige Länder, die sehr restriktiv waren. Oder haben Sie sich das nicht angeschaut?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner, bitte.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ich möchte rein aus der Klinik etwas dazu sagen. Es sind schwerstkranke Frauen. Denen hinterherzulaufen, um Quality-of-Life-Daten oder Patient Reported Outcomes zu bekommen, ist sehr mühselig. Wenn ich eine von meinen Study-Nurses bitte, dass sie dies mit Anwendung von subtilem, liebevollem Nachdruck macht, dann sagt sie mir, das kann ich mir selber machen. Das macht sie nicht, dass sie Patienten allzu sehr auf dem Wecker geht und sie belästigt. Ich kann mir sehr gut vorstellen, dass es gerade in der Pandemie bei den schwerkranken Frauen, die sich schon Mühe geben mussten, dass sie überhaupt in Kliniken gekommen sind, schwierig ist, eine Nachhaltigkeit bei den Patient Reported Outcomes zu bekommen. Das kann ich wirklich nachvollziehen.

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

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Danke schön. – Ich schaue in die Runde. Weitere Fragen zu dem Zweier oder dem Dreier? Frau Müller hat eben die Olaparib-Erhaltung angesprochen. Sie hatte bei der Olaparib-Erhaltung die schweren Nebenwirkungen CTCAE Grad 3 und 4 angesprochen, die signifikant höher lagen als im Placebo- und im Durvalumab-Arm.

Vielleicht noch eine Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie die durch Olaparib in der Erhaltungstherapie zusätzlich hervorgerufenen schweren Nebenwirkungen in ihrer klinischen Bedeutung ein? Frau Lüftner, vielleicht können Sie dazu etwas sagen, dass wir das einordnen können.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Das sind zum Teil vorbestrahlte, vorchemotherapierte oder eben De-novo-Patientinnen. Das Olaparib hat eine Knochenmarkstoxizität, es macht Anämien. Ich würde sagen, bei diesen Patientinnen haben wir andere Sorgen, als uns im ganz großen Stil über eine Anämie Gedanken zu machen. Die Patientinnen werden im Rahmen der Großzügigkeit und der klinischen Angemessenheit transfundiert, und wir denken über andere Dinge nach. Das würde ich jetzt einfach so sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, Ergänzungen, Bemerkungen? – Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß (GKV-SV): Ich habe auch eine Frage zur Weiterbehandlung, zur Erhaltungstherapie mit Olaparib. Es ist aus der Zulassung von Durvalumab nicht ganz eindeutig erkennbar, aber aus der Zulassung von Olaparib schon. Es ist doch so, dass nur Patientinnen die nicht progredient sind, mit Olaparib und mit Durvalumab in der Erhaltungstherapie, weiterbehandelt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lüftner hält die Daumen hoch. Für das Protokoll: Sie hat sie erneut gehoben und mit dem Kopf genickt. Sie bestätigt das, Frau Groß. – Weil wir den Film nicht aufnehmen, Frau Lüftner.

Frau Prof. Dr. Lüftner (DGHO): Ja, das ist so, sonst würde es keinen Sinn machen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß, bitte.

Frau Groß (GKV-SV): Alles klar, vielen Dank. Es ging um die Klarstellung, dass das auch so gemacht wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Alles klar. – Frau Müller, Sie haben sich auch gemeldet.

Frau Dr. Müller (KBV): Ja, vielleicht eine kleine Frage, damit Olaparib nicht ganz hinten herunterfällt: Das ist eher eine formale Fragestellung, die wir haben.

(Tonausfall)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt ist der Teufel wieder in ihrem Mikro.

Frau Dr. Müller (KBV): An den pU, ich hoffe, Sie können dazu etwas sagen. – Ich halte jetzt meine Hände hoch, damit ich keine – – Ich bin wirklich nicht mal in der Nähe. – So, ganz kurz: Wie ist das? Sie haben in der Studie die Patienten einer unterschiedlichen Erhaltungstherapie zugeteilt, wenn sie nicht progredient waren. Die Patienten mit pMMR haben Olaparib Add-on zu Durvalumab bekommen und die mit dMMR, jetzt wieder das andere Dossier D-1091, nicht. Das war Ihre Entscheidung. Also die, die überhaupt eine Erhaltungstherapie bekommen, wer einen Progress hat, hat eher eine Folgetherapie. Warum haben Sie sich dafür entschieden? Es ist einfach unter der Vorstellung, dass pMMR möglicherweise schlechter anspricht und man noch etwas Add-on braucht, weil man sich vorstellen kann, dass eine Erhaltungstherapie, eine Kombination doch toxischer ist als eine Checkpoint-Monotherapie. Es interessiert mich eigentlich nur. Es ist für die Bewertung nicht wirklich wichtig. Nur, wenn Sie etwas dazu sagen können.

Frau Dr. Diemert (AstraZeneca): Wir haben in der Studie erst einmal nicht diese Aufteilung nach d- und pMMR gemacht. Danach wurde nur stratifiziert. Die Anpassung des Labels hat sich aus den Studienergebnissen ergeben, weil wir gesehen haben, bei den dMMR-Patientinnen sehen wir einen sehr großen Vorteil durch die Zugabe von Durvalumab. Aber das Olaparib bringt dann nicht mehr noch extra einen Vorteil für die Patientin hinzu, während wir bei den pMMR-Patientinnen gesehen haben, dass das zusätzliche Olaparib einen Vorteil beim PFS und beim Gesamtüberleben gibt. Daraus hat sich im Prinzip die Zulassung ergeben. Das war aber im ursprünglichen Studiendesign nicht so. Ich hoffe, das hilft Ihnen weiter.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Dr. Müller (KBV): Vielen Dank. So hatte ich es auch erst verstanden. Dann wurde es wieder anders. Ich habe es in der Einführung anders verstanden, deshalb habe ich noch einmal nachgefragt. Ursprünglich war das auch mein Verständnis, dass die alle beides bekommen haben und dass dann stratifiziert die Subgruppen ausgewertet wurden und die Zulassung datenbasiert danach erfolgt ist, was besser gewirkt hat.

Frau Dr. Diemert (AstraZeneca): Richtig.

Frau Dr. Müller (KBV): Dann habe ich in der Einführung – das war wahrscheinlich ein Missverständnis – gedacht, ich habe es doch falsch verstanden. Es wurde von vornherein zugewiesen. Danke, dann ist das klargestellt. Dann ist auch klar, warum die höhere Toxizität, die Frau Lüftner angesprochen hat, hier in Kauf genommen wird. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das macht auch Sinn. Danke schön. – Ich sehe keine Wortmeldung mehr. Dann gebe ich dem pU, ich vermute, Sie machen das wieder, Frau Specht, die Gelegenheit, ein Resümee zu ziehen.

Frau Specht (AstraZeneca): Vielen Dank für diese Möglichkeit, Herr Professor Hecken. Ich mache es allerdings ganz kurz. Wir haben alle drei Verfahren ausreichend diskutiert. Ich möchte mich an der Stelle lediglich für die rege Diskussion und die Aufmerksamkeit bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das diskutieren, was wir heute gehört haben. Damit beende ich diese Anhörung, die zugleich auch die letzte für heute war – Erster Arbeitstag, acht Anhörungen, das reicht auch. Gutes neues Jahr und dann bis morgen. Auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 16:55 Uhr